

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 003**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 311/51</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/75</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/08</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/81</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/34</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/84</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/58</b>	(2006.01)	<b>C07D 233/60</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/62</b>	(2006.01)	<b>C07D 233/61</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/96</b>	(2006.01)	<b>C07D 233/72</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/34</b>	(2006.01)	<b>C07D 235/16</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/56</b>	(2006.01)	<b>C07D 235/18</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/64</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/18</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/74</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2008 E 08777408 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2172450**

54 Título: **Nuevo derivado de sulfonamida de ácido malónico y uso farmacéutico del mismo**

30 Prioridad:

**20.06.2007 JP 2007163099**

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

**07.02.2014**

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION  
(100.0%)  
2-6-18, KITAHAMA CHUO-KU, OSAKA-SHI  
OSAKA 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIDA, TOMOHIRO;  
SAKASHITA, HIROSHI;  
NUMATA, ATSUSHI;  
TAHARA, SAORI y  
KAWASUMI, HISASHI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 442 003 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Nuevo derivado de sulfonamida de ácido malónico y uso farmacéutico del mismo

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a un derivado de sulfonil malonamida que es un ligando para un receptor tipo 2 de angiotensina (de aquí en adelante indicado como receptor AT<sub>2</sub>), que preferiblemente tiene una acción agonista en el receptor AT<sub>2</sub>, y un agente farmacéutico que contiene el mismo.

**[Antecedentes de la invención]**

10 Biológicamente, el angiotensinógeno se convierte a través de renina en angiotensina I, que posteriormente se convierte en angiotensina II (AngII) mediante la conversión de enzimas tal como la enzima de conversión de angiotensina (ACE) y similares in vivo, la AngII resultante tiene una acción fisiológica potente y pleiotrópica.

15 Como los receptores de AngII, se han identificado el receptor de angiotensina tipo 1 (de aquí en adelante indicado como receptor AT<sub>1</sub>) y el receptor AT<sub>2</sub>. Se ha entendido generalmente que las acciones convencionalmente bien conocidas de AngII tal como efecto presor sobre la presión arterial, vasoconstricción y otros efectos están mediados principalmente por los receptores AT<sub>1</sub> clásicos. Por otro lado, los roles fisiológicos del receptor AT<sub>2</sub> han sido revelado rápidamente en los últimos años. La acción a través del receptor AT<sub>2</sub> se opone sobre todo al efecto mediado por el receptor AT<sub>1</sub> en un número de células y tejidos y el receptor AT<sub>2</sub> actúa principalmente hacia la prevención del avance de enfermedades en el transcurso de la aparición y el desarrollo, como lo demuestran sus efectos antiproliferativos, antihipertróficos y antihipertensivos, la promoción de apoptosis, la inhibición de la producción de matriz extracelular y similares. Si bien el receptor AT<sub>2</sub> está altamente expresado en un amplio rango en la vida fetal, el nivel de expresión disminuye rápidamente después del nacimiento. Sin embargo, se ha conocido que la re-expresión específica del tejido de AT<sub>2</sub> en condiciones patológicas, tales como la lesión vascular, remodelado cardiovascular después de un infarto de miocardio y similares, de ese modo la importancia del receptor AT<sub>2</sub> implicado en la prevención de la aparición y avance de varias enfermedades está atrayendo mucha atención.

25 Acciones farmacológicas previstas generalmente a través de la activación del receptor AT<sub>2</sub> han sido informadas en varios documentos, incluyendo un documento de Gasparo et al. (ver referencia no patente 1). Por lo tanto, una variedad de efectos terapéuticos o preventivos en varias enfermedades podría esperarse como uso farmacéutico de agonista del receptor AT<sub>2</sub>. Como sus enfermedades diana, se consideran varios grupos de trastornos que involucran el sistema renina-angiotensina-aldosterona (de aquí en adelante indicada como RAAS), tales como enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares y similares, accidente cerebrovascular, enfermedad renal, enfermedad cardiaca, hipertensión, diabetes, síndrome metabólico y similares se pueden dar como ejemplos.

30 Como agonista del receptor AT<sub>2</sub> no peptídico, hasta ahora han sido divulgados compuestos de 3-fenil-2-tiofeno sulfonamida o bifenil sulfonamida (ver referencias no patente 2, 3, referencias patente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Sin embargo, los compuestos descritos en estas referencias no patente y referencias patente se caracterizan por una combinación de una estructura de bisarilo y un grupo sulfonamida y similares, y un derivado de sulfonil malonamida no está claramente indicado o sugerido.

Si bien los derivados de sulfonil malonamida son conocidos como herbicidas (véase referencia patente 10), todos ellos son derivados de sulfonil malonamida no sustituidos, y no se hace referencia a un agonista del receptor AT<sub>2</sub> para un derivado de sulfonil malonamida que tiene un sustituyente en la posición 2 de la estructura malonamida.

40 Los agonistas de los receptores AT<sub>2</sub> reportados hasta los tiempos actuales no han sido confirmados con respecto a la selectividad respecto de otras moléculas diana, propiedad farmacocinética y/o seguridad. Además, ninguno de los compuestos exitosamente disponibles o en desarrollo como un producto farmacéutico se ha dado a conocer sobre la base del mecanismo de acción agonista en los receptores AT<sub>2</sub>.

Referencia no patente 1: Pharmacol. Rev., 52, 415-472 (2000)

Referencia no patente 2: J. Med. Chem., 47, 5995-6008 (2004)

45 Referencia no patente 3: J. Med. Chem., 49, 7160-7168 (2006)

Referencia patente 1: W002/096883

Referencia patente 2: W006/109058

Referencia patente 3: W003/064414

Referencia patente 4: W004/046128

50 Referencia patente 5: W004/046137

Referencia patente 6: W004/085420

Referencia patente 7: W006/109056

Referencia patente 8: W006/109058

Referencia patente 9: W004/046141

5 Referencia patente 10: Patente de la India No. 178290

**Divulgación de la invención**

**Problemas que deben ser resueltos por la invención**

10 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo ligando, preferiblemente un agonista nuevo, para un receptor de AT<sub>2</sub>, que se espera como producto farmacéutico, para contribuir de ese modo al desarrollo de métodos terapéuticos y/o preventivos para diversas enfermedades.

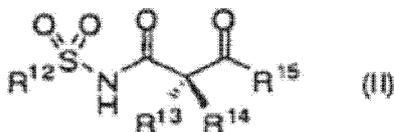
**[Medios para resolver los problemas]**

15 Los presentes inventores han descubierto que un cierto tipo de derivado de sulfonil malonamida tiene una acción agonista en los receptores AT<sub>2</sub> y condujeron estudios intensivos. Como resultado, han encontrado que un nuevo derivado de sulfonil malonamida que tiene una acción agonista selectiva y potente en el receptor AT<sub>2</sub> se puede esperar como producto farmacéutico, lo que resultó en la terminación de la presente invención.

En consecuencia, la presente invención se refiere al siguiente derivado de sulfonil malonamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y el uso de un ligando, agonista y similares que comprende el mismo.

En particular, la presente invención proporciona lo siguiente:

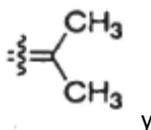
1. Un derivado de sulfonil malonamida representado por la siguiente fórmula (II)



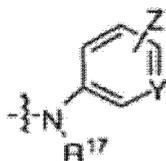
20 donde R<sup>2</sup> es 2-naftilo, trans-β-estirilo, fenetilo, 3-fenoxipropilo o 4-fenilbutilo;

25 uno de R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> es un átomo de hidrógeno, y el otro es isopropilo, isobutilo, neopentilo, alilo, -CH<sub>2</sub>-R<sup>16</sup> donde R<sup>16</sup> es cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o -CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> opcionalmente forman amino cíclico opcionalmente sustituido junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo),

-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-R<sup>16'</sup> (donde R<sup>16'</sup> es ciano o alcoxi C<sub>1-6</sub>), o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar<sup>2</sup> (donde n es un número entero de 1 a 3, y Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido), o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> opcionalmente forman, junto con un átomo de carbono unido al mismo, la siguiente fórmula

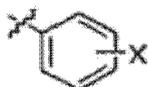


30 R<sup>15</sup> es di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino o la siguiente fórmula



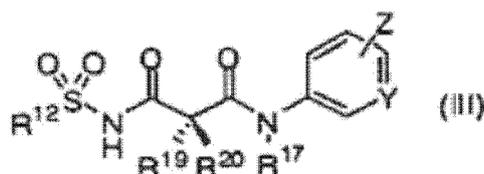
donde Z es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o trifluorometilo, Y es un átomo de nitrógeno o CH, R<sup>17</sup> es etilo, isopropilo o 3-pentilo, siempre que cuando Y es un átomo de nitrógeno, después Z es un átomo de hidrógeno, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo.

- 5 2. El derivado de sulfonil malonamida del punto 1, donde Ar<sup>2</sup> para R<sup>13</sup> o R<sup>14</sup> es fenilo sustituido representado por la siguiente fórmula



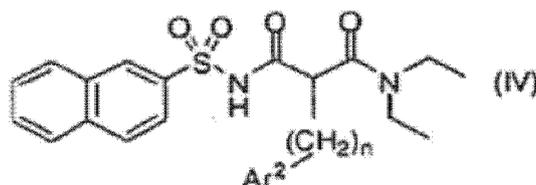
- 10 donde X es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, nitro, amino (excluyendo la sustitución en la posición orto), -NHCOAr<sup>3</sup>, -NHCOOAr<sup>3</sup>, -NHCONHAr<sup>3</sup>, -NHSO<sub>2</sub>Ar<sup>3</sup>, -OAr<sup>3</sup> (donde Ar<sup>3</sup> es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido), -NHCOR<sup>18</sup> (donde R<sup>18</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido), alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo.

3. El derivado de sulfonil malonamida del punto 1, que está representado por la siguiente fórmula (III)



- 15 donde R<sup>12</sup>, R<sup>17</sup>, Y y Z son como se define en el punto 1, uno de R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> es un átomo de hidrógeno, y el otro es isopropilo, isobutilo, neopentilo, alilo, ciclopropilmetilo o -CH<sub>2</sub>-Ar<sup>2</sup>, donde Ar<sup>2</sup> es como se define en el punto 1, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo.

4. El derivado de sulfonil malonamida del punto 1, que está representado por la siguiente fórmula (IV)

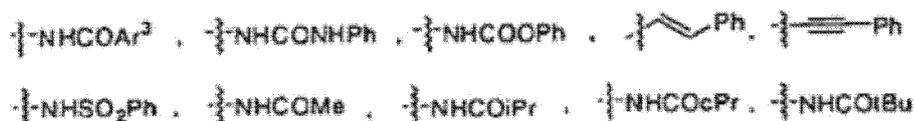


- 20 donde n es un número entero de 1 a 3, Ar<sup>2</sup> es como se define en el punto 1, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo.

5. El derivado de sulfonil malonamida del punto 4, donde Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido representado por la siguiente fórmula

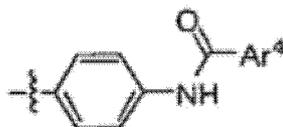


- 25 donde R<sup>21</sup> es un átomo de flúor, un átomo de cloro, nitro, ciano, amino (excluyendo la sustitución en la posición orto), dimetilamino, metoxi, trifluorometoxi, metoxicarbonilo, fenilo, 2-piridilo, 1-imidazolilo, 2-isoindolinilo, 1-oxo-2-isoindolinilo o la siguiente fórmula



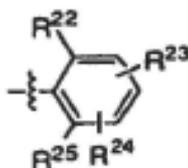
donde Ar<sup>3</sup> es como se define en el punto 2, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo.

6. El derivado de sulfonil malonamida del punto 4, donde Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido representado por la siguiente fórmula



5

donde Ar<sup>4</sup> es 2-tienilo, 2-furilo, 4-piridilo, 3-piridilo, 2-piridilo o la siguiente fórmula



10

donde R<sup>22</sup> y R<sup>25</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, amino, un átomo de flúor, hidroxilo, metoxi, metilo o un átomo de cloro, R<sup>23</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y R<sup>24</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, amino, metoxi o ciano, y n es 1, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo.

7. El derivado de sulfonil malonamida del punto 1, que es un compuesto seleccionado de:

N,N-dietil-2-[4-[(2, 6-difluorobenzoil)amino]bencil]-N'-(2-naftilsulfoil)malonamida,

(2S)-2-[4-(benzoilamino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

15

(2S)-N,N-dietil-2-[4-[(2-fluorobenzoil)amino]bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

(2S)-N,N-dietil-2-[4-[(3-fluorobenzoil)amino]bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

(2S)-N,N-dietil-2-[4-[(2, 4-difluorobenzoil)amino]bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

(2S)-N,N-dietil-2-[4-[(4-metilbenzoil)amino]bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

(2S)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[4-[(2-tionil)amino]bencil]malonamida,

20

(2S)-N,N-dietil-2-[4-[(2-furoil)amino]bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

(2S)-2-[4-[(2-amino-5-fluorobenzoil)amino]bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

(2S)-2-[4-[(2-amino-6-fluorobenzoil)amino]bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

(2S)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[4-[(2-piridilcarbonyl)amino]bencil]malonamida,

(2S)-2-[4-[(2-amino-4-clorobenzoil)amino]bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

25

(2S)-2-[4-[(2-aminobenzoil)amino]bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

(2S)-2-[4-[(2-amino-5-clorobenzoil)amino]bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

(2S)-2-[4-[(2-amino-4, 5-difluorobenzoil)amino]bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

(2S)-2-[4-[(2-amino-4-fluorobenzoil)amino]bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

(2S)-2-[4-[(2-amino-5-metilbenzoil)amino]bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

- 2-(4-fluorobencil)-N-isopropil-N-(3-piridil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida,  
 2-alil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida,  
 N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida,  
 N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-fenetilsulfonilmalonamida,  
 5 N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S o 2R)-2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-2-estirilsulfonil)malonamida,  
 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-fenetilsulfonilmalonamida, o  
 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo.
- 10 8. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de sulfonil malonamida de uno cualquiera de los puntos 1 a 7, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo, como principio activo.
9. El derivado de sulfonil malonamida de uno cualquiera de los puntos 1 a 7, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo para su uso como agonista del receptor AT<sub>2</sub>.
- 15 10. El derivado de sulfonil malonamida del punto 7, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo para su uso como agonista del receptor AT<sub>2</sub>.
11. El derivado de sulfonil malonamida del punto 10, donde el agonista del receptor AT<sub>2</sub> es selectivo del receptor AT<sub>2</sub>.
12. El derivado de sulfonil malonamida de uno cualquiera de los puntos 1 a 7, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo para su uso en el tratamiento y profilaxis de un trastorno que involucra el sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- 20 13. El derivado de sulfonil malonamida del punto 12, donde el trastorno que involucra el sistema renina-angiotensina-aldosterona se selecciona de accidente cerebrovascular, enfermedad renal, enfermedad cardiaca, hipertensión, diabetes, complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico y la hiperlipidemia.
- 25 La presente invención está dirigida a los derivados de sulfonil malonamida tal como se define en las Fórmulas (II), (III) y (IV). En lo que respecta, la siguiente descripción se refiere a derivados de sulfonil malonamida distintos de los definidos por las Fórmulas (II), (III) y (IV), tal divulgación es para el propósito de proporcionar la ilustración y la habilitación solamente
- [Efecto de la invención]
- 30 El derivado de sulfonil malonamida de la presente invención tiene una acción agonista potente y selectiva en el receptor AT<sub>2</sub>, y es útil como fármaco terapéutico o preventivo para diversas enfermedades. Como enfermedades diana, se consideran diversos grupos de trastornos que implican RAAS, tales como las enfermedades cardiovasculares y metabólicas y similares, y particularmente accidente cerebrovascular, enfermedad renal, enfermedad cardiaca, la hipertensión, la diabetes, síndrome metabólico y similares
- Cada símbolo utilizado en la presente especificación se explica más abajo.
- 35 Estar opcionalmente sustituido significa que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes o que está sustituido.
- Alquilo C<sub>1-6</sub> significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene un número de carbonos de 1 a 6, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y similares
- 40 Alquenilo C<sub>2-6</sub> significa un grupo hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 6 y que contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono, tal como vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, 2-metil-2-propenilo, prenilo, isopentenilo, 2-hexenilo y similares.
- Alquinilo C<sub>2-6</sub> significa un grupo hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 6 y que contiene uno o más enlaces triples carbono-carbono, tal como etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-pentinilo, 5-hexinilo y similares.
- 45 Cicloalquilo C<sub>3-10</sub> significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado que tiene un número de carbonos de 3 a 10, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Además, el cicloalquilo puede ser condensado con un anillo de benceno para formar indano (por ejemplo, indan-1-ilo, indan-2-ilo, etc.),

tetrahidronaftaleno (por ejemplo, tetrahidronaftalen-5-ilo, tetrahidronaftalen-6-ilo, etc.) y similares.

Cicloalquilo C<sub>3-10</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> significa el "alquilo C<sub>1-6</sub>" sustituido con el "cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" mencionado más arriba. El "alquilo C<sub>1-6</sub>" es preferiblemente alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 3, tal como ciclopropilmetilo, 2-ciclobutilmetilo, 3-ciclopentilpropilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo y similares.

- 5 Arilo significa un grupo hidrocarburo aromático que preferiblemente tiene un número de carbonos de 6 a 14, tal como fenilo, naftilo, y similares. Este grupo contempla un grupo bicíclico orto-fusionado que tiene un átomo anular de 8 a 10 donde al menos un anillo es un anillo aromático (por ejemplo, indenilo, etc.) y similares.

10 Aril alquilo C<sub>1-6</sub> significa el "alquilo C<sub>1-6</sub>" mencionado más arriba sustituido con el "arilo" mencionado más arriba. Los ejemplos del mismo incluyen bencilo, benzhidrilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2-(1-naftil)etilo, 2-(2-naftil)etilo, 3-(2-naftil)propilo, 4-(2-naftil)butilo y similares.

Ariloxi alquilo C<sub>1-6</sub> significa el "alquilo C<sub>1-6</sub>" mencionado más arriba sustituido con "ariloxi", donde en resto arilo del "ariloxi" es tal como se define más arriba para "arilo". El "alquilo C<sub>1-6</sub>" es preferiblemente alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 3, tal como 2-fenoxietilo, 3-fenoxipropilo, 2-(1-naftoxi)etilo, 2-(2-naftoxi)etilo, 3-(1-naftoxi)propilo, 3-(2-naftoxi)propilo y similares.

- 15 Aril alqueno C<sub>2-6</sub> significa el "alqueno C<sub>2-6</sub>" mencionado más arriba sustituido con el "arilo" mencionado más arriba. El "alqueno C<sub>2-6</sub>" es preferiblemente alqueno que tiene un número de carbonos de 2 a 4, tal como trans-β-estirilo, cinamilo, 3-(1-naftil)-2-propenilo, 3-(2-naftil)-2-propenilo y similares.

20 Heteroarilo significa un grupo aromático que contiene, además del átomo de carbono, uno o más (preferiblemente 1 a 4) heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. El grupo incluye un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros, un grupo bicíclico orto-fusionado que tiene 8 a 10 átomos anulares (particularmente derivado de benzo) derivados del mismo, un grupo obtenido por fusión del mismo con propenileno, trimetileno o tetrametileno, su N-óxido estable y similares. Los ejemplos del grupo incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridil(2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirazinilo, pirimidinilo, 25 piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, oxazolopiridilo, imidazopiridazinilo, isotianftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, cromenilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, pteridinilo y similares.

30 Heteroaril alquilo C<sub>1-6</sub> significa el "alquilo C<sub>1-6</sub>" mencionado más arriba sustituido con el "heteroarilo" mencionado más arriba. El "alquilo C<sub>1-6</sub>" es preferiblemente alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 5, tal como 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-(2-piridil)etilo, 2-(3-piridil)etilo, 2-(4-piridil)etilo, 3-(2-piridil)propilo, 3-(3-piridil)propilo, 3-(4-piridil)propilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 2-(2-tienil)etilo, 3-(2-tienil)propilo, 4-pirazolilmetilo, 2-(4-pirazolil)etilo, 3-(4-pirazolil)propilo, 2-tiazolilmetilo, 4-tiazolilmetilo, 5-tiazolilmetilo, 2-(2-tiazolil)etilo, 3-(2-tiazolil)propilo, 2-(4-tiazolil)etilo, 3-(4-tiazolil)propilo, 2-(5-tiazolil)etilo, 3-(5-tiazolil)propilo, 2-oxazolilmetilo, 4-oxazolilmetilo, 5-oxazolilmetilo, 2-(2-oxazolil)etilo, 3-(2-oxazolil)propilo, 2-(4-oxazolil)etilo, 3-(4-oxazolil)propilo, 2-(5-oxazolil)etilo, 3-(5-oxazolil)propilo, 4-(1,2,3-triazolil)metilo, 5-tetrazolilmetilo, 2-(5-tetrazolil)etilo, 1-imidazolilmetilo, 2-(1-imidazolil)etilo, 6-benzoxazolilmetilo, 1-benzoimidazolilmetilo y similares.

40 Heteroaril alqueno C<sub>2-6</sub> significa el mencionado más arriba "alqueno C<sub>2-6</sub>" sustituido con el "heteroarilo" mencionado más arriba. El "alqueno C<sub>2-6</sub>" es preferiblemente alqueno que tiene un número de carbonos de 2 a 4, tal como 2-piridilietenilo, 3-piridilietenilo, 4-piridilietenilo, 2-tiazolilietenilo, 2-oxazolilietenilo, 3-(2-piridil)-2-propenilo, 3-(3-piridil)-2-propenilo, 3-(4-piridil)-2-propenilo, 3-(3-tienil)-2-propenilo, 3-(4-isoquinolil)-2-propenilo, 3-(3-benzotienil)-2-propenilo y similares.

45 Heterociclo significa un grupo hidrocarburo cíclico que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares. El grupo es no aromático, y opcionalmente saturado o parcialmente insaturado. El grupo incluye no solo anillo monociclo sino también anillo espiro, dando referencia a un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros y un grupo anular espiro de 10 o 11 miembros. Los ejemplos del grupo incluyen azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, 1,4-diazepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, tetrahidropiranilo, ciclopentanespiro-4'-piperidinilo y similares.

50 Además, el heterociclo mencionado más arriba puede condensarse con un anillo aromático. Los ejemplos del anillo fusionado incluyen indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilo, espiro[indano-1,4'-piperidin]-l'-ilo y similares.

Heterociclo alquilo C<sub>1-6</sub> significa el "alquilo C<sub>1-6</sub>" mencionado más arriba sustituido con el "heterociclo" mencionado más arriba. El "alquilo C<sub>1-6</sub>" es preferiblemente alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 3, tal como 4-piperidinilmetilo, 2-(4-piperidinil)etilo, 2-(1-piperazinil)etilo y similares.

- 55 Amino cíclico significa un grupo hidrocarburo cíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, donde el átomo de nitrógeno es un enlace del grupo. El anillo además puede contener, además del átomo de nitrógeno mencionado

- más arriba, 1 a 3 heteroátomos homólogos o heterólogos seleccionados de, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. El grupo es no aromático, y opcionalmente saturado o parcialmente insaturado. El grupo contiene no sólo anillo monocíclico sino también anillo espiro, dando preferencia a un grup monocíclico de 4 a 7 miembros y un grupo espiro de 10 o 11 miembros. Los ejemplos del grupo incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 1,4-diazepan-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridino, tetrahidroimidazolino, ciclopentanespiro-4'-piperidino y similares.
- Además, el amino cíclico mencionado más arriba puede estar condensado con un anillo aromático. Los ejemplos del anillo fusionado incluyen indolino, isoindolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, espiro[indano-1,4'-piperidin]-1'-ilo y similares.
- Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de flúor y un átomo de yodo.
- Los ejemplos del sustituyente del "alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido", "alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido", "alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido", "cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido", "heterociclo opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido" y "heteroarilo opcionalmente sustituido" incluyen 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que se muestra más abajo, y similares.
- Grupo de sustituyentes A: un átomo de halógeno (tal como se define más arriba), un grupo hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1-6</sub> (tal como se define más arriba), alquenilo C<sub>2-6</sub> (tal como se define más arriba), alquinilo C<sub>2-6</sub> (tal como se define más arriba), Alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinito C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (tal como se define más arriba), cicloalquil C<sub>3-10</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> (tal como se define más arriba), arilo (tal como se define más arriba), ariloxi, aril alquilo C<sub>1-6</sub> (tal como se define más arriba), aril alquenilo C<sub>2-6</sub> (tal como se define más arriba), aril alquinilo C<sub>2-6</sub>, heteroarilo (tal como se define más arriba), heteroariloxi, heteroarilo alquilo C<sub>1-6</sub> (tal como se define más arriba), heterociclo (tal como se define más arriba), oxo, COOR<sup>a</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>a</sup>, -OCH<sub>2</sub>OOR<sup>a</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CH<sub>2</sub>CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OCH<sub>2</sub>CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -COO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>T<sup>1</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>CHO, -NR<sup>g</sup>COT<sup>2</sup>, -NR<sup>g</sup>COOT<sup>2</sup>, NR<sup>g</sup>CONR<sup>i</sup>, -NR<sup>h</sup>SO<sub>2</sub>T<sup>3</sup>, -NHC (=NH)NH<sub>2</sub>, -COT<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>T<sup>3</sup>, metilenodioxo, y etilenooxi.
- Los sustituyentes mencionados más arriba pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A en la/s posición/es sustituible/s.
- Aquí el resto "alquilo C<sub>1-6</sub>" del alcoxi C<sub>1-6</sub> es tal como se define más arriba para el "alquilo C<sub>1-6</sub>", y los ejemplos del mismo incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.
- El resto "alquilo C<sub>1-6</sub>" del alquiltio C<sub>1-6</sub> es tal como se define más arriba para "alquilo C<sub>1-6</sub>", y los ejemplos del mismo incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio y similares.
- El resto "alquilo C<sub>1-6</sub>" del alquilsulfinito C<sub>1-6</sub> es tal como se define más arriba para "alquilo C<sub>1-6</sub>", y los ejemplos del mismo incluyen metilsulfinito, etilsulfinito, propilsulfinito, isopropilsulfinito, butilsulfinito, pentilsulfinito, hexilsulfinito y similares.
- El resto arilo del ariloxi es tal como se define más arriba para "arilo", y los ejemplos del mismo incluyen fenoxi, 1-naftoxi, 2-naftoxi y similares.
- El arilalquinilo C<sub>2-6</sub> significa el "alquinilo C<sub>2-6</sub>" mencionado más arriba sustituido con el "arilo" mencionado más arriba. El "alquinilo C<sub>2-6</sub>" es preferiblemente alquinilo que tiene un número de carbonos de 2 a 4, tal como feniletinilo y similares.
- El resto "heteroarilo" del heteroariloxi es tal como se define más arriba para "heteroarilo", y los ejemplos del mismo incluyen 2-piridiloxi, 2-benzotiazoliloxi y similares.
- Además, R<sup>a</sup> – R<sup>i</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> (tal como se define más arriba), arilo (tal como se define más arriba), aril alquilo C<sub>1-6</sub> (tal como se define más arriba), heteroarilo (tal como se define más arriba) o heteroaril alquilo C<sub>1-6</sub> (tal como se define más arriba), respectivamente. Estos grupos además pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo de sustituyentes A, en la/s posición/es sustituible/s.
- R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>e</sup>, y R<sup>f</sup> y R<sup>i</sup> en -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup> pueden formar, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, amino cíclico (tal como se define más arriba) que además opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo de sustituyentes A en la/s posición/es sustituible/s. Además, el amino cíclico formado por -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> contiene amino cíclico que tiene oxo (por ejemplo, 2-pirrolidinon-1-ilo, 1-oxoisoindolin-2-ilo, succinimida, oxazolidin-2-on-3-ilo, 2-benzoxazolinon-3-ilo, ftalimido, 4-quinazolinon-3-ilo, etc.).
- T<sup>1</sup> – T<sup>3</sup> son cada uno alquilo C<sub>1-6</sub> (tal como se define más arriba), alquenilo C<sub>2-6</sub> (tal como se define más arriba), alquinilo C<sub>2-6</sub> (tal como se define más arriba), cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (tal como se define más arriba), cicloalquil C<sub>3-10</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> (tal como se define más arriba), arilo (tal como se define más arriba), aril alquilo C<sub>1-6</sub> (tal como se define más arriba), heteroarilo (tal como se define más arriba), heteroaril alquilo C<sub>1-6</sub> (tal como se define más arriba), amino cíclico (tal como se define más arriba) o heterociclo (tal como se define más arriba). Estos grupos además pueden

tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A en la/s posición/es sustituible/s, y los ejemplos de arilo o heteroarilo que tienen 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo de sustituyentes A incluyen 2-amtnofenilo, 2-amino-5-fluorofenilo, 2-amino-6-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 5-cloro-2-piridilo y similares.

5 Las realizaciones de la presente invención contemplan los derivados de sulfonil malonamida representados por las fórmulas (II), (III) y (IV) mencionadas más arriba y una sal aceptable para uso farmacológico de los mismos.

Los derivados de sulfonil malonamida particularmente preferibles son los siguientes compuestos:

- N,N-dietil-2-[4-[2, 6-difluorobenzoil)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-2-(4-(benzoilamino)bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-N,N-dietil-2-{4-[(2-fluorobenzoil)amino]bencil}-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 10 (2 S)-N,N-dietil-2-(4-((3-fluorobenzoil) amino)bencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-N,N-dietil-2-{4-((2,4-difluorobenzoil) amino )bencil} -N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-N,N-dietil-2-(4-[(4-metilbenzoil)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-{4-[(2-tienoil)amino]bencil}malonamida,  
 (2S)-N,N-dietil-2-{4-((2-furoil)amino)bencil}-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 15 (2S)-2-{4-[(2-amino-5-fluorobenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-2-(4-[(2-amino-6-fluorobenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil) malonamida,  
 (2S)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-{4-[(2-piridilcarbonil)amino]bencil}malonamida,  
 (2S)-2-(4-((2-amino-4-clorobenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-2-(4- [ (2-aminobenzoil)amino] bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 20 (2S)-2-{4-[(2-amino-5-clorobenzoil)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-2-{4-[(2-amino-4,5-difluorobenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-2-{4-((2-amino-4-fluorobenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-2 {4-[ (2-amino-5-metilbenzoil)amino] bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 2-(4-fluorobencil)-N-isopropil-N-(3-piridil)-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida,  
 25 2-alil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida,  
 N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida,  
 N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-fenetilsulfonil)malonamida,  
 N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S o 2R)-2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(E)-2-estirilsulfonil)malonamida,  
 30 2-ciclopropilnetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-fenetilsulfonil)malonamida, y  
 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida.

El receptor AT<sub>2</sub> es un receptor tipo 2 de angiotensina.

El receptor AT<sub>2</sub> es selectivo significa que la afinidad del compuesto para el receptor AT<sub>2</sub>, expresado por el valor Ki es al menos 5 veces, preferiblemente al menos 20 veces, más potente que aquel para el receptor AT<sub>1</sub>.

35 El agonista del receptor AT<sub>2</sub> es una sustancia que se une al receptor AT<sub>2</sub> y provoca la transducción de señal intracelular similar al ligando natural, angiotensina II.

40 Ser aceptable para uso farmacológico significa generalmente seguro e inofensivo. Aún si es biológicamente no deseable, una sustancia podría ser preferible a partir de otros aspectos, e incluye aquellos ventajosos no sólo para el uso como agentes farmacéuticos para seres humanos sino también la medicina de animales. Esto significa ser útil para la preparación de composiciones farmacéuticas.

Los ejemplos de la sal aceptable para uso farmacológico incluyen sales de adición ácidas inorgánicas (por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.), sales de adición ácida orgánicas (por ejemplo, sales con ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fórmico ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido málico, ácido pantoténico, ácido metilsulfúrico, etc.), sales de adición básicas inorgánicas (por ejemplo, sales con sodio, potasio, calcio, magnesio, etc.), sales con aminoácido (por ejemplo, sales con ácido glutámico, ácido aspártico, arginina, lisina, etc.) y similares.

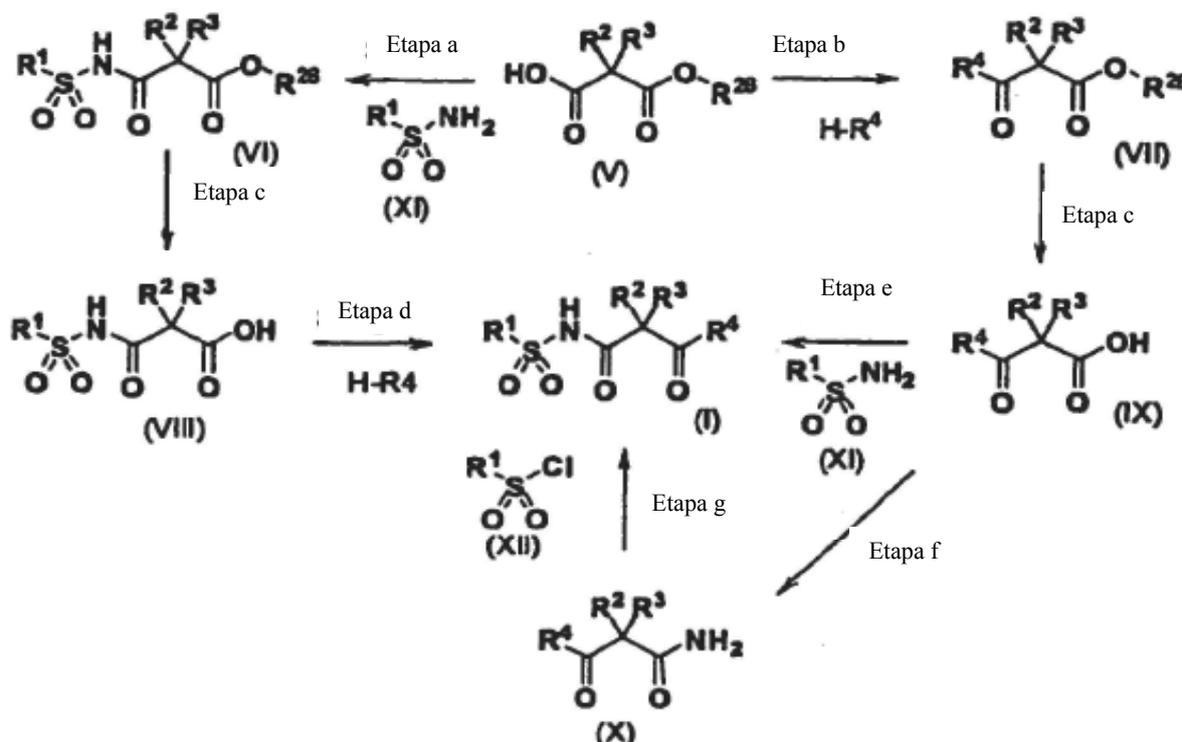
El derivado de sulfonil malonamida representado por la fórmula (I), o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo, puede mostrar polimorfismo. El compuesto de la presente invención puede estar presente como un isómero óptico y un isómero estereo cuando tiene un carbono asimétrico en la molécula. Además, el compuesto de la presente invención puede estar presente como uno o más tautómeros dependiendo del enlace insaturado, clase de sustituyente, pH y similares. Por ello, la presente invención contempla cualquiera de los estereoisómeros mencionados más arriba, isómeros ópticos, polimorfos, tautómeros, mezclas opcionales de los mismos y similares.

El compuesto de la presente invención puede producirse mediante diversos procedimientos que se muestran más abajo.

Cada símbolo en los siguientes esquemas de reacción es tal como se define más arriba a menos que se indique lo contrario. Cada compuesto en los esquemas de reacción también incluye sales siempre que la reacción no sea inhibida. Si bien el compuesto obtenido por cada reacción puede utilizarse directamente para la siguiente reacción en forma de una mezcla de reacción o un producto crudo, o puede aislarse de una mezcla de reacción de acuerdo a procedimientos convencionales y puede purificarse fácilmente mediante medios de separación generales (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, etc.)

El procedimiento de producción del compuesto representado por la fórmula (I) se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



25

Donde R<sup>26</sup> es un grupo protector de carboxilo (por ejemplo, metilo, etilo, bencilo, tercbutilo, etc.).

Etapa a: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (VI) es producido sometiendo un compuesto representado por la fórmula (V) y un compuesto representado por la fórmula (XI) a deshidratación-condensación mediante un procedimiento bien conocido en el campo. Por ejemplo, esta etapa puede llevarse a cabo de acuerdo a los procedimientos que se describen en Ishizuka et al., Synthesis, No. 6, 784-788 (2000), Jansen et al., Eur. J. Med. Chem., Vol. 38, 855-855 (2003), Chakravarty et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., Vol. 4, 75-80 (1994), Sakaki et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., Vol. 8, 2241-2246 (1998), Donkor et al., Eur. J. Med. Chem., Vol. 33, 15-22 (1998), o un

30

procedimiento análogo de los mismos.

El compuesto representado por la fórmula (VI) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto ácido representado por la fórmula (V) o un derivado reactivo del mismo con un compuesto representado por la fórmula (XI) utilizando un agente de deshidratación-condensación en un disolvente, en presencia de una base.

5 Los ejemplos del derivado reactivo del compuesto ácido incluyen anhídridos de ácido, ésteres activos (por ejemplo, éster de p-nitrofenilo, éster de N-hidroxisuccinimida, éster de pentafluorofenilo, éster de 1-hidroxibenzotriazol, etc.), haluros de ácido (por ejemplo, cloruro de ácido, bromuro de ácido, etc.), imidazolida, anhídridos de ácido mixtos (por ejemplo, anhídridos con carbonato de metilo, anhídrido con carbonato de etilo, etc.) y similares.

10 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse incluyen disolventes de éter (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano etc.), disolventes de hidrocarburo (por ejemplo, benceno, tolueno, hexano, heptano, etc.), disolventes de halógeno (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.), acetonitrilo, N,N - dimetilformamida (DMF) y similares, y un disolvente mixto de los mismos.

15 Los ejemplos de la base que deben utilizarse incluyen bases orgánicas tal como trietilamina (TEA), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), N, N-diisopropiletilamina (DIPEA), trietilenodiamina, 4-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo (5,4, 0) undec-7-eno y similares, bases inorgánicas tal como carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.), carbonatos de hidrógeno de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato de hidrógeno de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, etc.), hidróxidos de metales alcalinotérreos o metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, etc.), hidruros de metales alcalinotérreos o metales alcalinos (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio, etc.), amidas de metal (por ejemplo, amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.), alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, etc.) y similares.

25 Los ejemplos del agente de deshidratación-condensación incluyen agentes de condensación que deben utilizarse para la síntesis de péptidos y similares. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen dicitohexilcarbodiimida (DCC), N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (Edc) o una sal de hidrocioruro de los mismos, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), carbodiimidazol (CDI); cianuro de dietilfosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio (PyBOP), difenilfosforil azida (DPPA), anhídrido de ácido propanofosfónico (PPA), cloroformato de isobutilo, cloruro de dietilacetilo, cloruro de trimetilacetilo y similares. Estos agentes de condensación se utilizan solos, o en combinación con un activador tal como N-hidroxisuccinimida (HONSu), hidroxibenzotriazol (HOBT), 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (HOBT), OMAP y similares, preferiblemente DMAP.

30 El compuesto representado por la fórmula (XI) se utiliza en una proporción de aproximadamente 50 a 1000 % en moles, preferiblemente aproximadamente 100 a 600 % en moles, por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (V), el agente de condensación se utiliza en una proporción de aproximadamente 50 a 1000 % en moles, preferiblemente aproximadamente 100 a 500 % en moles, por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (V), y la base se utiliza en una proporción de aproximadamente 50 a 1000 % en moles, preferiblemente aproximadamente 100 a 500 % en moles, por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (V). La temperatura de reacción es aproximadamente -30°C a 100°C, preferiblemente -10°C a 90°C, y el tiempo de reacción es aproximadamente 30 minutos a 96 horas, preferiblemente 30 minutos a 48 horas.

40 Etapa b: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (VII) es producido sometiendo el compuesto representado por la fórmula (V) y amina (H-R<sup>4</sup>) donde R<sup>4</sup> es tal como se define más arriba a la deshidratación-condensación.

45 El compuesto representado por la fórmula (VII) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto ácido representado por la fórmula (V) o un derivado reactivo con amina (H-R<sup>4</sup>) utilizando un agente de deshidratación-condensación en un disolvente, en presencia de una base según sea necesario. El derivado reactivo del compuesto ácido, el disolvente, la base y el agente de deshidratación-condensación que deben utilizarse son de la misma manera que en la Etapa a.

50 Etapa c: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (VIII) o la fórmula (IX) es producido desprotegiendo el grupo carboxilo protegido con éster de un compuesto representado por la fórmula (VI) o la fórmula (VII).

55 La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo a una desprotección general de un grupo carboxilo. Los ejemplos de la base que debe utilizarse incluyen carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinos térreos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.), hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinos térreos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, etc.) y similares.

Cuando R<sup>26</sup> es un grupo bencilo, el mismo puede desprotegerse de acuerdo a una reacción de hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de metal tal como paladio y similares. Los ejemplos del disolvente que debe

utilizarse para la reacción incluyen disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol etc.), disolventes de éter (por ejemplo, THF, dioxano, etc.) y similares, y un disolvente mixto de estos y agua según sea necesario. La temperatura de reacción es aproximadamente 0°C a 100°C.

5 Cuando R<sup>2b</sup> es terc-butilo, el mismo puede desprotegerse en condiciones ácidas de ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, y similares. Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de halógeno (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.) y similares. La temperatura de reacción es aproximadamente -10°C a 60°C.

10 Etapa d: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (I) es producido a partir de un compuesto representado por la fórmula (VIII) de la misma manera que en la Etapa b o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo.

Etapa e: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (I) es producido a partir de un compuesto representado por la fórmula (IX) de la misma manera que en la etapa a o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo.

15 Etapa f: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (X) es producido a partir de un compuesto representado por la fórmula (IX) de la misma manera que en la Etapa b o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo, utilizando amoníaco gaseoso, una solución mixta de amoníaco (por ejemplo, amoníaco acuoso, solución de amoníaco/dioxano, solución de amoníaco/metanol, etc.), o una sal de amonio (por ejemplo, carbonato de amonio, carbonato hidrógeno de amonio, cloruro de amonio, etc.) como una amina.

20 Etapa g: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (I) es producido haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (X) con un compuesto representado por la fórmula (XII).

El compuesto representado por la fórmula (I) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (X) con un compuesto representado por la fórmula (XII) sin disolvente o en un disolvente apropiado, en presencia de una base.

25 Los ejemplos de la base que debe utilizarse incluyen bases orgánicas tal como piridina, TEA, DMAP, DIPEA, trietilenodiamina, 4-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno y similares, carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.), carbonatos de hidrógeno de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio, etc.), hidróxidos de metales alcalinotérreos o metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, etc.), hidruros de metales alcalinotérreos o metales alcalinos (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio, etc.), amidas de metal (por ejemplo, amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.), alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, etc.) y similares.

35 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse incluyen disolventes de éter (por ejemplo, dietil éter, THF, dioxano etc.), disolventes de hidrocarburo (por ejemplo, benceno, tolueno, etc.), disolventes de halógeno (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetrahydrocloruro de carbono, etc.), acetonitrilo, DMF y similares, y un disolvente mixto de los mismos.

40 El compuesto representado por la fórmula (XII) se utiliza en una proporción de aproximadamente 50 a 1000 % en moles, preferiblemente aproximadamente 100 a 600 % en moles, por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (X), y la base se utiliza en una proporción de aproximadamente 50 a 2000 % en moles, preferiblemente aproximadamente 200 a 1000 % en moles, por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (X). La temperatura de reacción es aproximadamente -30°C a 100°C, preferiblemente -10°C a 80°C, y el tiempo de reacción es aproximadamente 30 minutos a 96 horas, preferiblemente 30 minutos a 48 horas.

45 Cuando el compuesto representado por la fórmula (IX) en el Esquema 1 es un compuesto representado por la fórmula (IX'), el compuesto también puede producirse a partir de un derivado de ácido de Meldrum representado por la fórmula (XIII) tal como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



donde  $R^{2a}$  y  $R^{3a}$  pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos,  $C=CX'Y'$  donde  $X'$  y  $Y'$  son tal como se define más arriba, o uno de  $R^{2a}$  y  $R^{3a}$  es un átomo de hidrógeno, y el otro es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo o heterociclilo, cada uno de los que está opcionalmente sustituido, y  $R^4$  es tal como se define más arriba.

5 El derivado de ácido de Meldrum representado por la fórmula (XIII) puede producirse de acuerdo a procedimientos bien conocidos en el campo, por ejemplo, los procedimientos que se describen en Toth et al., *Synth. Commun.*, Vol. 25, 3067-3074 (1995), Smrcina et al., *Tetrahedron*, Vol. 53, 12867-12874 (1997), Hin et al., *J. Org. Chem.*, Vol. 67, 7365-7368 (2002), Desai et al., *Synth. Commun.*, Vol. 34, 25-32 (2004), Hrubowchak et al., *Tetrahedron Lett.*, Vol. 24, 4951-4954 (1983) y similares, o un procedimiento análogo a los mismos.

10 Etapa h: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (IX') es producido haciendo reaccionar un derivado de ácido de Meldrum representado por la fórmula (XIII) con amina ( $H-R^4$ ).

El compuesto representado por la fórmula (IX') puede producirse haciendo reaccionar un derivado de ácido de Meldrum representado por la fórmula (XIII) con amina ( $H-R^4$ ) sin disolvente o en un disolvente apropiado, en presencia de un agente sililante y, cuando sea necesario, un aditivo.

15 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse incluyen disolventes de éter (por ejemplo, dietil éter, THF, dioxano etc.), disolventes de hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, clorobenceno, etc.), disolventes de halógeno (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.), acetonitrilo, DMF, sulfóxido de dimetilo (DMSO) y similares, y un disolvente mixto de los mismos.

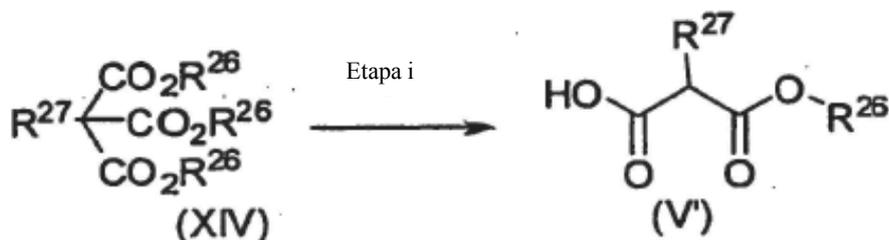
20 Los ejemplos del agente sililante incluyen N,D-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA), N-metil-N-trimetilsilil trifluoroacetamida (MSTFA), N-trimetilsilil acetamida (TMSA) y similares. Son preferentes como aditivo DMAP y similares.

25 En este caso, amina ( $H-R^4$ ) se utiliza en una proporción de aproximadamente 50 a 1000 % en moles, preferiblemente aproximadamente 100 a 600 % en moles, por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (XIII), el agente sililante se utiliza en una proporción de aproximadamente 50 a 1000 % en moles, preferiblemente aproximadamente 100 a 600 % en moles, por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (XIII), y DMAP se utiliza en una proporción de aproximadamente 50 a 1000 % en moles, preferiblemente aproximadamente 100 a 600 % en moles, por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (XIII). La temperatura de reacción es aproximadamente  $-30^{\circ}C$  a  $100^{\circ}C$ , preferiblemente  $-10^{\circ}C$  a  $80^{\circ}C$ , y el tiempo de reacción es aproximadamente 30 minutos a 96 horas, preferiblemente 60 minutos a 48 horas.

30 El compuesto representado por la fórmula (V) en Esquema 1 está comercialmente disponible, o puede producirse fácilmente a partir de un diéster de ácido malónico comercialmente disponible, por ejemplo, de acuerdo a los procedimientos que se describen en Strube, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, 417 (1963), Niwayama, *J. Org. Chem.*, Vol. 65, 5834-5836 (2000) y similares o un procedimiento análogo al mismo.

35 Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula (V'), es decir, el compuesto representado por la fórmula (V) donde uno de  $R^2$  y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, también puede producirse a partir del derivado de triéster de ácido tricarbóxico representado por la fórmula (XIV) tal como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



40 donde  $R^{26}$  es tal como se define más arriba, y cuando uno de  $R^2$  y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno,  $R^{27}$  es tal como se define para el otro.

45 El derivado de triéster de ácido tricarbóxico representado por la fórmula (XIV) puede producirse de acuerdo a los procedimientos bien conocidos en el campo, por ejemplo, los procedimientos que se describen en Cravotto et al., *Tetrahedron*, Vol. 52, 13007-13016 (1996), Cravotto et al., *Tetrahedron*, Vol. 54, 1639-1646 (1998), Padgett et al., *J. Org. Chem.*, Vol. 44, 3492-3496 (1979), Skarzewski, *Synthesis*, Vol.12, 1125-1127 (1990) y similares, o un procedimiento análogo a los mismos.

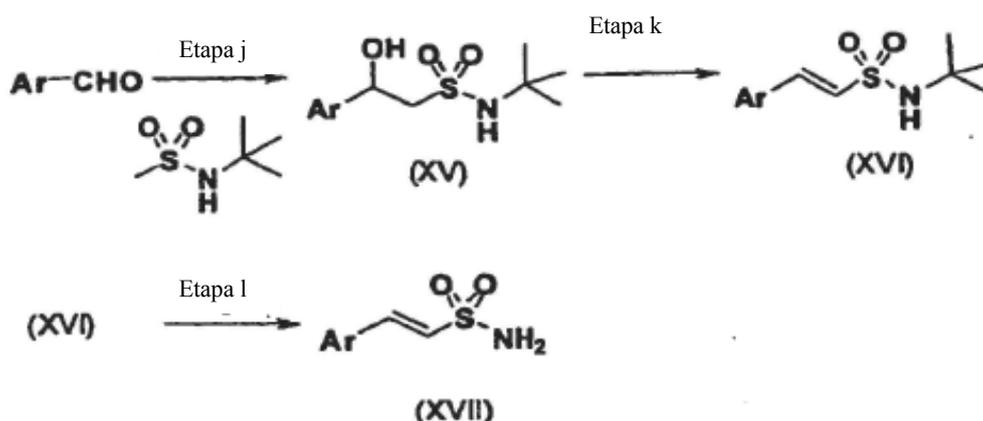
Etapa i: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (V') es producido a partir del derivado de triéster de ácido tricarbóxico representado por la fórmula (XIV) por hidrólisis y reacción de descarboxilación.

- La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo a una desprotección general a un grupo carboxilo, y una reacción de descarboxilación procede después de la desprotección. Los ejemplos de la base que debe utilizarse incluyen carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.), hidróxidos de metales alcalinotérreos o metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares). Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol etc.), disolventes de éter (por ejemplo, THF, dioxano etc.) y similares, y un disolvente mixto de estos y agua según sea necesario. La base se utiliza en una proporción de aproximadamente 200 % en moles por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (XIV), y la temperatura de reacción es aproximadamente 0°C a 100°C.
- Los compuestos representados por las fórmulas (XI) y (XII) en el Esquema 1 están comercialmente disponibles, o pueden producirse de acuerdo a un procedimiento conocido per se, por ejemplo, los procedimientos que se describen en Harada et al., Bioorg. Med. Chem., Vol. 9, 2955-2968 (2001) y similares o un procedimiento análogo a los mismos.
- Por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (XVII), es decir, un compuesto representado por la fórmula (XI) donde R<sup>1</sup> es un grupo representado por la siguiente fórmula



donde Ar es tal como se define más arriba, puede producirse a partir de Ar-CHO que se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



- donde Ar es tal como se define más arriba.
- Etapa j: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XV) es producido sometiendo Ar-CHO y N-terc-butil metanosulfonamida a la reacción de aldol.
- La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo a una reacción de aldol general. Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse incluyen disolventes de éter (por ejemplo, THF, dioxano etc.) y similares. Los ejemplos de la base que debe utilizarse incluyen litios orgánicos (por ejemplo, metil litio, n-butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio, etc.), amidas de metal (por ejemplo, litio diisopropilamida, litio hexametil disilazida, etc.) y similares. La N-terc-butil metanosulfonamida se utiliza en una proporción de aproximadamente 100 a 500 % en moles por 1 mol de Ar-CHO, y la base se utiliza en una proporción de aproximadamente 200 a 1000 % en moles por 1 mol de Ar-CHO. La temperatura de reacción es aproximadamente -80°C a 20°C, y el tiempo de reacción es aproximadamente 30 minutos a 48 horas.
- Etapa k: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XVI) es producido sometiendo un compuesto representado por la fórmula (XV) a reacción de deshidratación.
- El compuesto representado por la fórmula (XVI) puede producirse convirtiendo el grupo hidroxilo de un compuesto representado por la fórmula (XV) en un grupo saliente en un disolvente en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse incluyen disolventes de éter (por ejemplo, dietil éter, THF, dioxano, etc.), disolventes de hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, clorobenceno etc.), disolventes de halógeno (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.), acetonitrilo, DMF, DMSO y similares.
- La conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente se lleva a cabo utilizando, por ejemplo, cloruro de sulfonilo tal

como cloruro de mesilo, cloruro de tosilo y similares. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tal como piridina, TEA, DMAP, DIPEA, trietilenodiamina, 4-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene y similares, carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinos térreos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio etc.), carbonatos de hidrógeno de metales alcalinos o metales alcalinos térreos (por ejemplo, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio, etc.), hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinos térreos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, etc.) y similares.

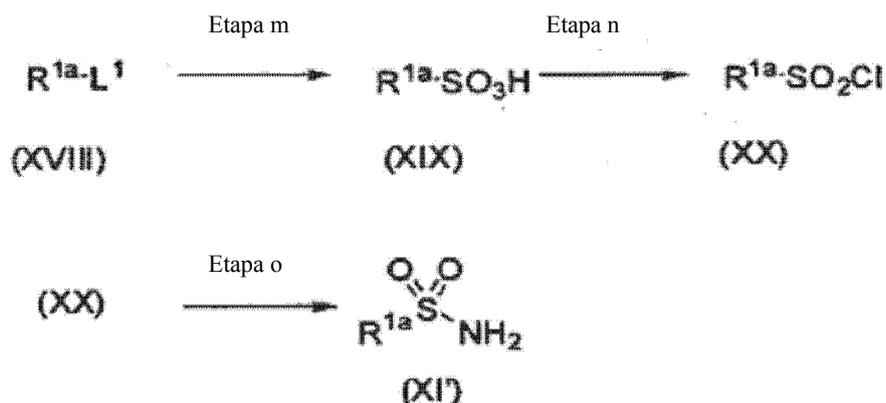
El cloruro de sulfonilo se utiliza en una proporción de aproximadamente 100 a 500 % en moles por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (XV), y la base se utiliza en una proporción de aproximadamente, 200 a 1000 % en moles por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (XV). La temperatura de reacción es aproximadamente 0°C a 100°C, y el tiempo de reacción es aproximadamente 60 minutos a 48 horas.

Etapa I: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XVII) es producido eliminando el grupo terc-butilo del compuesto representado por la fórmula (XVI).

El compuesto representado por la fórmula (XVII) puede producirse eliminando el grupo terc-butilo del compuesto representado por la fórmula (XVI) utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y similares, sin disolvente o en un disolvente de halógeno (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.).

Un compuesto representado por la fórmula (XI'), es decir, un compuesto representado por la fórmula (XI) donde R<sup>1</sup> es alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, también puede producirse como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5



donde R<sup>1a</sup> es alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y L<sup>1</sup> es un grupo saliente.

Los ejemplos del grupo saliente para L<sup>1</sup> incluyen átomo de halógeno, sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, etc.) y similares.

Etapa m: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XIX) es producido a partir de un compuesto representado por la fórmula (XVIII).

El compuesto representado por la fórmula (XIX) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (XVIII) con un sulfito en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen agua, o un disolvente mixto de agua y un disolvente de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, etc.), un disolvente de éter (por ejemplo, THF, dioxano, etc.), acetonitrilo, DMF, DMSO y similares. Los ejemplos del sulfito incluyen sulfito de sodio, sulfito de potasio y similares. El sulfito se utiliza en una proporción de aproximadamente 100 a 1000 % en moles por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (XVIII). La temperatura de reacción es aproximadamente 30°C a 100°C, y el tiempo de reacción es aproximadamente 60 minutos a 48 horas.

Etapa n: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XX) es producido a partir de un compuesto representado por la fórmula (XIX).

El compuesto representado por la fórmula (XX) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (XVIII) con un agente clorante sin disolvente o en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, clorobenceno, etc.), disolventes de halógeno (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.), DMF y similares. Los ejemplos del agente clorante incluyen cloruro de tionilo, oxicluro de fósforo, pentacloruro de fósforo y similares. Después de finalizar la reacción, el compuesto representado por la fórmula (XX) en general se obtiene evaporando el disolvente y un agente clorante (en el caso de cloruro de tionilo o oxicluro de fósforo). El agente clorante se utiliza en exceso

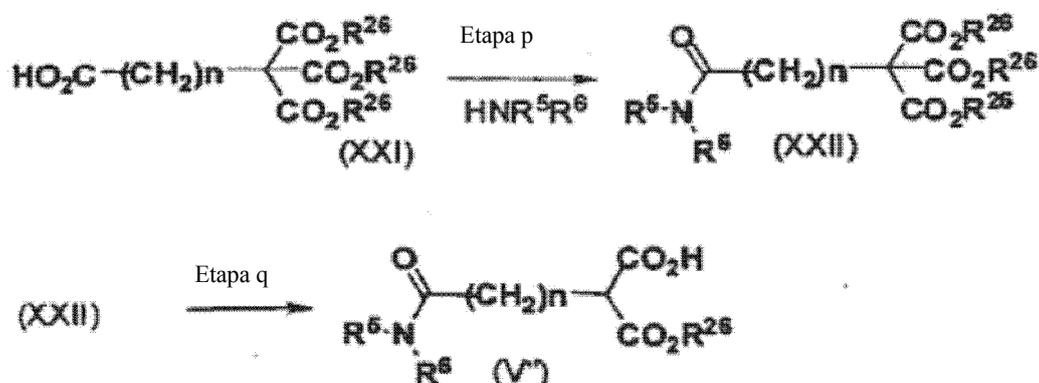
por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (XIX). La temperatura de reacción es aproximadamente 30°C a 150°C, y el tiempo de reacción es aproximadamente 50 minutos a 48 horas.

Etapa o: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XI') es producido a partir de un compuesto representado por la fórmula (XX).

- 5 El compuesto representado por la fórmula (XI') es producido tratando un compuesto representado por la fórmula (XX) con amoníaco en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de halógeno (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.) y similares. El compuesto puede producirse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (XX) con amoníaco gaseoso o una solución mixta de amoníaco (por ejemplo, amoníaco acuoso, solución de amoníaco/dioxano, solución de amoníaco/metanol, etc.) y similares.
- 10

- Un compuesto representado por la fórmula (V''), es decir, un compuesto representado por la fórmula (V) donde uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, y el otro es - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, también puede producirse a partir de un compuesto representado por la fórmula (XXI) tal como se muestra en el Esquema 6. El compuesto representado por la fórmula (XXI) puede producirse de la misma manera que en la producción del compuesto mencionado más arriba representado por la fórmula (XIV), o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo.
- 15

Esquema 6

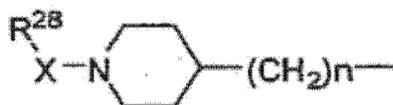


donde R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>26</sup> son tal como se define más arriba, y n es un número entero de 0 a 6.

- 20 Etapa p: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XXII) es producido a partir de un compuesto representado por la fórmula (XXI) de la misma manera que in Etapa b, o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo.

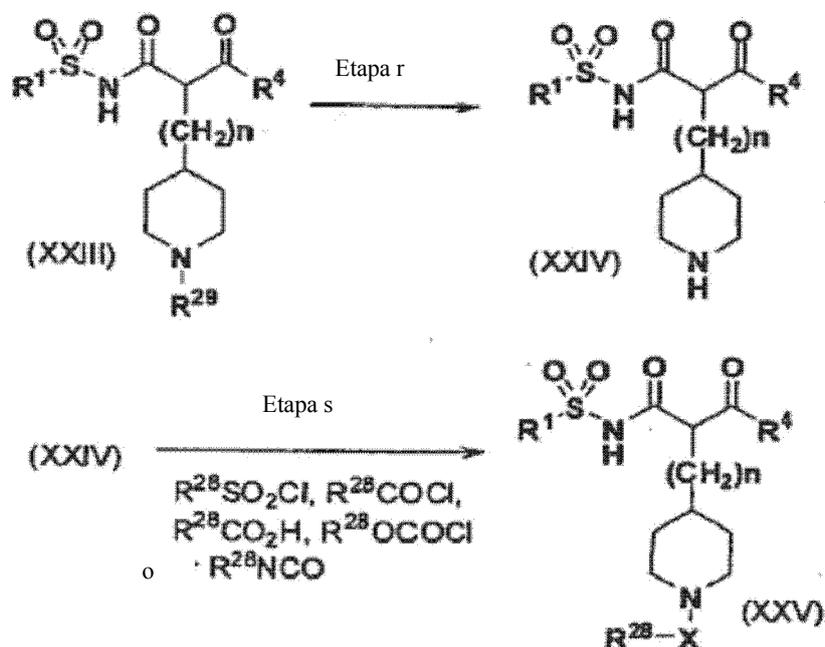
Etapa q: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (V'') es producido a partir de un compuesto representado por la fórmula (XXII) de la misma manera que in Etapa i, o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo.

- 25 El procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (XXV), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I) donde uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo representado por la siguiente fórmula



- 30 donde n es un número entero de 0 a 6, X es CO, SO<sub>2</sub>, COO o CONH, R<sup>28</sup> es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y el cicloalquilo y heterociclilo están fusionados con un anillo aromático, se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7



donde  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{28}$  y X son tal como se define más arriba, n es un número entero de 0 a 6, y  $R^{29}$  es un grupo amino-protector convencional.

- 5 Etapa r: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XXIV) o una sal del mismo es producido sometiendo un compuesto representado por la fórmula (XXIII) a desprotección.

Para la reacción, pueden emplearse condiciones generales para la desprotección de un grupo amino-protector. Por ejemplo, cuando  $R^{29}$  es terc-butiloxycarbonilo (Boc), la desprotección puede llevarse a cabo utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y similares sin disolvente o en un disolvente de halógeno (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.). Por ejemplo, cuando  $R^{29}$  es benciloxycarbonilo (Cbz), la desprotección puede llevarse a cabo de acuerdo a reacción de hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio-carbono y similares para desproteger Cbz. Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, etc.), disolventes de éter (por ejemplo, THF, dioxano, etc.) y similares, y cualquier reacción en general se lleva a cabo a -20°C a 80°C.

Etapa s: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XXV) es producido haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (XXIV) o una sal del mismo con un derivado de cloruro de sulfonilo:  $R^{28}\text{SO}_2\text{Cl}$ , derivado de cloruro de ácido carboxílico:  $R^{28}\text{COCl}$ , derivado de ácido carboxílico:  $R^{28}\text{CO}_2\text{H}$ , derivado de carbonato de cloro:  $R^{28}\text{OCOCi}$  o derivado de isocianato:  $R^{28}\text{NCO}$ .

20 Cuando el compuesto representado por la fórmula (XXV) es un derivado de amida ( $X=\text{CO}$ ), la reacción puede llevarse a cabo utilizando  $R^{28}\text{CO}_2\text{H}$  de la misma manera que en la Etapa b, o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo utilizando  $R^{28}\text{COCl}$ , en presencia de una base orgánica tal como TEA, piridina y similares, o una base inorgánica tal como carbonato de metales alcalinos o metales alcalinos térreos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.), hidróxido de metales alcalinos o metales alcalinos térreos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, etc.) y similares, en un disolvente tal como tolueno, cloroformo, diclorometano, THF y similares, o en un disolvente mixto de los mismos con agua, a generalmente -20 a 80°C.

30 Cuando el compuesto representado por la fórmula (XXV) es un derivado de sulfonamida ( $X=\text{SO}_2$ ), la reacción puede llevarse a cabo utilizando  $R^{28}\text{SO}_2\text{Cl}$ , de la misma manera que en la reacción mencionada más arriba con  $R^{28}\text{COCl}$ , o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo.

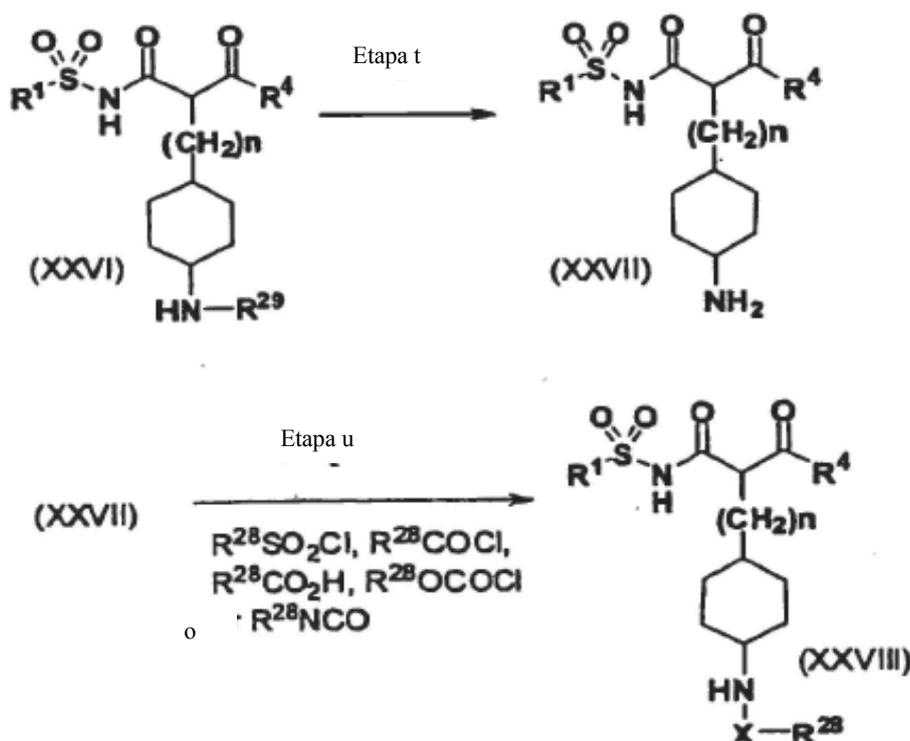
35 Cuando el compuesto representado por la fórmula (XXV) es un derivado de carbonato ( $X=\text{COO}$ ), la reacción puede llevarse a cabo utilizando  $R^{28}\text{OCOCi}$ , de la misma manera que en la reacción mencionada más arriba con  $R^{28}\text{COCl}$ , o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo. Cuando el compuesto representado por la fórmula (XXV) es un derivado de carbamida ( $X=\text{CONH}$ ), la reacción puede llevarse a cabo utilizando  $R^{28}\text{NCO}$ , de la misma manera que en la reacción mencionada más arriba con  $R^{28}\text{COCl}$ , o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo.

El procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (XXVIII), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I) donde uno de  $R^2$  y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo representado por la siguiente fórmula



- 5 donde  $R^{28}$  y X son tal como se define más arriba, n es un número entero de 0 a 6, y la configuración estérica del anillo ciclohexano es cis o trans, se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8



donde  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$  y X son tal como se define más arriba, y n es un número entero de 0 a 6.

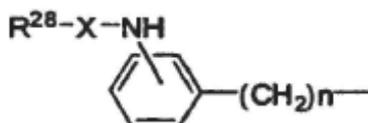
- 10 Etapa t: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XXVII) o una sal del mismo es producido a partir de un compuesto representado por la fórmula (XXVI), de la misma manera que en la Etapa r, o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo.

Etapa u: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XXVIII) es producido a partir de un compuesto representado por la fórmula (XXVII) o una sal del mismo, de la misma manera que en la Etapa s, o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo.

- 15

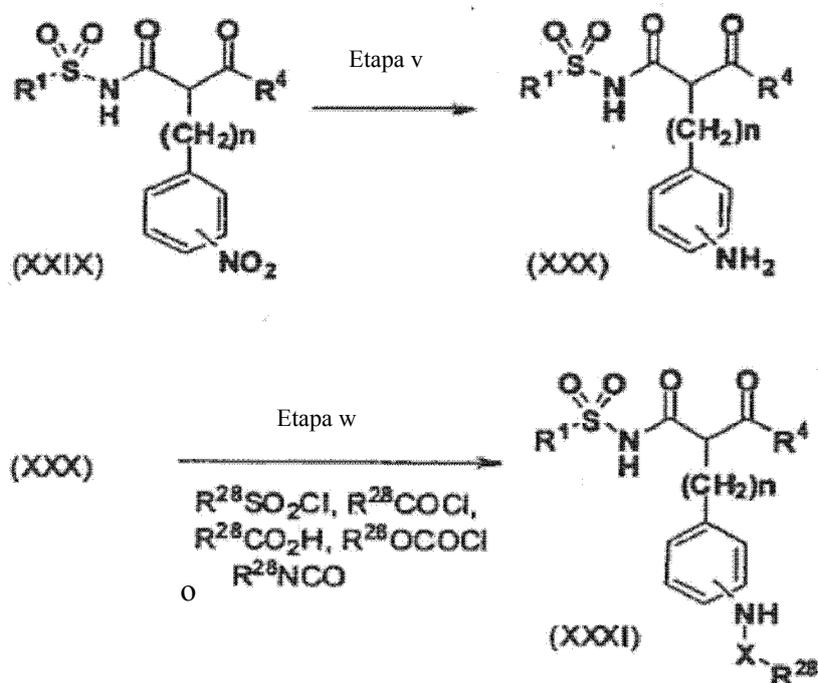
El procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (XXXI), es decir, un compuesto representado por la fórmula

(I) donde uno de  $R^2$  y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo representado por la siguiente fórmula



- 20 donde  $R^{20}$  y X son tal como se define más arriba, n es un número entero de 0 a 6, y se excluye la orto-sustitución, se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9



donde  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{28}$  y X son tal como se define más arriba, y n es un número entero de 0 a 6.

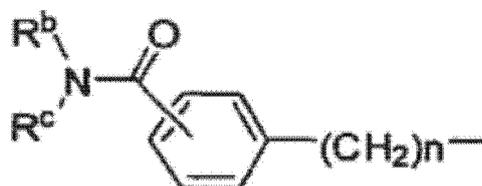
5 Etapa v: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XXX) o una sal del mismo es producido reduciendo un compuesto nitro representado por la fórmula (XXIX).

10 La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo a una reacción de reducción general de un grupo nitro. Por ejemplo, un compuesto nitro representado por la fórmula (XXIX) también puede reducirse de acuerdo a la reacción de hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de metal tal como paladio y similares. Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen acetato de etilo, disolventes de hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, etc.), disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, etc.), disolventes de éter (por ejemplo, THF, dioxano etc.) y similares y, cuando sea necesario, puede añadirse una base tal como TEA y similares. La temperatura de reacción es generalmente  $0^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$ .

15 Alternativamente, el compuesto nitro también puede reducirse utilizando un metal tal como zinc, hierro y similares, o cloruro de estaño. Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen DMF, ácido acético, disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, etc.) y similares y, cuando sea necesario, puede utilizarse un disolvente mixto con un ácido clorhídrico diluido acuoso. Alternativamente, el compuesto nitro también puede reducirse utilizando un catalizador de metal tal como cloruro de hierro y similares en un disolvente mixto de hidrazina y un disolvente de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, etc.). Cualquier reacción se lleva a cabo en generalmente  $0^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$ .

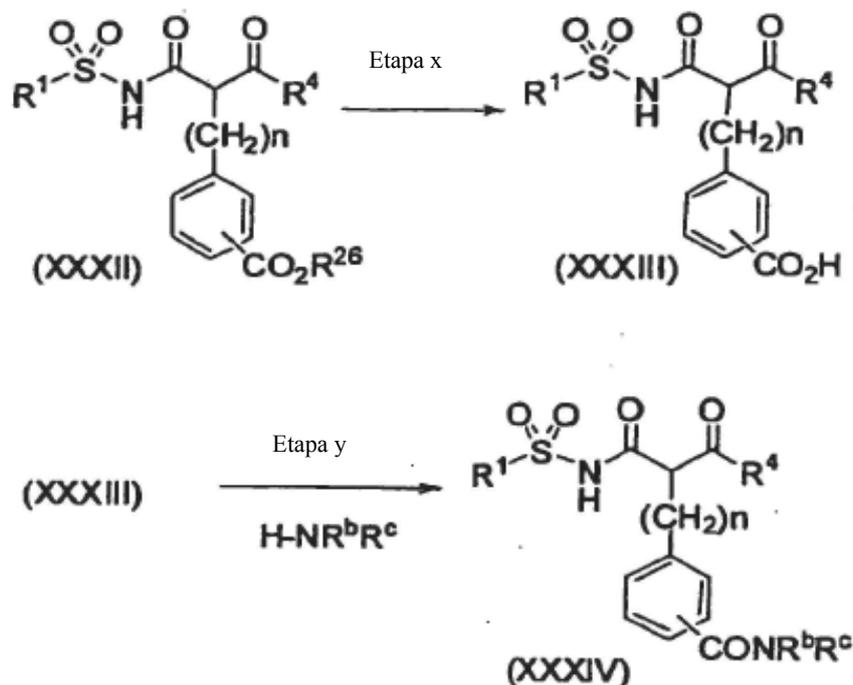
20 Etapa w: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XXXI) es producido a partir de un compuesto representado por la fórmula (XXX) o una sal del mismo de la misma manera que en la Etapa s, o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo.

25 El procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (XXXIV), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I) donde uno de  $R^2$  y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo representado por la siguiente fórmula



donde  $R^b$  y  $R^c$  son tal como se define más arriba, se muestra en el Esquema 10.

Esquema 10

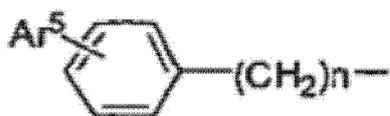


donde  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{26}$ ,  $R^b$  y  $R^c$  son tal como se define más arriba, y  $n$  es un número entero de 0 a 6.

- 5 Etapa x: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XXXIII) es producido a partir de un compuesto representado por la fórmula (XXXII) de la misma manera que en la Etapa c, o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo.

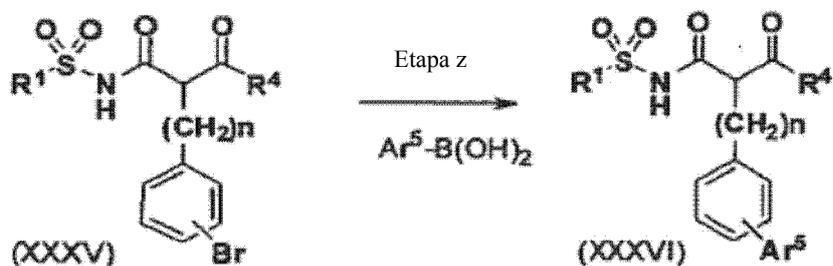
- 10 Etapa y: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XXXIV) es producido a partir de un compuesto representado por la fórmula (XXXIII) de la misma manera que en la Etapa b, o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo.

El procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (XXXVI), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I) donde uno de  $R^2$  y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo representado por la siguiente fórmula



- 15 donde  $\text{Ar}^5$  es arilo, heteroarilo y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y  $n$  es un número entero de 0 a 6, se muestra en el Esquema 11.

Esquema 11



donde  $R^1$ ,  $R^4$  y  $Ar^5$  son tal como se define más arriba, y  $n$  es un número entero de 0 a 6.

- 5 Etapa z: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (C0CVI) es producido sometiendo un compuesto representado por la fórmula (XXXV) y  $Ar^5-B(OH)_2$  a la reacción de acoplamiento.

[0211]

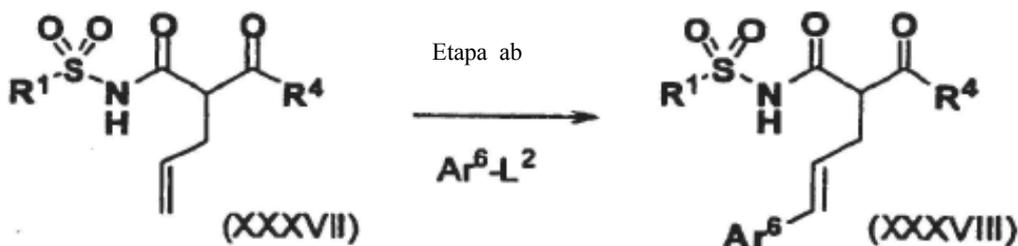
- La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo a una reacción de acoplamiento Suzuki general. Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen benceno, tolueno, xileno, etanol, DMF, DMSO, etileno glicol dimetil éter, agua, dioxano y similares y un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos del catalizador de acoplamiento que debe utilizarse incluyen catalizadores de paladio (por ejemplo,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(OAc)_2$ /ligando (el ligando es, por ejemplo,  $PPh_3$ ,  $P(o-Tol)_3$ , 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno y similares) y similares. Los ejemplos de la base que debe utilizarse incluyen bases inorgánicas tal como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares, o bases orgánicas tal como TEA, DIPEA y similares.  $Ar^5-B(OH)_2$  se utiliza en una proporción de aproximadamente 100 a 500 % en moles por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (XXXV), el catalizador de acoplamiento se utiliza en una proporción de aproximadamente 1 a 100 % en moles por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (XXXV), y la base se utiliza en una proporción de aproximadamente 200 a 1000 % en moles por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (XXXV). La temperatura de reacción es aproximadamente  $20^\circ C$  a  $150^\circ C$ , y el tiempo de reacción es aproximadamente 1 a 100 horas.

- 20 El procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (XXXVIII), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I) donde uno de  $R^2$  y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo representado por la siguiente fórmula



donde  $Ar^6$  es arilo, heteroarilo y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, se muestra en el Esquema 12.

- 25 Esquema 12



donde  $R^1$ ,  $R^4$  y  $Ar^6$  son tal como se define más arriba, y  $L^2$  es un grupo saliente (un átomo de halógeno, trifluorometanosulfonilo, etc.).

- 30 Etapa ab: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XXXVIII) es producido sometiendo un compuesto representado por la fórmula (XXXVII) y  $Ar^6-L^2$  a la reacción de acoplamiento.

La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo a una reacción general de Heck utilizando un catalizador de paladio (por ejemplo,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(OAc)_2/PPh_3$  etc.), en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de calcio, TEA, diisopropilamina, etc.), en un disolvente tal como THF, acetonitrilo, N,N'-dimetilacetamida, DMF, 1-metil-2-pirrolidiona y similares, a temperatura ambiente hasta aproximadamente  $100^\circ C$ . cuando sea

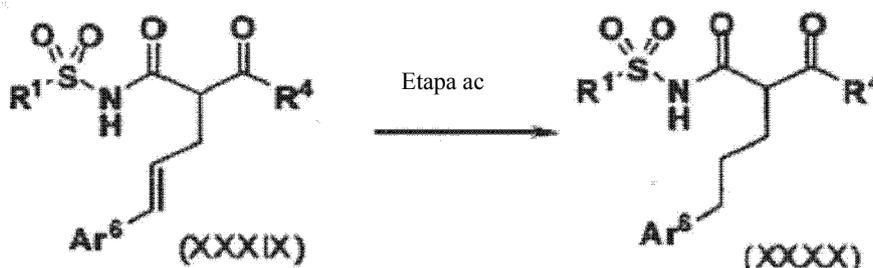
necesario, puede añadirse un aditivo (por ejemplo, carbonato de plata, acetato de potasio, etc.).

Un compuesto representado por la fórmula (XXXX), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I) donde uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo representado por la siguiente fórmula



5 donde Ar<sup>6</sup> es tal como se define más arriba, también puede producirse tal como se muestra en el Esquema 13.

Esquema 13



donde R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y Ar<sup>6</sup> son tal como se define más arriba.

10 Etapa ac: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XXXX) es producido mediante la reducción de un compuesto representado por la fórmula (XXXIX).

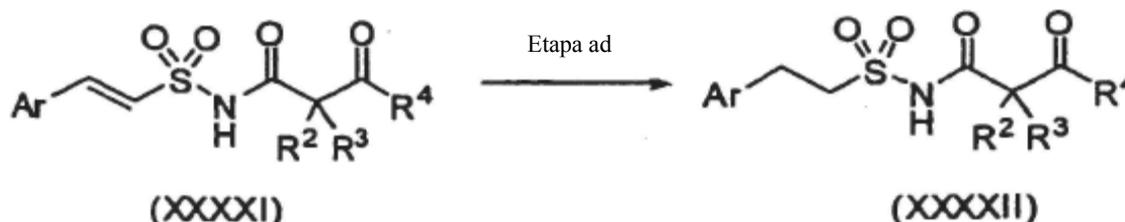
15 La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo a una reacción de hidrogenación catalítica general utilizando un catalizador de paladio-carbono y similares. Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen acetato de etilo, disolventes de hidrocarburo aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, etc.), disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol etc.), disolventes de éter (por ejemplo, THF, dioxano, etc.) y similares, y la temperatura de reacción es generalmente 0°C a 100°C.

Un compuesto representado por la fórmula (XXXXII), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es un grupo representado por la siguiente fórmula



Donde Ar es tal como se define más arriba, también puede producirse tal como se muestra en el Esquema 14.

20 Esquema 14



donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y Ar son tal como se define más arriba.

25 Etapa ad: En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (XXXXII) es producido a partir de un compuesto representado por la fórmula (XXXXI) de la misma manera que en la Etapa ac, o de acuerdo a un procedimiento análogo al mismo.

Cuando el compuesto representado por la fórmula (I) es un racemato, el mismo también puede resolverse mediante un medio de resolución óptica general bien conocido en el campo pertinente [por ejemplo, resolución utilizando amina quiral ((+)-dehidroabietilamina, 2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol ópticamente activo, feniletilamina ópticamente activa y similares) que se describe en CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt

Formation (CRC Press), resolución por cromatografía de columna quiral] para dar una forma S o forma R. Alternativamente, un compuesto representado por la fórmula (IX) se resuelve mediante el medio de resolución óptica general y una forma S o forma R del compuesto representado por la fórmula (I) puede producirse de acuerdo a un procedimiento que se describe en, por ejemplo, Ishizuka et al., Synthesis, No. 6, 784-788 (2000), o un procedimiento análogo al mismo.

5 El compuesto de la presente invención producido de ese modo puede obtenerse en cualquier pureza aplicando apropiadamente un medio de separación y purificación conocido, tal como concentración, extracción, cromatografía, reprecipitación, recristalización y similares.

10 Cuando sea necesario, el compuesto representado por la fórmula (I) puede convertirse en una sal de adición de base inorgánica con sodio, potasio, calcio, magnesio, etc., una sal de adición de ácido inorgánico con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido hidrobromico, etc., una sal de adición de ácido orgánico con ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético etc., o una sal con aminoácido tal como ácido glutámico, ácido aspártico, arginina, lisina y similares. Además, el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo también puede estar presente como solvato tal como hidrato y similares.

15 El compuesto de la presente invención tiene una potente acción agonista en el receptor AT<sub>2</sub> en mamíferos (por ejemplo, ser humano, mono, perro, rata, etc.).

20 Por ello, el compuesto de la presente invención es útil como un nuevo agonista del receptor AT<sub>2</sub> para el tratamiento o prevención de diversas enfermedades. Las enfermedades diana esperadas incluyen diversos grupos de trastornos que involucran RAAS, tal como enfermedades metabólicas y cardiovasculares y similares, particularmente accidente cerebrovascular, enfermedad renal, enfermedad cardiaca, hipertensión, diabetes, síndrome metabólico y similares.

Además, el compuesto de la presente invención puede administrarse a un sujeto simple simultáneamente con otro/s fármaco/s terapéutico/s o preventivo/s, por ejemplo, un fármaco terapéutico o preventivo para accidente cerebrovascular, enfermedad renal, enfermedad cardiaca, hipertensión, diabetes, complicaciones de diabetes, hiperlipidemia y/o síndrome metabólico y similares, o en forma escalonada.

25 Cuando el compuesto de la presente invención se utiliza en combinación con otro/s fármaco/s terapéutico/s o preventivo/s, la relación de compuesto del mismo puede determinarse en forma apropiada de acuerdo al sujeto de administración, edad, peso corporal, y afección del sujeto, tiempo de administración, forma de dosificación, procedimiento de administración, patrón de combinación y similares.

30 Cuando el compuesto de la presente invención se utiliza como fármaco terapéutico o preventivo, el compuesto mismo o una mezcla del compuesto y vehículo aceptable para uso farmacológico, excipiente, diluyente y similares puede administrarse por vía oral o parenteral en forma de polvo, gránulo, comprimido, cápsula, inyección y similares. La preparación mencionada más arriba contiene una cantidad efectiva del compuesto de la presente invención.

35 La dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la vía de administración, enfermedad diana, afección, peso corporal o edad del sujeto y similares y también puede fijarse en forma apropiada de acuerdo al objeto. Generalmente, la dosis para la administración oral a un adulto es 0,01 - 1000 mg/kg de peso corporal /día, más preferiblemente 0,05 - 500 mg/kg de peso corporal /día, y una dosis apropiada preferiblemente se administra una vez por día o varias porciones por día.

[Ejemplos]

40 La presente invención se explica en más detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos, que no deben interpretarse como limitativos.

A continuación así como en las siguientes Tablas 1 a 4, los siguientes Ejemplos no son de acuerdo a la presente invención y simplemente sirven para ilustración:

45 2 a 5, 123, 146, 148, 151, 152, 174 a 199, 203, 215, 223 a 228, 230, 231, 233, 234, 244 a 247, 252 a 263, 306, 307, 324 a 327, 331 a 334, 339 a 342, 349 a 352, 398 a 400, 402, 403, 405 a 407, 409, 411 a 417, 419 a 423, 445 a 451, 454 a 460, 462, 464, 465, 467 a 474, 477, 478, 480, 485 a 489, 492, 494, 498 a 500, 503 a 511, 513, 517 a 528, 534 a 541, 545 a 549, 551, 553 a 555, 557, 559 a 562, 564, 568 a 572, 574, 57S y 588.

50 <sup>1</sup>H-RMN se midió en 300 o 400 MHz. el desplazamiento químico de <sup>1</sup>H-RMN se expresó como valor relativo delta (δ) en partes por millón (ppm) utilizando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Para la constante de acoplamiento J, se muestra multiplicidad evidente utilizando s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), sept (septeto), m (multiplete), dd (doble de dobletes), td (triplete de dobletes), dt (doblete de tripletes), brs (singlete ancho) y similares en hertz (Hz). El espectro de masa (MS) se midió por espectrometría en masa de cromatografía líquida y en un modo iónico positivo. La pureza óptica se midió por cromatografía líquida de alto desempeño utilizando una columna quiral, y se expresó por exceso enantiomérico (% e.e.) o exceso diastereómero (% d.e.) en base al valor de área de la forma R o forma S de la misma. La rotación óptica se representó mediante la rotación óptica específica [α]<sub>D</sub>. La cromatografía de capa delgada se realizó utilizando gel de sílice fabricado por Merck, y la cromatografía en

55

columna se realizó utilizando gel de sílice fabricado por Fuji Silysia Chemical.

En la extracción, además, las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro o sulfato de magnesio anhidro a menos que se especifique lo contrario.

Los disolventes y reactivos utilizados para los experimentos se muestran mediante las siguientes abreviaturas.

5 tetrahidrofurano: THF

N,N-dimetilformamida: DMF

Hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida: WSCI• HCl

1,1'-carbonodiimidazol: CDI

1-hidrato de 1-hidroxibenzotriazol: HOBT•H<sub>2</sub>O

10 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene: DBU

Ejemplo 1 Síntesis de 2-bencil-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) bencilmalonato de monoetilo

15 A una solución de bencilmalonato de dietilo (27,1 g) en etanol (70 ml) se añadió una solución de hidróxido de potasio (6,1g) en etanol (70 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, se añadieron agua (300 ml) y éter (100 ml) para extraer la mezcla. La capa acuosa se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (19,3 g) como un aceite.

20 <sup>1</sup>H-RMN(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,08 (3H, t, J=7,2Hz), 3,05(2H, dd, J=9,3, 4,8Hz), 3,67-3,72 (1H, m), 4,04 (2H, q, J=7,2Hz), 7,17-7,30 (5H, m), 12,94 (1H, brs).

(2) 2-bencil-3-[(2-naftilsulfonyl)amino]-3-oxopropionato de etilo

25 A una solución del compuesto mencionado más arriba (5,53 g) en THF (100 ml) se añadió CDI (6,46 g), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora. Se permitió que la mezcla de la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadieron naftaleno-2-sulfonamida (5,15 g) y DBU (4,10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de la reacción se concentró, se añadieron ácido clorhídrico 1 mol/l (100 ml) y acetato de etilo (200 ml) para extraer el residuo, y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada. Después de la concentración, se añadió cloroformo al residuo, y se eliminó el material insoluble por filtración. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (13,30 g) como un aceite.

30 <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,94 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,92-2,95(2H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,95 (2H, q, J=7,0Hz), 6,99-7,08 (5H, m), 7,70-7,77 (3H, m), 8,07-8,25 (3H, m), 8,53 (1H, s), 12,53 (1H, brs).

(3) Ácido 2-bencil-3-[(2-naftilsulfonyl)amino]-3-oxopropiónico

35 A una solución mixta del compuesto mencionado más arriba (3,30 g) en THF (10 ml)/etanol (50 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (1,0 g) en agua (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 mol/l, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,91 g) como un sólido blanco.

40 <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,50-2,98 (2H, m), 3,67 (1H, dd, J = 9,3, 6,0 Hz), 6,95-7,06 (5H, m), 7,69-7,79 (3H, m), 8,07-8,22 (3H, m), 8,51 (1H, s), 12,47 (1H, brs), 12,90 (1H, brs).

(4) 2-bencil-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

45 A una solución del compuesto mencionado más arriba (690 mg) en DMF (10 ml) se añadieron dietilamina (690 µl), HOBT•H<sub>2</sub>O (330 mg) y WSCI•HCl (420 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida. Una solución mixta de hexano/acetato de etilo se añadió al residuo, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (473 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,81-0,88 (6H, m), 2,91 (2H, d, J=7,2Hz), 3,08-3,23 (4H, m), 3,80-3,85 (1H, m), 7,02-7,09 (5H, m), 7,70-7,80 (3H, m), 8,06-8,21 (3H, m), 8,53 (1H, s), 12,33 (1H, brs).

MS: 439 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 2 Síntesis de éster etílico de N-(2-bencil-3-[(2-naftilsulfonyl)amino]-3-oxopropanoil)-N-etilglicina

(1) hidrocloreto de éster etílico de N-etilglicina

5 A etanol (30 ml) se añadió en gotas cloruro de tionilo (2,6 ml) a -10°C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió N-etilglicina (1,0 g) a esta solución a -10°C, y se permitió que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante 17 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,63 g) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,19-1,27 (6H, m), 2,96 (2H, q, J = 7,2Hz), 3,93 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 6,9Hz), 9,54 (2H, brs).

10 (2) éster etílico de N-{2-bencil-3-[(2-naftilsulfonyl)amino]-3-oxopropanoil}-N-etilglicina

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (582 mg) obtenido mediante el Ejemplo 1 (3) y el compuesto mencionado más arriba (310 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.(342 mg) como un sólido blanco.

15 <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89(3H, t, J = 7,0Hz), 1,08-1,22 (3H, m), 2,78-3,00 (2H, m), 3,22-3,35 (2H, m), 3,79-4,36 (5H, m), 6,90-7,10 (5H, m), 7,70-7,80 (3H, m), 8,08-8,24 (3H, m), 8,54 (1H, d, J=1,6Hz), 12,36 (1H, brs).

MS: 525 (M+Na)<sup>+</sup>.

Ejemplo 3 Síntesis de N-(2-bencil-3- N 2-naftilsulfonyl)amino]-3-oxopropanoil)-N-etilglicina

20 A una mezcla del compuesto (250 mg) obtenido por el Ejemplo 2 en THF (10 ml)/agua (3 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l (1,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 mol/l y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (211 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 0,88 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,78-2,98(2H, m), 3,19-3,34 (2H, m), 3,74-4,24 (3H, m), 6,91-7,08 (5H, m), 7,70-7,79 (3H, m), 8,07-8,22 (3H, m), 8,51-8,52 (1H, m), 12,30 (1H, brs), 12,51(1H, brs).

25 MS: 469(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 4 Síntesis de N-bencil-N-(2-bencil-3-((2-naftilsulfonyl)amino)-3-oxopropanoil)glicina

(1) éster etílico de N-bencil-N-(2-bencil-3-((2-naftilsulfonyl)amino)-3-oxopropanoil)glicina

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (1,29 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (930 mg) obtenido mediante el Ejemplo 1 (3) y éster etílico de N-bencilglicina (570 mg).

30 MS:559 (M+H)<sup>+</sup>.

(2) N-bencil-N-(2-bencil-3-((2-naftilsulfonyl)amino)-3-oxopropanoil)glicina

De la misma manera que en el Ejemplo 3, el compuesto del título (1,13 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,29 g).

35 <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,80-3,05 (2H, m), 3,75-4,25(3H, m), 4,50-4,80 (2H, m), 6,84-7,25 (10H, m), 7,70-7,80 (3H, m), 8,07-8,10 (2H, m), 8,20-8,23 (1H, m), 8,52-8,53(1H, m), 12,38 (2H, brs).

MS : 531 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5 Síntesis de 2-bencil-N-(2-naftilsulfonyl)-3-[4-(2 -naftilsulfonyl)piperazin-1-il]-3-oxopropanamida

(1) trifluoroacetato de 2-bencil-N-(2-naftilsulfonyl)-3-(piperazin-1-il)-3-oxopropanamida

40 A una solución del compuesto (1,0 g) obtenido mediante el Ejemplo 1 (3) en DMF (20 ml) se añadieron 1-terc-butiloxycarbonilpiperazina {590 mg}, HOBt•H<sub>2</sub>O {480 mg}, WSCI•HCl (600 mg) y N-metilmorfolina (290 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 4 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido (20 ml), y se recolectó el precipitado por filtración. A esto se añadió ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, se añadió éter al residuo, y la mezcla se sometió a decantación para dar el compuesto del título (1,47 g) como un polvo blanco.

45 MS: 452 (M+H)<sup>+</sup>.

## (2) 2-bencil-N-(2-naftilsulfonyl)-3-(4-(2-naftilsulfonyl)piperazin-1-il)-3-oxopropanamida

5 A una solución del compuesto mencionado más arriba (600 mg) en piridina (5 ml) se añadieron 4-dimetilaminopiridina (130 mg) y cloruro de 2-naftalenosulfonyl (240 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo, y se recolectó el precipitado por filtración. Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (265 mg) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,55-3,68 (10H, m), 3,88-3,97 (1H, m), 6,48-6,52 (1H, m), 6,75-6,79 (2H, m), 6,90-6,92 (2H, m), 7,63-8,51 (14H, m), 12,27 (1H, brs).

MS: 642 (M+H) $^+$ .

## 10 Ejemplo 6 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)malonamida

## (1) (4-nitrobencil)malonato de dimetilo

15 A una solución de malonato de dimetilo (5,53 g) en THF (100 ml) se añadió hidróxido de sodio al 60% (1,84 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió bromuro de 4-nitrobencilo (9,04 g) a esta mezcla bajo enfriamiento con hielo, y se permitió que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante 4 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, se eliminó el precipitado por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (7,66 g) como un sólido amarillo pálido.

20  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,21(2H, d, J = 7,8Hz), 3,60 (6H, s), 4,00(1H, t, J = 7,8Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,4Hz), 8,13(2H, d, J = 8,4Hz).

## (2) (4-nitrobencil)malonato de monometilo

25 A una solución (30 ml) del compuesto mencionado más arriba (7,62 g) en metanol se añadió una solución de hidróxido de potasio (1,45 g) en metanol (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 56 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, se añadieron agua (300 ml) y éter (100 ml) para extraer el residuo. La capa acuosa se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, y se extrajo con acetato de etilo (200 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4,32 g) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,20 (2H, d, J = 7,9Hz), 3,61 (3H, s), 3,89 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,5Hz), 8,15 (2H, d, J = 8,5Hz), 13,00 (1H, brs).

## 30 (3) 3-[(2-naftilsulfonyl)amino]-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropionato de metilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (5,49 g) se obtuvo como un polvo amarillo pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,24 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,00-3,19 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,86-3,95(1H, m), 7,23 (2H, d, J=8,5Hz), 7,69-7,82 (5H, m), 8,03-8,07 (2H, m), 8,17-8,19 (1H, m), 8,48 (1H, s), 12,60(1H, brs).

## 35 (4) Ácido 3-[(2-naftilsulfonyl)amino]-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropiónico

A una solución del compuesto mencionado más arriba (5,49 g) en THF (100 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (1,54 g) en agua (12 ml). De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (5,31 g) se obtuvo como un polvo amarillo pálido.

40  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,97-3,18 (2H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,67-7,73 (3H, m), 7,78(2H, d, J = 8,5Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,8Hz), 8,16(1H, d, J = 7,9Hz), 8,47 (1H, s), 12,54 (2H, brs).

## (5) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)malonamida

Al residuo obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 1 (4) utilizando el compuesto mencionado más arriba (5,31 g) se añadió metanol, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (2,63 g) como un sólido blanco.

45  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,86 (6H, t, J = 7,6Hz), 3,05(2H, d, J = 7,3Hz), 3,12-3,20 (4H, m), 3,95 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,70-7,79(3H, m), 7,88 (2H, d, J = 8,6Hz), 8,08 (2H, t, J = 9,0Hz), 8,19(1H, d, J = 7,9Hz), 8,52 (1H, s), 12,40 (1H, brs).

MS: 484 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 7 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

5 A una suspensión mixta del compuesto (2,53 g) obtenido en el Ejemplo 6 en etanol (200 ml)/acetato de etilo (100 ml) se añadió paladio/carbono al 10% (500 mg), y la mezcla se calentó bajo reflujo bajo atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el material insoluble por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,37 g) como un polvo blanco. En algunos casos, el compuesto además se convirtió en una sal de hidrocloreto con 4 mol/l ácido clorhídrico/acetato de etilo y se utilizó.

10  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,82-0,88 (6H, m), 2,74 (2H, d, J = 6,9Hz), 3,06-3,20 (4H, m), 3,72 (1H, t, J = 6,9Hz), 6,37 (2H, d, J = 8,4Hz), 6,71 (2H, d, J=8,4Hz), 7,65-7,78 (3H, m), 8,07(1H, d, J = 7,8Hz), 8,13 (1H, d, J = 9,0Hz), 8,21 (1H, d, J = 7, 8hz), 8,54 (1H, s).

MS: 454 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 8 Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de N,N-dietil-2-(4-guanidinobencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

## (1) [4-(N,N"-di-terc-butiloxicarbonilguanidino)bencil]-N,N-,dietil-2-H'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

15 A una solución del compuesto (1,09 g) obtenido en el Ejemplo 7 en etanol (10 ml) se añadió N,N'-di-terc-butiloxicarbonil-1H-pirazol-1-carboxamidina (745 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se recolectó el precipitado por filtración de la mezcla de la reacción para dar el compuesto del título (1,44 g) como un sólido blanco.

MS: 696 (M+H) $^+$ .

## (2) sal de ácido trifluoroacético de N,N-dietil-2-(4-guanidinobencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

20 Al compuesto mencionado más arriba (1,44 g) se añadió ácido trifluoroacético al 95% (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió éter al residuo, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (1,26 g) como un sólido blanco.

25  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,86(6H, t, J = 6,6Hz), 2,93 (2H, d, J = 6,9Hz), 3,10-3,21 (4H, m), 3,87 (1H, t, J= 6,9Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,12(2H, d, J = 8,1Hz), 7,36(4H, brs), 7,69-7,79(3H, m), 8,07-8,08 (1H, d, J = 8,1Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,56 (1H, s), 9,67 (1H, s), 12,24(1H, brs).

MS: 496 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 9 Síntesis de 2-[4-(benzoilamino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

30 A una solución del compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 7 en piridina (5 ml) se añadieron cloruro de benzoilo (160 mg) y 4-dimetilaminopiridina en cantidad catalítica a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, se recolectó el precipitado por filtración, y se lavó con agua para dar el compuesto del título (527 mg) como un sólido blanco.

35  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,86 (6H, t, J = 6,9Hz), 2,86-2,95 (2H, m), 3,09-3,22 (4H, m), 3,87 (1H, t, J = 7,2Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,52-7,79 (8H, m), 7,96(2H, d, J = 8,2Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,1Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,1Hz), 8,56 (1H, s), 10,16 (1H, s), 12,31 (1H, brs).

MS: 558 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 10 Síntesis de 2-[4-(acetilamino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (261 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocloreto (300 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y anhídrido acético (70  $\mu$ l).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,82-0,87 (6H, m), 2,02 (3H, s), 2,86 (2H, dd, J= 7,2, 2,4Hz), 3,07-3,20 (4H, m), 3,83 (1H, t, 7,2Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,69-7,78(3H, m), 8,07 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,54 (1H, s), 9,81 (1H, s), 12,39 (1H, brs).

MS: 496 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 11 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-(isobutirilamino)bencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (217 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocloreto (300 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de isobutirilo (77  $\mu$ l).

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,84-0,86 (6H, m), 1,10 (6H, d, J = 7,2Hz), 2,55 (1H, sept, J = 7,2Hz), 2,85-2,90 (2H, m), 3,08-3,17 (4H, m), 3,83 (1H, t, J = 6,8Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,68-7,78 (3H, m),

8,06 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,55 (1H, s), 9,72 (1H, s), 12,26 (1H, brs).

MS: 524 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 12 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[4-(pivaloilamino)bencil]malonamida

5 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (307 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (460 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de trimetilacetilo (128 µl).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 0,85 (6H, t, J = 6,4Hz), 1,22(9H, s), 2,80-2,92 (2H, m), 3,10-3,30 (4H, m), 3,83 (1H, t, J = 7,2Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,69-7,78(3H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,54 (1H, s), 9,07 (1H, s), 12,27 (1H, brs).

MS: 538 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 13 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[4-(propiloilamino)bencil]malonamida

15 A una solución de sal de hidrocloreto (240 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 en DMF (5 ml) se añadieron WSCI• HCl (115 mg), 4-dimetilaminopiridina (120 mg) y ácido propiólico (36 µl) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (46 mg) como un sólido amarillo pálido.

<sup>1</sup>H-RMN(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,81-0,87 (6H, m), 2,85-2,90 (2H, m), 3,08-3,18 (4H, m), 3,84 (1H, t, J = 7,2Hz), 4,41 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 7,8Hz), 7,34 (2H, d, J = 7,8Hz), 7,68-7,79 (3H, m), 8,06-8,12 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,54 (1H, s), 10,70 (1H, s), 12,30 (1H, brs).

20 MS: 506 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 14 Síntesis de 2-{4-((2-butinoil)amino)bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (300 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 2-butanoico (57 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (170 mg) como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,81-0,86 (6H, m), 1,88(3H, s), 2,82-2,85 (2H, m), 3,08-3-18 (4H, m), 3,80 (1H, t, J = 7,2Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,67-7,76 (3H, m), 8,04 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,18 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,52 (1H, s), 10,48 (1H, s), 12,31(1H, brs).

MS: 520 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 15 Síntesis de 2-14-(ciclopropilcarbonilamino)bencil)-N,N-dietil-N'-(2 naftilsulfonyl)malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (81 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (337 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de ciclopropanocarbonilo (67 µl).

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,72-0,95 (10H, m), 1,67-1,80 (1H, m), 2,79-2,95 (2H, m), 3,03-3,25 (4H, m), 3,82 (1H, t, J = 7,2Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,66-7,82(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,4Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,53 (1H, s), 10,03 (1H, s), 12,28 (1H, brs).

35 MS: 522 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 16 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-[(1-metilciclopropil)carbonilamino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (366 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocloreto (430 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (88 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,58-0,68 (2H, m), 0,74-0,95 (6H, m), 1,02-1,13(2H, m), 1,40(3H, s), 2,54(2H, s), 2,78-2,93 (2H, m), 3,01-3,23(4H, m), 3,83 (1H, t, J = 7,2Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,62-7,82 (3H, m), 8,06 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,54 (1H, s), 9,03 (1H, s), 12,30 (1H, brs).

MS: 536(M+H)<sup>+</sup>.

45 Ejemplo 17 Síntesis de 2-(4-[(1-terc-butiloxicarbonil-4-piperidinilcarbonil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (430

mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7, ácido N-terc-butiloxicarbonilisonipecotico (200 mg) y N-metilmorfolina (190 µl). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (410 mg) como un sólido blanco.

5  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz, DMSO-d}_6) \delta$  0,82-0,86(6H, m), 1,41(9H, s), 1,41-1,52 (2H, m), 1,72-1,76(2H, m), 2,67-2,89(4H, m), 3,06-3,32(5H, m), 3,72-3,78 (1H, m), 3,94-4,00 (2H, m), 6,98 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,67-7,76 (3H, m), 8,02-8,16 (3H, m), 8,49 (1H, brs), 9,80 (1H, s), 12,32 (1H, brs).

Ejemplo 18 Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-44-[(4-piperidinilcarbonil)amino]bencilmalonamida

10 A una solución del compuesto (250 mg) obtenido en el Ejemplo 17 en cloruro de metileno (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, se añadió una mezcla de éter/cloroformo, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (247 mg) como un sólido blanco.

15  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz, DMSO-d}_6) \delta$  0,81-0,87(6H, m), 1,75-1,97(4H, m), 2,57-2,63(1H, m), 2,78-3,28 (10H, m), 3,82(1H, t, J = 7,2Hz), 7,01(2H, d, J = 8,4Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,68-7,77 (3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,10(1H, d, J = 8,4Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,26-8,33(1H, brs), 8,54(1H, s), 8,54-8,58(1H, brs), 9,93(1H, s), 12,34(1H, brs).

MS: 565(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 19 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-((2-fluorobenzoyl)amino)bencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (204 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (332 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y 2-fluorocloruro de benzoilo (87 µl).

20  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz, DMSO d}_6) \delta$  0,87(6H, t, J = 7,2Hz), 2,83-2,98(2H, m), 3,05-3,28(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,2Hz), 7,04(2H, d, J = 8,4Hz), 7,28-7,40 (2H, m), 7,49(2H, d, J = 8,4Hz), 7,53-7,80(5H, m), 8,06(1H, d, J = 8,4Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,21(1H, d, J = 8,4Hz), 8,56(1H, s), 10,29(1H, s), 12,27(1H, brs).

MS: 576(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 20 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-[(4-fluorobenzoyl)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (261 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocioruro (300 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y 4-fluorocloruro de benzoilo (87 µl).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz, DMSO-d}_6) \delta$  0,86(6H, t, J = 6,8Hz), 2,85-2,92(2H, m), 3,09-3,35(4H, m), 3,87(1H, t, J = 7,2Hz), 7,04(2H, d, J = 8,4Hz), 7,36-7,40(2H, m), 7,52(2H, d, J = 8,4Hz), 7,66-7,79(3H, m), 8,02-8,06(3H, m), 8,13(1H, d, J = 8,8Hz), 8,21(1H, d, J = 8,0Hz), 8,55(1H, s), 10,16(1H, s), 12,28(1H, brs).

30 MS: 576(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 21 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-[(3-fluorobenzoyl)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (192 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocioruro (196 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y 3-fluorocloruro de benzoilo (48 µl).

35  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz, DMSO-d}_6) \delta$  0,86 (6H, t, J = 6,8Hz), 2,82-2,96(2H, m), 3,04-3,23(4H, m), 3,87(1H, t, J = 7,2Hz), 7,06(2H, d, J = 8,4Hz), 7,40-7,49(1H, m), 7,53(2H, d, J = 8,4Hz), 7,57-7,86(6H, m), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,4Hz), 8,20(1H, d, J = 8,4Hz), 8,55(1H, s), 10,19(1H, s).

MS: 576 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 22 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-[(2, 6-difluorobenzoyl)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

40 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (184 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocioruro (207 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y 2,6-difluorocloruro de benzoilo (53 µl).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz, DMSO-d}_6) \delta$  0,87 (6H, t, J = 6,8Hz), 2,80-2,98 (2H, m), 3,04-3,23(4H, m), 3,85(1H, t, J = 7,2Hz), 7,06(2H, d, J = 8,4Hz), 7,25(2H, t, J = 8,0Hz), 7,46(2H, d, J = 8,4Hz), 7,51-7,80(4H, m), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,11(1H, d, J = 8,8Hz), 8,21(1H, d, J = 8,0Hz), 8,56(1H, s), 10,69(1H, s).

45 MS: 594 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 23 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-[(2, 4-difluorobenzoyl)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (269 mg) se obtuvo como un sólido blanco

utilizando sal de hidrocloreuro (257 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 2,4-difluorobenzoico (83 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,78-0,92 (6H, m), 2,81-2,97(2H, m), 3,04-3,23(4H, m), 3,72(1H, m), 7,05(2H, d, J = 8,4Hz), 7,22(2H, t, J = 8,4Hz), 7,41(1H, t, J = 8,4Hz), 7,48(1H, d, J = 8,4Hz), 7,60-7,7,83(4H, m), 8,03(2H, t, J = 8,4Hz), 8,13(1H, d, J = 8,0Hz), 8,45(1H, brs), 10,27(1H, s).

5 MS: 594 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 24 Síntesis de N,N-dietil-2-{4-[(2-fluoro-4-metilbenzoil)amino]bencil}-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (193 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocloreuro (252 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico (88 mg).

10 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(6H, t, J = 7,2Hz), 2,39(3H, s), 2-83-3,00(2H, m), 3,07-3,25(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,2Hz), 7,03(2H, d, J = 8,0Hz), 7,11-7,22(2H, m), 7,48(2H, d, J = 8,0Hz), 7,56(1H, t, J = 8,0Hz), 7,66-7,82(3H, m), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,55(1H, s), 10,16(1H, s), 12,33(1H, brs).

MS : 590 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 25 Síntesis de N,N-dietil-2-{4-[(2-metoxibenzoil)amino]bencil}-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo, 9, el compuesto del título (178 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto {505 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de 2-metoxibenzoilo (200 µl)

20 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(6H, t, J = 7,0Hz), 2,89(2H, d, J = 7,0Hz), 3,08-3,23(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,0Hz), 3,91(3H, s), 7,02(2H, d, J = 8,4Hz), 7,08(1H, t, J = 7,4Hz), 7,19(1H, d, J = 8,4Hz), 7,47-7,55(3H, m), 7,62-7,80(4H, m), 8,06(1H, d, J = 8,1Hz), 8,13(1H, d, J = 8,8Hz), 8,21(1H, d, J = 8,1Hz), 8,55(1H, s), 10,01(1H, s), 12,36(1H, brs).

MS: 588(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 26 Síntesis de N,N-dietil-2-{4-[(4-metoxibenzoil)amino]bencil}-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (485 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (488 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de 4-metoxibenzoilo (145 µl).

25 <sup>1</sup>H-RMN(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(6H, t, J = 7,0Hz), 2,69(2H, d, J = 6,9Hz), 3,03-3,23(4H, m), 3,79-3,95(4H, m), 7,03(2H, d, J = 8,7Hz), 7,06(2H, d, J = 8,7Hz), 7,53(2H, d, J = 8,7Hz), 7,62-7,80(3H, m), 7,96(2H, d, J = 8,7Hz), 8,05(1H, d, J = 8,1Hz), 8,13(1H, d, J = 8,1Hz), 8,21(1H, d, J = 8,1Hz), 8,55(1H, s), 9,99(1H, s), 13,26(1H, brs).

MS: 588(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 27 Síntesis de N,N-dietil-2-{4-[(3-metoxibenzoil)amino]bencil}-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (199 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (453 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y 3-metoxicloruro de benzoilo (135 µl)

35 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,8 6 (3H, t, J = 7,2Hz), 0,86(31-1, t, J = 6,8Hz), 2,86-2,97(2H, m), 3,07-3,24(4R, m), 3,84(3H, s), 3,87 (1H, t, J = 7,2Hz), 7,04(2H, d, J = 8,4Hz), 7,16(1H, dd, J = 8,4, 2,0Hz), 7,42-7,57(5H, m), 7,64-7,81(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,4Hz), 8,13(1H, d, J = 8,4Hz), 8,21(1H, d, J = 8,2Hz), 8,56(1H, s), 10,13(1H, s), 12,36(brs).

MS: 588 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 28 Síntesis de N,N-dietil-2-{4-[(2, 6-dimetoxibenzoil)amino]bencil}-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (463 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (520 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y 2, 6-dimetoxicloruro de benzoilo (241 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,76-0,90(6H, m), 2,80-2,97(2H, m), 3,04-3,25(4H, m), 3,76(6H, s), 3,85(1H, d, J = 7,2Hz), 6,74(2H, d, J = 8,8Hz), 6,99(2H, d, J = 8,4Hz), 7,36(1H, t, J = 8,4Hz), 7,50(2H, d, J = 8,4Hz), 7,66-7,84(3H, m), 8,06(1H, d, J 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,8Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,55(1H, s), 10,14(1H, s).

MS: 618 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 29 Síntesis de N,N-dietil-2-{4-[(2-hidroxibenzoil)amino]bencil}-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando sal de hidrocloreuro (357 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7, ácido 2-hidroxibenzoico (120 mg) y trietilamina (120 µl). Este se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (198 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(6H, t, J = 7,0Hz), 2,89-2,92(2H, m), 3,12-3,21(4H, m), 6,96-7,00(4H, m), 7,41-7,47(3H, m), 7,65-7,79(3H, m), 7,97(1H, dd, J = 7,9, 1,3Hz), 8,05(1H, d, J = 8,2Hz), 8,12(1H, d, J = 8,7Hz), 8,20(1H, d, J = 8,2Hz), 8,54(1H, d, J = 1,0Hz), 10,26(1H, s), 11,85(1H, s), 12,32(1H, brs).

5 MS: 574 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 30 Síntesis de N,N-dietil-2-{4-((3-metil-2-hidroxibenzoil)amino)bencil}-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (530 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 3-metil-2-hidroxibenzoico (150 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (467 mg) como un sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87 (6H, t, J = 6,9Hz), 2,21(3H, s), 2,92(2H, d, J = 7,8Hz), 3,12-3,20(4H, m), 3,87 (1H, t, J = 7,8Hz), 6,88(1H, t, J = 7,8Hz), 7,06(2H, d, J = 8,4Hz), 7,37-7,43(3H, m), 7,65-7,92(4H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,7Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, d, J = 0,9Hz), 10,29(1H, s), 12,28(1H, brs), 12,63(1H, s).

MS: 588(M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 31 Síntesis de N,N-dietil-2-{4-((2-metilbenzoil)amino)bencil}-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (534 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (525 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de 2-metilbenzoilo (159 µl).

20 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(6H, t, J = 7,2Hz), 2,35(3H, s), 2,89(2H, d, J = 6,8Hz), 3,01-3,25(4H, m), 3,85 (1H, d, J = 6,8Hz), 7,02(2H, d, J = 8,4Hz), 7,31(2H, d, J = 7,6Hz), 7,30-7,48(2H, m), 7,44(2H, d, J = 7,6Hz), 7,63-7,70(1H, m), 7,76(2H, d, J = 7,2Hz), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,0Hz), 8:24(1H, d, J = 8,0Hz), 8,57(1H, s), 10,20(1H, s), 12,37(1H, brs).

MS: 572(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 32 Síntesis de N,N-dietil-2-{4-[(4-metilbenzoil)amino]bencil}-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (525 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (497 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de 4-metilbenzoilo (146 µl).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,78-0,95(6H, m), 2,39(3H, s), 2,82-2,96(2H, m), 3,05-3,28(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,4Hz), 7,03(2H, d, J = 8,4Hz), 7,34(2H, d, J = 8,4Hz), 7,53(2H, d, J = 8,4Hz), 7,61-7,82(3H, m), 7,87(2H, d, J = 8,4Hz), 8,05(1H, d, J = 8,4Hz), 8,13(1H, d, J = 8,4Hz), 8,22(1H, d, J = 8,4Hz), 8,55(1H, s), 10,07(1H, s), 12,36(1H, brs).

MS: 572(M+H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 33 Síntesis de N,N-dietil-2-{4-((3-metilbenzoil)amino)bencil}-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (416 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (454 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de 3-metilbenzoilo (131 µl).

35 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(6H, t, J = 7,0Hz), 2,41(3H, s), 2,90(2H, dd, J = 4,2, 2,7Hz), 3,06-3,28(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,0Hz), 7,03(2H, d, J = 8,4Hz), 7,38-7,46(2H, m), 7,53(2H, d, J = 8,4Hz), 7,68(1H, t, J = 7,4Hz), 7,71-7,80(4H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,1Hz), 8,13(1H, d, J = 8,1Hz), 8,21(1H, d, J = 8,1Hz), 8,55(1H, s), 10,11(1H, s), 12,36(1H, brs).

MS: 572 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 34 Síntesis de N,N-dietil-2-{4-((2,6-dimetilbenzoil)amino) bencil}-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

40 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (141 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (950 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo (390 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87 (6H, t, J = 6,8Hz), 2,27(6H, s), 2,89(2H, d, J = 6,8Hz), 3,08-3,22(4H, m), 3,85(1H, d, J = 6,8Hz), 7,02(2H, d, J = 8,4Hz), 7,10(2H, d, J = 8,4Hz), 7,22(1H, q, J = 7,6Hz), 7,51(2H, d, J = 8,4Hz), 7,63-7,91(3H, m), 8,66(1H, d, J = 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,0Hz), 8,22(1H, d, J = 8,6Hz), 8,58(1H, s), 10,26(1H, s), 12,34(1H, brs).

45 MS: 586(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 35 Síntesis de 2-{4-[(4-clorobenzoil)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (484 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (450 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de 4-clorobenzoilo (126 µl).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,85 (3H, t, J = 7,2Hz), 0,86(3H, t, J = 7,2Hz), 2,90(2H, dd, J = 7,0, 2,0Hz), 3,05-3,24(4H, m), 3,87(1H, t, J = 7,2Hz), 7,04(2H, d, J = 8,5Hz), 7,52(2H, d, J = 8,4Hz), 7,62(2H, d, J = 8,5Hz), 7,66-7,80(3H, m), 7,98(2H, d, J = 8,5Hz), 8,05(1H, d, J = 8,1Hz), 8,13(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,1Hz), 8,55(1H, s), 10,22(1H, s), 12,37(1H, brs).

MS: 592(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 36 Síntesis de 2-(4-[(2-clorobenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (300 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (501 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de 2-clorobenzoilo (140 µl).

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,86(6H, t, J = 7,2Hz), 2,84-2,95(2H, m), 3,07-3,24(4H, m), 3,85(1H, t, J = 7,2Hz), 7,03(2H, d, J = 8,5Hz), 7,44-7,54(4H, m), 7,56-7,60(2H, m), 7,68-7,79(3H, m), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,0Hz), 8,22(1H, d, J = 8,0Hz), 8,57(1H, d, J = 1,0Hz), 10,42(1H, s), 12,33(1H, brs).

15 MS: 592(M+H) $^+$

## Ejemplo 37 Síntesis de 2-(4-[(3-clorobenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (461 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (503 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de 3-clorobenzoilo (142 µl).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,86(6H, t, J = 7,2Hz), 2,91(2H, dd, J = 7,2, 2,5Hz), 3,06-3,23(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,2Hz), 7,05(2H, d, J = 8,5Hz), 7,52(2H, d, J = 8,4Hz), 7,54-7,61(1H, m), 7,65-7,76(3H, m), 7,77(1H, dd, J = 8,6, 1,6Hz), 7,91(1H, d, J = 7,8Hz), 7,98-8,02(1H, m), 8,05(1H, d, J = 8,2Hz), 8,12(1H, d, J = 8,7Hz), 8,19(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 10,22(1H, s), 12,34(1H, brs).

MS: 592 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 38 Síntesis de 2-{4-[(3, 4-diclorobenzoil)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (401 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (503 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y 3, 4-diclorocloruro de benzoilo (243 mg).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,86(6H, t, J = 7,2Hz), 2,91(2H, dd, J = 7,0, 2,1Hz), 3,05-3,26(4H, m), 3,87(1H, t, J = 7,2Hz), 7,05(2H, d, J = 8,4Hz), 7,50(2H, d, J = 8,5Hz), 7,65-7,76(2H, m), 7,77(1H, dd, J = 8,7, 1,7Hz), 7,83(1H, d, J = 8,4Hz), 7,94(1H, dd, J = 8,5, 2,2Hz), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,18-8,24(2H, m), 8,54(1H, s), 10,27(1H, s), 12,31(1H, brs).

MS: 626(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 39 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (530 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 5-fluoro-2-metoxibenzoico (298 mg). Esto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (398 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,87(6H, t, J = 7,2Hz), 2,41-2,95(2H, m), 3,07-3,22(4H, m), 3,85(1H, t, J = 7,2Hz), 3,90(3H, s), 7,03(2H, d, J = 7,2Hz), 7,14-7,25(1H, m), 7,30-7,40(1H, m), 7,40-7,53(3H, m), 7,62-7,80(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,0Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,55(1H, s), 10,07(1H, s), 12,30(1H, brs).

MS: 606(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 40 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-{4-[(2-trifluorometilbenzoil)amino]bencil}malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (322 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (292 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo (94 µl).

45  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,86(3H, t, J = 7,2Hz), 0,86(3H, t, J = 7,2), 2,85-2,95(2H, m), 3,05-3,24(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,2Hz), 7,04(2H, d, J = 8,4Hz), 7,48(2H, d, J = 8,4Hz), 7,50-7,92(7H, m), 8,06(1H, d, J = 8,4Hz), 8,12(1H, d, J = 8,4Hz), 8,20(1H, d, J = 8,4Hz), 8,57(1H, s), 10,11(1H, s).

MS: 626(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 41 Síntesis de 2-{4-[(3-cianobenzoil)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrócloruro (250 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 3-cianobenzoico (80 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (249 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,86(6H, t, J = 7,2Hz), 2,81-2,95(2H, m), 3,04-3,28(4H, m), 3,84(1H, t, J = 7,2Hz), 7,07(2H, d, J = 8,4Hz), 7-53(2H, d, J = 8,4Hz), 7,60-7,83(4H, m), 7,98-8,15(3H, m), 8,19(1H, d, J = 8,4Hz), 8,25(1H, d, J = 8,4Hz), 8,40(1H, s), 8,52(1H, s), 10,30(1H, s), 12,35(1H, brs).

MS: 583(M+H) $^+$ .

## 10 Ejemplo 42 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-{4-[(2-nitrobenzoyl)amino]bencil}malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrócloruro (2,01 g) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 2-nitrobenzoico (695 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,20 g) como un sólido blanco.

15  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,86(6H, t, J = 7,2Hz), 2,81-2,99(2H, m), 3,05-3,27(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,2Hz), 7,04(2H, d, J = 8,4Hz), 7,45(2H, d, J = 8,4Hz), 7,67-7,92(6H, m), 8,07(1H, d, J = 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,4Hz), 8,15(1H, d, J = 8,4Hz), 8,22(1H, d, J = 8,4Hz), 8,57(1H, s), 10,57(1H, s), 12,32(1H, brs).

MS: 603(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 43 Síntesis de 2-{4-[(2-aminobenzoyl)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

20 A una mezcla del compuesto (538 mg) obtenido en el Ejemplo 42 en etanol (10 ml)/acetato de etilo (10 ml) se añadió paladio/carbono al 10% (100 mg), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 11 horas. Se eliminó el material insoluble por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (456 mg) como un polvo marrón.

25  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,87(6H, t, J = 7,2Hz), 2,88-2,93(2H, m), 3,05-3,23(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,2Hz), 6,57(1H, t, J = 7,2Hz), 6,7 $^o$  (1H, d, J = 8,4Hz), 7,00(2H, d, J = 8,4Hz), 7,46(1H, t, J = 7,2Hz), 7,47(2H, d, J = 8,4Hz), 7,61(1H, d, J = 7,6Hz), 7,65-7,88(3H, m), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,55(1H, s), 9,88(1H, s).

MS: 573(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 44 Síntesis de 2-{4-[(4-aminobenzoyl)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

## 30 (1) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-{4-[(4-nitrobenzoyl)amino]bencil}malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrócloruro (491 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 4-nitrobenzoico (197 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (462 mg) como un sólido blanco.

## 35 (2) 2-{4-[(4-aminobenzoyl)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 43, el compuesto del título (284 mg) se obtuvo como un polvo amarillo pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (462 mg).

40  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,86 (3H, t, J = 7,2Hz), 0,86(3H, t, J = 7,2Hz), 2,80-2,97(2H, m), 3,05-3,25(4H, m), 3,85(1H, t, J = 7,2Hz), 6,60(2H, d, J = 8,0Hz), 6,99(2H, d, J = 8,0Hz), 7,52(2H, d, J = 8,0Hz), 7,62-7,81(5H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,4Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 9,64(1H, s).

MS: 573 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 45 Síntesis de 2-{4-[(3-aminobenzoyl)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

## (1) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-{4-[(3-nitrobenzoyl)amino]bencil}malonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrócloruro (500 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 3-nitrobenzoico (195 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (444 mg) como un sólido blanco.

## (2) 2-{4-1(3-aminobenzoil)amino)bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 43, se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (444 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (293 mg) como un polvo amarillo pálido.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,86 (6H, t, J = 7,2), 2,83-2,97(2H, m), 3,04-3,25(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,2Hz), 6,75(1H, d, J = 8,0Hz), 7,01(2H, d, J = 8,4Hz), 7,04-7,21(3H, m), 7,54(2H, d, J = 8,4Hz), 7,62-7,78(3H, m), 8,05(2H, d, J = 8,4Hz), 8,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,4Hz), 8,54 (1H, s), 9,95(1H, s).

MS: 573 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 46 Síntesis de 2-(4-((2-amino-3-metilbenzoil),amino)bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (187 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 3-metilnitrilico (61 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (77 mg) como un sólido blanco.

- 15  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 0,81-0,90(6H, m), 2,12(3H, s), 2,83-2,95(2H, m), 3,05-3,21(4H, m), 3,81-3,89(1H, m), 6,10(2H, brs), 6,52-6,58(1H, m), 7,01(2H, d, J = 8,2Hz), 7,08-7,14(1H, m), 7,46-7,50(3H, m), 7,64-7,78(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,1Hz), 8,13(1H, d, J = 8,7Hz), 8,21(1H, d, J = 8,1Hz), 8,54(1H, s) f 9,89(1H, s), 12,24(1H, brs).

MS:587 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 47 Síntesis de 2-(4-((2-amino-5-clorobenzoil)amino)bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (45 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocloreto (187 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 5-cloroanitrilico (69 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,87 (6H, t, d = 7,0Hz), 2,90(2H, d, J = 7,0Hz), 3,06-3,22(4H, m), 3,82-3,87(1H, m), 6,45(2H, brs), 6,78(1H, d, J = 8,8Hz), 7,02(2H, d, J = 8,4Hz), 7,21-7,24 (1H, m), 7,44(2H, d, J = 8,4Hz), 7,66-7,79(4H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,7Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 9,97(1H, s), 12,22(1H, brs).

- 25 MS: 607(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 48 Síntesis de 2-(4-[(2-amino-5-fluorobenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (51 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocloreto (187 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 5-fluoroanitrilico (63 mg).

- 30  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,87 (6H, t, J = 7,0Hz), 2,85-2,92(2H, m), 3,07-3,25(4H, m), 3,85(1H, t, J = 7,1Hz), 6,21(2H, brs), 6,77(1H, dd, J = 8,9H, 5,0Hz), 7,02(2H, d, J = 8,4Hz), 7,09-7,14(1H, m), 7,44-7,50(3H, m), 7,68-7,79(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,7Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,55(1H, s), 9,91(1H, s), 12,21(1H, brs).

MS: 591(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 49 Síntesis de 2-(4-((2-amino-3-clorobenzoil)amino)bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (187 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 3-cloroanitrilico (69 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (182 mg) como un sólido blanco.

- 40  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,80-0,91 (6H, m), 2,90(2H, d, J = 7,4Hz), 3,09-3,28(4H, m), 3,79-3,88(1H, m), 6,39(2H, brs), 6,68(10, t, J = 7,8Hz), 7,02(2H, d, J = 8,4Hz), 7,44-7,47(3H, i), 7,58-7,80(4H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,11(1H, d, J = 8,7Hz), 8,19(1H, d, J = 8,0Hz), 8,53(1H, s), 10,07(1H, s), 12,27(1H, brs).

MS: 607(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 50 Síntesis de 2-(4-[(2-amino-5-metilbenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 45 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (74 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocloreto (300 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 5-metilnitrilico (111 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,87 (6H, t, J = 7,0Hz), 2,22(3H, s), 2,85-2,94(2H, m), 3,07-3,28(4H, m), 3,81-3,89(1H, m), 6,08(2H, brs), 6,68(2H, d, J = 8,4Hz), 6,98-7,08(3H, m), 7,42(1H, s), 7,46(2H, d, J = 8,4Hz), 7,64-7,80(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,13(10, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 9,85(1H, s),

12,23(1H, brs).

MS: 587(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 51 Síntesis de 2-(4-[(2-amino-4-clorobenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

5 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (86 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocloreto (300 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 4-cloroantranílico (126 mg).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,80-0,91(6H, m), 2,85-2,92(2H, m), 3,07-3,25(4H, m), 3,79-3,87(1H, m), 6,56-6,64(1H, m), 6,60(2H, brs), 6,82(1H, d, J = 1,8Hz), 7,01(2H, d, J = 8,5Hz), 7,44(2H, d, J = 8,5Hz), 7,62-7,79(4H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8-12(1H, d, J = 8,2Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,53(1H, s), 9,92(1H, s), 12,30(1H, brs).

MS: 607(M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 52 Síntesis de 2-{4-[(2-amino-4-fluorobenzoil)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (87 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocloreto (300 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 4-fluoroantranílico (114 mg).

15 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88(6H, t, J = 7,0Hz), 2,85-2,92(2H, m), 3,05-3,24(4H, m), 3,84(1H, t, J = 6,9Hz), 6,40(1H, td, J = 8,9, 2,4Hz), 6,52(1H, dd, J = 11,8, 2,4Hz), 6,67(2H, brs), 7,01(2H, d, J = 8,4Hz), 7,44(2H, d, J = 8,4Hz), 7,65-7,80(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 9,86(1H, s), 12,29(1H, brs).

MS: 591(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 53 Síntesis de 2-(4-[(2-amino-3, 5-diclorobenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (300 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 3,5-dicloroantranílico (151 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (141 mg) como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87 (6H, t, J = 7,0Hz), 2,90(2H, d, J = 7,1Hz), 3,07-3,25(4H, m), 3,85(1H, t, J = 7,1Hz), 6,51(2H, brs), 7,03(2H, d, J = 8,4Hz), 7,43(2H, d, J = 8,4Hz), 7,58(1H, d, J = 2,2Hz), 7,68-7,80(4H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,7Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 10,16(1H, s), 12,32(1H, brs).

MS: 641(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 54 Síntesis de 2-(4-[(2-amino-4, 5 difluorobenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (79 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocloreto (300 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 4,5-difluoroantranílico (127 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(6H, t, J = 7,0Hz), 2,85-2,93(2H, m), 3,07-3,24(4H, m), 3,81-3,89(1H, m), 6,55(2H, brs), 6,72(1H, dd, J = 13,2, 7,3Hz), 7,02(2H, d, J = 8,4Hz), 7,43(2H, d, J = 8,4Hz), 7,63-7,80(4H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 9,86(1H, s), 12,32(1H, brs).

MS: 609 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 55 Síntesis de 2-{4-[(2-amino-6-fluorobenzoil)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (94 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocloreto (338 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 6-fluoroantranílico (120 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87(6H, t, J = 6,9Hz), 2,85-2,94(2H, m), 3,05-3,24(4H, m), 3,85(1H, t, J = 7,0Hz), 5,76(2H, brs), 6,40(1H, t, J = 9,0Hz), 6,57(1H, d, J = 8,2Hz), 7,02(2H, d, J = 8,2Hz), 7,08-7,16(1H, m), 7,49(2H, d, J = 8,2Hz), 7,64-7,80(3H, m), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,7Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,55(1H, s), 10,16(1H, s), 12-03(1H, brs).

MS: 591 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 56 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-[(2-metilaminobenzoil)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (100 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocloreto (242 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido N-metil-antranílico (83 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(6H, t, J = 7,2Hz), 2,81(3H, s), 2,90(2H, d, J = 6,0Hz), 3,02-3,27(4H, m),

3,85(1H, t, J = 7,2Hz), 6,59-6,74(2H, m), 7,02(2H, d, J = 8,4Hz), 7,24-7,42(2H, m), 7,47(2H, d, J = 8,4Hz), 7,60-7,83(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 9,95(1H, s), 12,32(1H, brs).

MS: 587 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 57 Síntesis de 2-{4-[(2-acetilaminobenzoi)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (103 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocioruro (239 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido N-acetil-antranílico (81 mg).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(3H, t, J = 7,2Hz), 0,88(3H, t, J = 7,2Hz), 2,05(3H, s), 2,91-3,28(6H, m), 3,51(1H, m), 7,17(2H, d, J = 8,4Hz), 7,19-7,31(2H, m), 7,43-7,61(3H, m), 7,65(1H, d, J = 8,0Hz), 7,74-8,06(6H, m), 8,09(1H, d, J = 8,0Hz), 8,29(1H, brs).

MS: 615 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 58 Síntesis de 2-(4-((2-acetilamino-5-fluorobenzoi)amino)bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (94 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocioruro (227 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido N-acetil-5-fluoroantranílico (98 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(3H, t, J = 7,2Hz), 0,88(3H, t, J = 7,2Hz), 2,04(3H, s), 2,90-3,28(6H, m), 3,59(1H, m), 7,18(2H, d, J = 8,0Hz), 7,20-7,32(2H, m), 7,49-7,66(2H, m), 7,66-7,84(4H, m), 7,86-8,09(3H, m), 8,32(1H, s).

MS: 633 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 59 Síntesis de hidrocioruro de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-[4-(nicotinoilamino)bencil]malonamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo un sólido blanco utilizando el compuesto (310 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y hidrocioruro de cloruro de ácido nicotínico (365 mg). Este se disolvió en etanol (3 ml), se añadió 4 mol/l ácido clorhídrico-acetato de etilo (200 µl), y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (255 mg) como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86 (6H, t, J = 7,2Hz), 2,85-2,94(2H, m), 3,05-3,24(4H, m), 3,90(1H, t, J = 7,2Hz), 7,08(2H, d, J = 8,4Hz), 7,54(2H, d, J = 8,4Hz), 7,64-7,80(4H, m), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,8Hz), 8,21(1H, d, J = 8,0Hz), 8,50(10, d, J = 8,0Hz), 8,55(1H, d, J = 1,2Hz), 8,85(1H, dd, J = 4,4, 1,2Hz), 9,20(1H, d, J = 2,0Hz), 10,47(1H, s), 12,34(1H, brs)

MS: 559(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 50 Síntesis de hidrocioruro de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfanil)-2-(4-((2-piridilcarbonil)amino)bencil)malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 9, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando el compuesto (340 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y hidrocioruro de cloruro de ácido picolínico (400 mg). La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se disolvió en etanol (3 ml), se añadió 4 mol/l ácido clorhídrico-acetato de etilo (300 µl), y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (228 mg) como un sólido amarillo pálido.

35 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87(6H, t, J = 7,1Hz), 2,91(2H, d, J = 7,2Hz), 3,10-3,24(4H, m), 3,89(1H, t, J = 7,2Hz), 7,03(2H, d, J = 8,4Hz), 7,62(2H, d, J = 8,4Hz), 7,64-7,78(4H, m), 8,04-8,12(3H, m), 8,15(1H, d, J = 9,6Hz), 8,19(1H, d, J = 8,7Hz), 8,53(1H, s), 8,76(1H, d, J = 4,6Hz), 10,46(1H, s), 12,31(1H, brs).

MS: 559(M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 61 Síntesis de hidrocioruro de N,N-dietil-2-[4-(isonicotinoilamino)bencil]-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (16 mg) como un sólido marrón pálido se obtuvo utilizando el compuesto-(299 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de ácido isonicotínico (128 mg).

45 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,80-0,95(6H, m), 2,85-2,96(2H, m), 3,07-3,27(4H, m), 3,85(1H, m), 7,01(2H, d, J = 7,6Hz), 7,50-7,63(3H, m), 7,64-7,88(4H, m), 8,06(1H, d, J = 8,1Hz), 8,13(1H, d, J = 8,12Hz), 8,21(1H, d, J = 8,1Hz), 8,55(2H, s), 10,42(1H, s), 12,40(1H, brs).

MS: 573(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 62 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-[4-(pirazinilcarbonilamino)bencil]malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (245 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido pirazinacarboxílico (66 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (213 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,80-0,90 (6H, m), 2,91(2H, d, J = 7,2Hz), 3,10-3,25(4H, m), 3,87(1H, t, J = 7,2Hz), 7,04(2H, d, J = 8,4Hz), 7,62(2H, d, J = 8,4Hz), 7,66-7,78(3H, m), 8,04(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,7Hz), 8,19(1H, d, J = 8,0Hz), 8,53(1H, s), 8,82-8,83(1H, m), 8,95(1H, d, J = 2,4Hz), 9,30(1H, d, J = 1,2Hz), 10,57(1H, s), 12,31(1H, brs).

MS: 560(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 63 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-((5-metil-2-pirazinilcarbonil)amino)bencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (245 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 5-metil-2-pirazinacarboxílico (73 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (211 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,87(6H, t, J = 7,0Hz), 2,65(3H, s), 2,90(2H, d, J = 7,2Hz), 3,10-3,25(4H, m), 3,87(1H, t, J 7,2Hz), 7,03(2H, d, J = 8,4Hz), 7,61(2H, d, J = 8,4Hz), 7-68-7,78(3H, m), 8,04(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,7Hz), 8,19(1H, d, J = 8,0Hz), 8-53(1H, s). 8-71(1H, s), 8-17(1H, d, J = 1,1Hz), 10,48(1H, s), 12,31(1H, brs).

MS: 574(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 64 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(4-((5-pirimidinilcarbonil)amino)bencil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (245 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 5-pirimidinacarboxílico (66 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (230 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,80-0,90(6H, m), 2,85-2,96(2H, m), 3,07-3,25(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,2Hz), 7,08(2H, d, J = 8,4Hz), 7,52(2H, d, J = 8,4Hz), 7,66-7,79(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 9,23(2H, s), 9,37(1H, s), 10,47(1H, s), 12,31(1H, brs).

MS: 560 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 65 Síntesis de 2-(4-((3-amino-2-pirazinilcarbonil)amino)bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (500 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 3-amino-2-pirazinacarboxílico (142 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (519 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,87 (6H, t, J = 7,2Hz), 2,99(2H, d, J = 7,2Hz), 3,08-3,27(4H, m), 3,83(1H, t, J = 7,2Hz), 7,01(2H, d, J = 8,7Hz), 7,54(2H, d, J = 8,7Hz), 7,58-7,78(5H, m), 7,94(1H, d, J = 2,7Hz), 8,05(1H, d, J = 8,1Hz), 8-13(1H, d, J = 8,7Hz), 8,20(1H, d, J = 8,1Hz), 8,30(1H, d, J = 2,4Hz), 8,53(1H, s), 10,34(1H, s), 12,31(1H, brs).

## Ejemplo 66 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-[(1-etil-1H-pirazolil-4-carbonil)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (530 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (151 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (273 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,80-0,90(6H, m), 1,41(3H, t, J = 7,2Hz), 2,84-2,94(2H, m), 3,06-3,26(4H, m), 3,80-3,87(1H, m), 4,19 (2H, q, J = 7,2Hz), 7,02(2H, d, J = 8,4Hz), 7,47(2H, d, J = 8,4Hz), 7,66-7,78(3H, m), 8,02(1H, s), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,35(1H, s), 8,54(1H, s), 9,70(1H, s), 12,33(1H, brs).

MS: 576 (M+H)  $^+$ .

## Ejemplo 67 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-((5-metil-1H-pirazolil-3-carbonil)amino)bencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (280 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (80 mg). Se añadió ácido

clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título {205 mg) como un sólido blanco.

5  $^1\text{H-RMN}(300\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$  0,84 (6H, t, J = 6,9Hz), 2,28(3H, s), 2,86(2H, d, J = 7,2Hz), 3,05-3,25(4H, m), 3,84(1H, t, J = 7,2Hz), 6,51(1H, brs), 6,97(2H, d, J = 8,4Hz), 7,53(2H, d, J = 8,4Hz), 7,65-7,75(3H, m), 8,04(1H, d, J = 7,8Hz), 8,11(1H, d, J = 8,7Hz), 8,19(1H, d, J = 7,8Hz), 8,52(1H, s), 9,82(1H, s), 12,33(1H, brs), 13,06(1H, brs).

MS: 562 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 68 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-((3-metil-4-isoxazolilcarbonil)amino) bencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (328 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (493 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 3-metil-4-isoxazol carboxílico (161 mg).

10  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$  0,84 (3H, t, J = 7,2Hz), 0,86(3H, t, J = 7,2Hz), 2,69(3H, s), 2,82-2,93(2H, m), 3,05-3,28(4H, m), 3,85(1H, d, J = 7,2Hz), 7,05(2H, d, J = 8,8Hz), 7,44(2H, d, J = 8,4Hz), 7,60-7,82(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 9,05(1H, s), 9,91(1H, 's), 12,31(1H, brs).

MS: 563(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 69 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-((2-furoil)amino)bencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (270 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (275 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de 2-furoilo (60 µl).

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$  0,86 (6H, t, J = 7,2Hz), 2,81-2,93(2H, m), 3,02-3,25(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,2Hz), 7,04(2H, d, J = 8,4Hz), 7,47(2H, d, J = 8,4Hz), 7,62-7,90(6H, m), 7,93(1H, s), 8,06(1H, d, J = 8,4Hz), 8,12(1H, d, J = 8,4Hz), 8,20(1H, d, J = 8,4Hz), 8,57(1H, s), 10,45(1H, s).

20 MS: 548 (M+H) +.

Ejemplo 70 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-((5-metil-2-furoil)amino)bencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (297 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 5-metil-2-furancarboxílico (80 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (192 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$  0,96(6H, t, J = 7,2Hz), 2,39(3H, s), 2,60-2,95(2H, m), 3,04-3,26(4H, m), 3,85(1H, t, J = 7,2Hz), 6,32(1H, d, J = 2,8Hz), 7,01(2H, d, J = 8,4Hz), 7,22(1H, d, J = 2,8Hz), 7,49(2H, d, J = 8,4Hz), 7,61-7,80(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 9,87(1H, s), 12,32(1H, brs).

MS: 562(M+H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 71 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-((3-metil-2-furoil) amino) bencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (303 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 3-metil-2-furancarboxílico (107 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (277 mg) como un sólido blanco.

35  $^1\text{H-RMN}(300\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$  0,83 (6H, t, J = 7,2Hz), 2,33(3H, s), 2,86(2H, d, J = 6,9Hz), 3,02-3,28(4H, m), 3,69-3,84(1H, m), 6,57(1H, s), 6,98(2H, d, J = 8,4Hz), 7,50(2H, d, J = 8,4Hz), 7,58-7,85(3H, m), 8,02(1H, d, J = 8,1Hz), 8,08(1H, d, J = 9,0Hz), 8,16(1H, d, J = 8,1Hz), 8,48(1H, s), 9,88(1H, s), 12,39(1H, brs).

MS: 562 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 72 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(4-((5-nitro-2-furoil) amino) bencil)malonamida

40 De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (296 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 5-nitro-2-furancarboxílico (130 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (318 mg) como un sólido blanco.

45  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$  0,86 (3H, t, J = 7,2Hz), 0,86(3H, t, J = 7,2Hz), 2,91(2H, d, J = 7,2Hz), 3,03-3,24(4H, m), 3,87(1H, t, J = 7,2Hz), 7,07(2H, d, J = 8,4Hz), 7,48(2H, d, J = 8,4Hz), 7,63(1H, d, J = 4,0Hz), 7,64-7,80(3H, m), 7,82(1H, d, J = 4,0Hz), 8,06(1H, d, J = 8,4Hz), 8,12(1H, d, J = 8,4Hz), 8,19(1H, d, J = 8,0Hz), 8,53(1H, s), 10,49(1H, s), 12,32(1H, brs).

MS: 593 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 73 Síntesis de 2-{4-[(5-bromo-2-furoil)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (288 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 5-bromo-2-furancarboxílico (150 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (330 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85 (3H, t, J = 7,2Hz), 0,86(3H, t, J = 7,2Hz), 2,90(2H, d, J = 4,8Hz), 2,82-2,97(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,2Hz), 6,84(1H, d, J = 3,2Hz), 7,03(2H, d, J = 8,4Hz), 7,36(1H, d, J = 3,2Hz), 7,47(2H, d, J = 8,4Hz), 7,62-7,83(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,02(1H, d, J = 8,4Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 10,08(1H, s), 12,30(1H, brs).

MS: 626 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 74 Síntesis de N,N-dietil-N'-2-(4-((4, 5-dimetil-2-furoil)amino]bencil)-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (308 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 4,5-dimetil-2-furancarboxílico (84 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (222 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(3H, t, J = 7,2Hz), 0,87(3H, t, J = 7,2Hz), 1,98(3H, s), 2,31(3H, s), 2,81-2,96(2H, m), 3,04-3,27(4H, m), 3,85(1H, t, J = 7,2Hz), 7,00(2H, d, J = 8,8Hz), 7,12(1H, s), 7,49(2H, d, J = 8,4Hz), 7,65-7,81(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,4Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 9,80(1H, s), 12,30(1H, brs).

MS: 576(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 75 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(4-[(2-tienoil)amino]bencil]malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (296 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (301 mg) obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de tiofeno-2-carbonilo (71 µl).

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>5</sub>) δ 0,85 (3H, t, J = 7,2Hz), 0,86(3H, t, J 7,2Hz), 2,81-2,96(2H, m), 3,03-3,25(4H, m), 3,88(1H, t, J 7,2Hz), 7,05(2H, d, J = 8,4Hz), 7,19-7,57(1H, m), 7,48(2H, d, J =8,4Hz), 7,60-7,92(3H, m), 7,95-8,07 (2H, m), 8,12(1H, d, J = 8,4Hz), 8,20(1H, d, J = 8,4Hz), 8,55(1H, s), 8,66-8,25(1H, m), 10,12(1H, s).

MS: 564(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 76 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-[(5-metil-2-tienoil)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto {245 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 5-metil-2-tiofenocarboxílico (84 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (257 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83-0,88 (6H, m), 2,85-2,94(2H, m), 2,89(3H, s), 3,07-3,23(4H, m), 3,88(1H, t, J = 7,2Hz), 6,92(1H, d, J = 3,8Hz), 7,04(2H, d, J = 8,5Hz), 7,47(2H, d, J = 8,5Hz), 7,60-7,79(3H, m), 7,83(1H, d, J = 3,8Hz), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, d, J = 1,0Hz), 10,00(1H, s), 12,34(1H, brs).

MS : 578 (M+H) \* .

## Ejemplo 77 Síntesis de 2-{4-((5-cloro-2-tienoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (245 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico (98 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (278 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83-0,88(6H, m), 2,85-2,94(2H, m), 3,07-3,24 (4H, m), 3,85(1H, t, J = 7,2Hz), 7,05(2H, d, J = 8,5Hz), 7,27(1H, d, J = 4,0Hz), 7,44(2H, d, J = 8,5Hz), 7,65-7,79(3H, m), 7,90(1H, d, J = 4,0Hz), 8,04(1H, d, J = 8,2Hz), 8,11(1H, d, J = 8,4Hz), 8,19(1H, d, J = 8,2Hz), 8,53(1H, s), 10,17(1H, s), 12,30(1H, brs).

MS: 598 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 78 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-[(2, 4-dimetil-5-oxazolilcarbonil)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (245 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 2,4-dimetil-5-oxazolecarboxílico (74 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (217 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83-0,87(6H, m), 2,38(3H, s), 2,50(3H, s), 2,85-2,93(2H, m), 3,07-3,24(4H, m), 3,80-3,90(1H, m), 7,01(2H, d, J = 8,5Hz), 7,49(2H, d, J = 8,5Hz), 7,65-7,78(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,1Hz), 8,12(1H, d, J = 8,7Hz), 8,20(1H, d, J = 8,1Hz), 8,54(1H, s), 9,97(1H, s), 12,26(1H, brs).

MS: 577(M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 79 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-[(2, 4-dimetil-5-tiazolilcarbonil)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (245 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 2,4-dimetil-5-tiazolcarboxílico (83 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (239 mg) como un sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,8 6 (6H, t, J = 6,8Hz), 2,54(3H, s), 2,68(3H, s), 2,85-2,92(2H, m), 3,06-3,23(4H, m), 3,80-3,89(1H, m), 7,02(2H, d, J = 8,3Hz), 7,40(2H, d, J = 8,3Hz), 7,69-7,79(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 9,95(1H, s), 12,30 (1H, brs).

MS: 593 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 80 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-{4-[(1-naftoil)amino]bencil}malonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (307 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando sal de hidrocloreto (280 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de 1-naftoil (91 µl).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,81-0,93(6H, m), 2,92(2H, d, J = 6,8Hz), 3,10-3,25(4H, m), 3,07(1H, t, J = 6,8Hz), 7,06(2H, d, J = 8,4Hz), 7,57-7,80(9H, m), 8,01-8,24(8H, m), 8,57 (1H, s), 10,46(1H, s), 12,35(1H, brs).

MS: 608 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 81 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-{4-[(8-quinolilcarbonil)amino]bencil}malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (245 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 8-quinolinacarboxílico (91 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (129 mg) como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,84-0,90(6H, m), 2,93(2H, d, J = 7,2Hz), 3,10-3,25(4H, m), 3,88(1H, t, J = 7,2Hz), 7,08(2H, d, J = 8,3Hz), 7,60(2H, d, J = 8,3Hz), 7,63-7,71(2H, m), 7,76-7,85(3H, m), 8,03(1H, d, J = 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,28(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 8,65(1H, d, J = 7,5Hz), 9,18(1H, d, J = 4,4Hz), 12,31(1H, brs), 13,10(1H, s).

MS: 609(M+H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 82 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-[(2-metil-1H-benzimidazolil-5-carbonil)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (245 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 2-metil-1H-benzimidazolilo-5-carboxílico (93 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (14 mg) como un sólido blanco.

35 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,84-0,89(6H, 1a), 2,55(3H, s), 2,86-2,94(2H, m), 3,07-3,25(4H, m), 3,80-3,88(1H, m), 7,03(2H, d, J = 8,5Hz), 7,53-7,60(3H, m), 7,67-7,79(4H, m), 8,05(1H, d, J = 8,1Hz), 8,11-8,14(2H, m), 8,20(1H, d, J = 8,1Hz), 8,53(1H, s), 10,08(1H, s), 12,50(2H, brs).

MS: 612 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 83 Síntesis de 2-{4-[(1H-benzimidazolil-2-carbonil)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (245 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 1H-benzimidazolile-2-carboxílico (85 mg). Se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (188 mg) como un sólido blanco.

45 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,80-0,92 (6H, m), 2,85-2,94(2H, m), 3,06-3,25(4H, m), 3,88(1H, t, J = 7,2Hz), 7,04(2H, d, J = 8,5Hz), 7,28-7,40(2H, m), 7,52-7,89(7H, m), 8,05(1H, d, J = 8,1Hz), 8,13(1H, d, J = 8,7Hz), 8,20(1H, d, J = 8,1Hz), 8,54(1H, s), 10,74(1H, s), 12,29(1H, brs), 13,40(1H, brs).

MS: 598 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 84 Síntesis de N,N-dietil-2-[4-(mesilamino)bencil]-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (304 mg) como un sólido naranja se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (300 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de mesilo (57 µl).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,81-0,86 (6H, m), 2,83-2,92(2H, m), 2,90(3H, s), 3,06-3,20(4H, m), 3,83(1H, t, J = 7,2Hz), 6,98-7,03(4H, m), 7,50-7,53(3H, m), 8,08(1H, d, J = 8,0Hz), 8,14(1H, d, J = 8,8Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,2Hz), 9,60(1H, s).

MS: 532(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 85 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(4-(fenilsulfonilamino)bencil)malonamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (234 mg) como un sólido marrón pálido se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (210 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de bencenosulfonilo (57 µl).

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,73(3H, t, J = 7,2Hz), 0,78(3H, t, J = 7,2Hz), 2,75-2,87(2H, m), 2,94-3,20(4H, m), 3,76(1H, t, J = 7,4Hz), 6,86-6,91(4H, m), 7,45-7,59(3H, m), 7,69-7,78(5H, m), 8,08(2H, t, J = 9,4Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8-56(1H, s), 10,16(1H, s), 12,29(113, brs).

MS: 594(M+H) $^+$ .

## 15 Ejemplo 86 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-[4-(tosilamino)bencil]malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (574 mg) como un sólido marrón pálido se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (500 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y cloruro de tosilo (215 mg).

20  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,70-0,81(6H, m), 2,31(3H, s), 2,73-2,86(2H, m), 2,93-3,20(4H, m), 3,71-3,78(1H, m), 6,83-6,90(4H, m), 7,30(2H, d, J = 8,4Hz), 7,59(2H, d, J = 8,4Hz), 7,67-7,78(3H, m), 8,03-8,10(2H, m), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 10,07(1H, s), 12,22(1H, brs).

MS: 608(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 87 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-[4-(fenoxicarbonilamino)bencil]malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (185 mg) como un sólido marrón pálido se obtuvo utilizando sal de hidrocloreto (260 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y clorocarbonato de fenilo (70 µl).

25  $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,75-0,84(6H, m), 2,88(2H, d, J = 7,2Hz), 3,02-3,24(4H, m), 3,84(1H, t, J = 7,2Hz), 7,00(2H, d, J = 8,7Hz), 7,21-7,50(7H, m), 7,65-7,78(3H, m), 8,04-8,22(3H, m), 8,55(1H, s), 10,09(1H, s).

MS: 574(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 88 Síntesis de 2-[4-(anilino)carbonilamino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

30 A una solución del compuesto (478 mg) obtenido en el Ejemplo 7 en THF (10 ml) se añadieron solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l (3 ml) e isocianato de fenilo (120 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (30 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se concentró bajo presión reducida, y se lavó con isopropanol (100 ml) para dar el compuesto del título (331 mg) como un sólido blanco.

35  $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,86 (3H, t, J = 7,0Hz), 0,86(3H, t, J = 6,9Hz), 2,87(2H, d, J = 7,0Hz), 3,05-3,20(4H, m), 3,83(1H, t, J = 7,0Hz), 6,96(2H, d, J = 8,3Hz), 7,20(2H, d, J = 8,3Hz), 7,22-7,35(2H, m), 7,45(2H, d, J = 8,1Hz), 7,65-7,78(3H, m), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,0Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,53(2H, m), 8,60(1H, s).

MS: 573 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 89 Síntesis de N,N-dietil-2-[4-(1-indolinilcarbonilamino)bencil]-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida.

40 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 87 (418 mg) en THF (6 ml) se añadieron indolina (84 µl) y trietilamina (540 µl), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5,5 horas. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). El extracto se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (198 mg) como un sólido blanco.

45  $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,85(3H, t, J = 7,2Hz), 0,86(3H, t, J = 7,2Hz), 2,82-2,93(2H, m), 3,05-3,28(6H, m), 3,81(1H, t, J = 7,2Hz), 4,11(2H, t, J = 8,7Hz), 6-90(1H, m), 6,99(2H, d, J = 8,4Hz), 7,13(1H, m), 7,20(1H, m), 7,32(2H, d, J = 8,4Hz), 7,62-7,80(5H, m), 7,87(1H, d, J = 8,2Hz), 8,06(1H, d, J = 8,1Hz), 8,14(1H, d, J = 8,1Hz), 8-21(1H, d, J = 8,1Hz), 8,40(1H, s), 8,55(1H, s), 12,30(1H, brs).

MS: 599 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 90 Síntesis de N,N-dietil-2-[4-(N",N"-dietilaminocarbonilamino)bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

A una solución mixta del compuesto (520 mg) obtenido en el Ejemplo 87 en THF (40 ml)/piridina (4 ml) se añadieron dietilamina (2,0 ml) y 4-dimetilaminopiridina (14 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). El extracto se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (256 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85(6H, t, J = 6,8), 1,15(6H, t, J = 6,8Hz), 2,75-2,94(2H, m), 3,03-3,24(4H, m), 3,82(1H, t, J = 6,8Hz), 6-92(2H, d, J = 8,4Hz), 7,25(2H, d, J = 8,4Hz), 7,64-7,85(3H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,4Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 12,28(1H, brs).

MS: 553 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 91 Síntesis de (2S)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)malonamida

Al compuesto (100 g) obtenido en el Ejemplo 6 y (+)-dehidroabietilamina (70,8 g) se añadió metanol (2,7 l), y la mezcla se disolvió por calentamiento bajo reflujo. Se dejó que la mezcla reposara y se permitió que se enfriara gradualmente hasta temperatura ambiente. Dos días más tarde, el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar una sal de (+)-dehidroabietilamina (93,7 g, pureza óptica 43% d.e.) del compuesto del título como cristales blancos. 24,6 g de los mismos se disolvieron en THF (400 ml) con calentamiento, y se permitió que la solución de enfriara gradualmente hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 1 día. Se recolectó el precipitado por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se recristalizó a partir de metanol (100 ml) de la misma manera. Los cristales obtenidos se combinaron, y se recristalizaron nuevamente a partir de metanol (100 ml). Se recolectó el precipitado por filtración para dar una sal de (+)-dehidroabietilamina (12,3 g, pureza óptica >98% d.e.) del compuesto del título como cristales blancos. La sal (12,3 g) se suspendió en etanol (200 ml), se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (50 ml), y la mezcla se desaló mediante agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (7,23 g) como un sólido blanco (pureza óptica >98% e.e.).

<sup>1</sup>H-RMN y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 6.

rotación óptica específica: [α]<sub>D</sub> = +9° (c = 1,28, cloroformo).

Ejemplo 92 Síntesis de (2S)-2-[4-(benzoilamino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

A una suspensión del compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 91 en THF (15 ml) se añadieron trietilamina (160 μl) y paladio/carbono al 10% (70 mg), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el material insoluble por filtración; se añadió cloruro de benzoilo (120 μl) al filtrado bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se añadió ácido clorhídrico diluido (30 ml) al residuo, y se recolectó el precipitado por filtración. El precipitado se trituró con etanol/agua para dar el compuesto del título (404 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 9.

rotación óptica específica: [α]<sub>D</sub> = +42° (c = 0,28, cloroformo). [0353]

Ejemplo 93 Síntesis de (2S)-N,N-dietil-2-[4-((2-fluorobenzoil)amino)bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 92, el compuesto del título (336 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 91 y 2-fluorocloruro de benzoilo (124 μl).

<sup>1</sup>H-RMN y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 19.

rotación óptica específica: [α]<sub>D</sub> = +27° (c = 0,61, cloroformo).

Ejemplo 94 Síntesis de (2S)-N,N-dietil-2-[4-((3-fluorobenzoil)amino)bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 92, el compuesto del título (327 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 91 y 3-fluorocloruro de benzoilo (124 μl).

<sup>1</sup>H-RMN y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 21.

rotación óptica específica: [α]<sub>D</sub> = +31° (c = 0,37, cloroformo).

Ejemplo 95 Síntesis de (2S)-N,N-dietil-2-[4-((2,4-difluorobenzoil)amino)bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 92, el compuesto del título (489 mg) se obtuvo como un sólido blanco

utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 91 y cloruro de 2,4-difluorobenzoilo (127 µl).

<sup>1</sup>H-RMN y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 23.

rotación óptica específica:  $[\alpha]_D = +28^\circ$  (c = 0,56, cloroformo).

Ejemplo 96 Síntesis de (2S)-N,N-dietil-2-(4-[(4-metilbenzoil)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 92, el compuesto del título (273 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 91 y cloruro de 4-metilbenzoilo (137 µl).

<sup>1</sup>H-RMN y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 32.

rotación óptica específica:  $[\alpha]_D = +35^\circ$  (c = 0,32, cloroformo).

Ejemplo 97 Síntesis de (2S)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-[(2-tienoil)amino]bencil)malonamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 92, el compuesto del título (382 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 91 y cloruro de tiofeno-2-carbonilo (111 µl).

<sup>1</sup>H-RMN y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 75.

rotación óptica específica:  $[\alpha]_D = +33^\circ$  (c = 0,35, cloroformo).

Ejemplo 98 Síntesis de (2S)-N,N-dietil-2-(4-[(2-furoil)amino]bencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 92, el compuesto del título (352 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 91 y cloruro de 2-furoilo (102 µl).

<sup>1</sup>H-RMN y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 69.

rotación óptica específica:  $[\alpha]_D = +33^\circ$  (c = 0,53, cloroformo).

Ejemplo 99 Síntesis de (2S)-2-(4-((2-amino-5-fluorobenzoil)amino)bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 20 El compuesto (5,79 g) obtenido en el Ejemplo 48 y (1S, 2S)-(+)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol (2,08 g) se disolvieron con calentamiento en metanol (100 ml), y la solución se concentró bajo presión reducida para dar un aceite. El aceite se disolvió con calentamiento en isopropanol (100 ml), y la solución se agitó a 60°C durante 12 horas. Se recolectó el precipitado por filtración y se recristalizó a partir de isopropanol (100 ml) para dar sal de (1S, 2S)-(+)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol (2,20 g) del compuesto del título como cristales blancos (pureza óptica >98% d.e.). Se añadió 0,5 mol/l ácido clorhídrico (200 ml) a una sal (15,6 g) obtenida repitiendo una operación similar, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se trituró con etanol para dar el compuesto del título (10,5 g) como un sólido blanco (pureza óptica >98% e.e.).

<sup>1</sup>H-RMN y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 48.

- 30 rotación óptica específica:  $[\alpha]_D = +30^\circ$  (c = 0,325, cloroformo).

Ejemplo 100 Síntesis de (2S)-2-(4-[(2-amino-6-fluorobenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 35 La resolución de la misma manera que en el Ejemplo 91 y utilizando el compuesto (10,28 g) obtenido en el Ejemplo 55, (+)-dehidroabietilamina (6,30 g) y etanol dio una sal de (+)-dehidroabietilamina (3,62 g) (pureza óptica >98% d.e.) del compuesto del título como cristales blancos. Una sal (6,80 g) obtenida repitiendo una operación similar se desaló de la misma manera que en el Ejemplo 91 para dar el compuesto del título (4,51 g) como un sólido blanco (pureza óptica >98% e.e.).

<sup>1</sup>H-RMN y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 55.

rotación óptica específica:  $[\alpha]_D = +25^\circ$  (c = 0,515, cloroformo).

Ejemplo 101 Síntesis de (2S)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-[(2-piridilcarbonil)amino]bencil)malonamida

- 40 La resolución de la misma manera que en el Ejemplo 91 y utilizando una forma libre del compuesto (18,2 g) obtenido en el Ejemplo 60, (+)-dehidroabietilamina (12,1 g) y metanol dieron una sal de (+)-dehidroabietilamina (12,3 g) (pureza óptica >98% d.e.) del compuesto del título como cristales blancos. La sal se desaló con 2 cantidades equivalentes de ácido clorhídrico de la misma manera que en el Ejemplo 91 para dar el compuesto del título (4,81 g) como un sólido blanco (pureza óptica >98% e.e.).

- 45 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,81 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,03(3H, t, J 7,2Hz), 2,80-2,88(2H, m), 3,01(1H, dd, J = 13,2,

5,0Hz), 3,07-3,18(2H, m), 3,44-3,53(1H, m), 3,57(1H, dd, J = 10,1, 5,0Hz), 7,05(2H, d, J = 8,4Hz), 1,50(1H, dd, J = 8,0, 4,6Hz), 7,56(2H, d, J = 8,4Hz), 7,60-7,68(2H, m), 7,90-7,94(2H, m), 7,97-8,04(3H, m), 8,28(1H, d, J = 7,8Hz), 8,62(1H, d, J = 4,6Hz), 8,68(1H, s), 9,93(1H, s), 10,97(1H, s).

MS fue el mismo que en el Ejemplo 60.

- 5 rotación óptica específica:  $[\alpha]_D = +33^\circ$  (c = 0,32, cloroformo).

Ejemplo 102 Síntesis de (2S)-2-(4-aminobencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

- 10 A una suspensión mixta del compuesto (9,12 g) obtenido en el Ejemplo 91 en etanol (50 ml)/acetato de etilo (50 ml) se añadió paladio/carbono al 10% (1,00 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El precipitado blanco se disolvió en cloroformo, el material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (8,53 g) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 7.

rotación óptica específica:  $[\alpha]_D = +32^\circ$  (c 0,65, cloroformo).

Ejemplo 103 Síntesis de (2S)-2-(4-[(2-amino-4-clorobenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (668 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (1,01 g) obtenido en el Ejemplo 102 y ácido 4-cloroantranílico (381 mg).

$^1\text{H-RMN}$  y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 51.

rotación óptica específica:  $[\alpha]_D = +33^\circ$  (c = 0,445, cloroformo).

Ejemplo 104 Síntesis de (2S)-2-{4-[(2-aminobenzoil)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (178 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (1,02 g) obtenido en el Ejemplo 102 y ácido antranílico (309 mg)

$^1\text{H-RMN}$  y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 43.

rotación óptica específica:  $[\alpha]_D = +29^\circ$  (c = 0,385, cloroformo).

Ejemplo 105 Síntesis de (2S)-2-{4-[(2-amino-5-clorobenzoil)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (396 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (1,01 g) obtenido en el Ejemplo 102 y ácido 5-cloroantranílico (382 mg).

$^1\text{H-RMN}$  y MS fueron iguales que en el Ejemplo 47.

rotación óptica específica:  $[\alpha]_D = +21^\circ$  (c = 0,475, cloroformo).

- 30 Ejemplo 106 Síntesis de (2S)-2-(4-[(2-amino-4,5-difluorobenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (503 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (1,01 g) obtenido en el Ejemplo 102 y ácido 4, 5-difluoroantranílico (424 mg).

$^1\text{H-RMN}$  y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 54.

rotación óptica específica:  $[\alpha]_D = +27^\circ$  (c = 0,575, cloroformo).

- 35 Ejemplo 107 Síntesis de (2S)-2-{4-[(2-amino-4-fluorobenzoil)amino]bencil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (715 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (1,01 g) obtenido en el Ejemplo 102 y ácido 4-fluoroantranílico (340 mg).

$^1\text{H-RMN}$  y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 52.

rotación óptica específica:  $[\alpha]_D = +29^\circ$  (c = 0,525, cloroformo).

- 40 Ejemplo 108 Síntesis de (2S)-2-(4-[(2-amino-5-metilbenzoil)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (276 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (1,80 g) obtenido en el Ejemplo 102 y ácido 5-metil-antranílico (607 mg).

<sup>1</sup>H-RMN y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 50.

rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{+25}$  (c = 0,445, cloroformo).

Ejemplo 109 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-dimetilaminobencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

5 A una solución del compuesto (122 mg) obtenido en el Ejemplo 7 en THF (5 ml) se añadieron solución acuosa de formaldehído al 37% (0,5 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (230 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (110 mg) como un sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88(6H, t, J = 7,1Hz), 2,69-2,90(2H, m), 2,75(6H, s), 3,07-3,29(4H, m), 3,68-3,75(1H, m), 6,37(2H, d, J = 8,6Hz), 6,78(2H, d, J = 8,6Hz), 7,68-7,82(3H, m), 8,05-8,25(3H, m), 8,53(1H, s), 12,26(1H, brs).

MS: 482(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 110 Síntesis de 2-(4-clorobencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

(1) 4-clorobencilmalonato de dietilo

15 De la misma manera que en el Ejemplo 6 (1), se obtuvo un producto crudo utilizando malonato de dietilo (13,6 g) y bromuro de 4-clorobencilo (17,5 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (10,1 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (6H, t, J = 6,9Hz), 3,18(2H, d, J = 7,8Hz), 3,60(1H, t, J = 7,7Hz), 4,05-4,30(4H, m), 7,14(2H, d, J = 8,4Hz), 7,25(2H, d, J = 9,0Hz).

(2) 4-clorobencilmalonato de monometilo

20 De la misma manera que en el Ejemplo 6 (2), el compuesto del título (8,29 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (10,1 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,10-3,29 (2H, m), 3,55-3,87(4H, m), 7,08-7,32(4H, m).

(3) 2-(4-clorobencil)-3-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-oxopropionato de metilo

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (3,12 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,00 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,00-3,90 (6H, m), 6,80(2H, d, J = 8,5Hz), 6,90(a, d, J = 8,7Hz), 7,56-7,77(2H, m), 7,84-8,08(4H, m), 8,63(1H, d, J = 1,7Hz).

(4) Sal de disodio de ácido 2-(4-clorobencil)-3-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-oxopropiónico

30 A una solución del compuesto mencionado más arriba (3,12 g) en THF/etanol (10 ml/20 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,867 g) en agua (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (2,41 g) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,75-2,96 (3H, m), 6,94-7,10(4H, m), 7,49-7,64(2H, m), 7,70-8,03(7H, m), 8,24(1H, s).

(5) 2-(4-clorobencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (300 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (164 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,74-0,92 (6H, m), 2,90(2H, d, J = 7,2Hz), 3,01-3,29(4H, m), 3,83(1H, t, J = 6,9Hz), 7,00-7,14(4H, m), 7,63-7,82(3H, m), 8,01-8,29(3H, m), 8,53(1H, s), 12,38(1H, brs).

MS: 473(M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 111 Síntesis de 2-(4-cianobencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

(1) 4-cianobencilmalonato de dietilo

45 De la misma manera que en el Ejemplo 6 (1), se obtuvo un producto crudo utilizando malonato de dietilo (13,6 g) y bromuro de 4-cianobencilo (16,7 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (15,5 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (6H, t, J = 7,2Hz), 3,27(2H, d, J = 7,8Hz), 3,64(1H, t, J = 7,5Hz), 4,07-4,29(4H, m),

7,34(2H, d, J = 8,1Hz), 7,59(2H, d, J = 8,1Hz).

(2) (4-cianobencil)malonato de monoetilo.

5 A una solución del compuesto mencionado más arriba (15,5 g) en etanol (100 ml) se añadieron una solución de hidróxido de potasio (3,71 g) en etanol (100 ml) y etanol (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, se añadieron agua (100 ml) y éter (30 ml) para extraer el residuo. La capa acuosa se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 mol/l (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (12,2 g) como un aceite.

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22(3H, t, J = 6,9Hz), 3,18-3,35(2H, m), 3-70(1H, t, J = 7,6Hz), 4,00-4,30(2H, m), 7,35(2H, d, J = 8,2Hz), 7,60(2H, d, J = 8,2Hz).

(3) 2-(4-cianobencil)-3-((2-naftilsulfonyl)amino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (6,25 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,00 g).

15  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,17 (3H, J = 7,2Hz), 3,18(2H, d, J = 7,8Hz), 3,52(1H, t, J = 7,2Hz), 4,00-4,30(2H, m), 7,01(2H, d, J = 8,1Hz), 7,22(2H, d, J = 8,4Hz), 7,52-7,79(2H, m), 7,82-8,11(4H, m), 8,63(1H, s).

(4) Ácido 2-(4-cianobencil)-3-((2-naftilsulfonyl)amino)-3-oxopropiónico

20 A una solución del compuesto mencionado más arriba (6,25 g) en THF/etanol (20 ml/40 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (1,79 g) en agua (12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se recolectó el precipitado por filtración, se añadieron ácido clorhídrico 0,5 mol/l (80 ml) y acetato de etilo (200 ml) para extraer el precipitado. La capa orgánica se lavó con solución salina y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4,64 g) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,82-2,67(2H, m), 3,63-3,81(1H, m), 7,16(2H, d, J = 8,2Hz), 7,39(2H, d, J = 8,2Hz), 7,61-7,82(3H, m), 8,09(2H, d, J = 8,6Hz), 8,20(1H, d, J = 7,7Hz), 8,50(1H, d, J = 1,2Hz), 12,00-13,40(1H, brs).

(5) 2-(4-cianobencil)-N,N-dietil-N'-((2-naftilsulfonyl)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (300 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (174 mg) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,76-0,91(6H, m), 3,00(2H, d, J = 7,2Hz), 3,02-3,31(4H, m), 3,90(1H, t, J = 7,2Hz), 7,24(2H, d, J = 8,4Hz), 7,49(2H, d, J = 8,4Hz), 7,86-7,81(3H, m), 8,00-8,25(3H, m), 8,52(1H, s), 12,39(1H, brs).

30 Ejemplo 112 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-metoxibencil)-N'-((2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) 4-metoxibencilmalonato de dietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 6 (1), se obtuvo un producto crudo utilizando malonato de dietilo (25,6 g) y cloruro de 4-metoxibencilo (25,0 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (25,0 g) como un aceite.

35  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,21 (6H, t, J = 7,5Hz), 3,15 (2H, d, J 7,8Hz), 3,60(1H, t, j = 7,8Hz), 3,78(3H, s), 4,02-4,27(4H, m), 6,81(2H, d, J = 8,4Hz), 7,12(2H, d, J = 8,1Hz).

(2) (4-metoxibencil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 111 (2), el compuesto del título (18,0 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (25,0 g).

40  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22(3H, t, J = 7,1Hz), 3,18(2H, d, J = 7,3Hz), 3,65(1H, t, J = 7,5Hz), 3,78(3H, s), 4,17(2H, q, J = 7,2Hz), 6,82(2H, d, J = 8,6Hz), 7,12(2H, d, J = 8,6Hz).

(3) 2-(4-metoxibencil)-3-[(2-naftilsulfonyl)amino]-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (7,14 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,08 g).

45  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,14(3H, t, J = 7,1Hz), 3,02-3,15(2H, m), 3,45(1H, t, J = 7,0Hz), 3,68(3H, s), 4,01-4,20(2H, m), 6,55(2H, d, J = 8,7Hz), 6,81(2H, J = 8,6Hz), 7,56-7,75(2H, m), 7,95-8,10(4H, m), 8,65(1H, s).

## (4) Ácido 2-(4-metoxibencil)-3-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 111 (4), el compuesto del título (5,66 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (7,14 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,99-3,19(2H, m), 3,58(1H, t, J = 6,7Hz), 3,62(3H, s), 6,47(2H, d, J = 8,7Hz), 6,81(2H, d, J = 8,5Hz), 7,53-7,72(2H, m), 7,80-8,05(4H, m), 7,00-8,00(1H, brs), 8,63(1H, s), 9,40-10,30(1H, brs).

## (5) N,N-dietil-2-(4-metoxibencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (550 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (189 mg) como un polvo blanco.

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,80-0,94 (6H, m), 2,70-2,95(2H, m), 3,08-3,30(4H, m), 3,63(3H, s), 3,68-3,82(1H, m), 6,59(2H, d, J = 8,7Hz), 6,92(2H, d, J = 8,4Hz), 7,64-7,84(3H, m), 8,01-8,29(3H, m), 8,54(1H, s), 12,31(1H, brs).

MS: 469 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 113 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(4-piridilmetil)malonamida

## (1) (4-piridilmetil)malonato de dietilo

15 De la misma manera que en el Ejemplo 6 (1), se obtuvo un producto crudo utilizando malonato de dietilo (6,41 g) y hidrobromuro de 4-(bromometil)piridina (10,1 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,86 g) como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22 (6H, t, J = 7,1Hz), 3,21(2H, d, J = 7,8Hz), 3,58-3,71(1H, m), 4,07-4,27(4H, m), 7,09-7,17(2H, m), 8,44-8,56(2H, m).

## 20 (2) (4-piridilmetil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 111 (2), el compuesto del título (1,89 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,86 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,97-1,16(3H, m), 2,92-3,19(2H, m), 3,70-4,15(3H, m), 7,26(2H, d, J = 5,7Hz), 8,46(2H, d, J = 5,4Hz), 12,30-13,80(1H, brs).

## 25 (3) 3-((2-naftilsulfonil)amino)-3-oxo-2-(4-piridilmetil)propionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (2,44 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,89 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,04 (3H, t, J = 7,2Hz), 3,00-3,75(3H, m), 3,91-4,09(2H, m), 7,04(2H, d, J = 5,9Hz), 7,40-8,05(6H, m), 8,27(2H, d, J = 6,0Hz), 8,24(1H, s).

## 30 (4) Sal de disodio de ácido 3-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-oxo-2-(4-piridilmetil)propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 110 (4), el compuesto del título (1,27 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,86 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,79-3,00 (2H, m), 3,10-4,70(1H, brs), 6,98-7,09(2H, m), 7,50-7,63(2H, m), 7,70-8,06(4H, m), 8,18-8,29(3H, m).

## 35 (5) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(4-piridilmetil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (200 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (38 mg) como un polvo blanco.

40  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,85(6H, t, J = 6,9Hz), 2,95(2H, d, J = 7,2Hz), 3,00-3,30(4H, m), 3,89(1H, t, J = 7,5Hz), 7,08(2H, d, J = 5,7Hz), 7,60-7,80(3H, m), 8,01-8,30(5H, m), 8,54(1H, s), 12,60(1H, brs).

MS: 440 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 114 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(3-nitrobencil)malonamida

## (1) 3-nitrobencilmalonato de dietilo

45 De la misma manera que en el Ejemplo 6 (1), el compuesto del título (7,02 g) se obtuvo como un aceite utilizando malonato de dietilo (6,57 g) y bromuro de 3-nitrobencilo (8,87 g).

## (2) (3-nitrobencil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 111 (2), el compuesto del título (4,00 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (7,02 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22-1,33(6H, m), 3,15-3,20(2H, m), 3,74(1H, t, J = 7,5Hz), 4,18-4,28(4H, m), 7,47-7,51(1H, m), 7,58(1H, d, J = 7,7Hz), 8,07-8,12(2H, m).

## (3) 3-(N,N-dietilamino)-2-(3-nitrobencil)-3-oxopropionato de etilo

10 A una solución del compuesto mencionado más arriba (3,92 g) en cloruro de metileno (50 ml) se añadió cloruro de oxalilo (2,60 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, se añadió THF (50 ml) al residuo, y se añadió dietilamina (4,60 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 20 minutos en la condición, la mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). El extracto se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,43 g) como un aceite.

15  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,99 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,04(3H, t, J = 7,2Hz), 1,25(3H, t, J = 7,2Hz), 3,04-3,18(1H, m), 3,25-3,48(5H, m), 3,82(1H, dd, J = 9,0, 6,0Hz), 4,19(2H, q, J = 7,2Hz), 7,42-7,47(1H, m), 7,60(1H, d, J = 7,5Hz), 8,09(1H, d, J = 7,5Hz), 8,10(1H, s).

## 4) ácido 3-(N,N-dietilamino)-2-(3-nitrobencil)-3-oxopropiónico

20 A una solución del compuesto mencionado más arriba (2,99 g) en metanol (50 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l (14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se ajustó hasta pH = 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). El extracto se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,67 g) como un sólido blanco.

25  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,05 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,08(3H, t, J = 7,2Hz), 3,00-3,09(2H, m), 3,09-3,22(1H, m), 3,27-3,41(2H, m), 3,49-3,61(1H, m), 3,80-3,83(1H, m), 7,48-7,52(1H, m), 7,57(1H, d, J = 7,5Hz), 8,05(1H, s), 8,14(1H, d, J = 8,2Hz).

## (5) N,N-dietilamino-2-(3-nitrobencil)malonamida

30 A una solución del compuesto mencionado más arriba (2,66 g) en cloruro de metileno (50 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (1,60 ml) y DMF (50 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, se añadió THF (50 ml) al residuo, y se añadió amoníaco acuoso al 28% (1,00 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida, se añadió agua al residuo, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (2,27 g) como un sólido blanco.

35  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,88-0,95 (6H, m), 3,05-3,40(6H, m), 3,17(1H, dd, J = 8,7, 6,2Hz), 7,12(1H, brs), 7,37(1H, brs), 7,54-7,58(1H, m), 7,71(1H, d, J = 7,7Hz), 8,06(1H, d, J = 7,8Hz), 8,11(1H, s).

## (6) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(3-nitrobencil)malonamida

40 A una solución del compuesto mencionado más arriba (250 mg) en THF (20 ml) se añadió hidróxido de sodio al 60% (40 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió cloruro de 2-naftalenosulfonilo (230 mg) a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió hidróxido de sodio adicional al 60% (40 mg) bajo enfriamiento con hielo; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). El extracto se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (144 mg) como un sólido blanco.

45  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,88 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,02(3H, t, J = 7,0Hz), 2,91-3,03(2H, m), 3,09-3,20(2H, m), 3,28(1H, dd, J = 13,2, 9,2Hz), 3,42-3,51(1H, m), 3,61(1H, dd, J = 9,2, 6,0Hz), 7,20-7,32(3H, m), 7,62-7,71(2H, m), 7,92-8,03(5H, m), 8,66(1H, s), 10,72(1H, s).

MS: 484 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 115 Síntesis de 2-(3-aminobencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

50 De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (83 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (104 mg) obtenido en el Ejemplo 114 a temperatura ambiente.

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,75-0,84(3H, m), 0,97-1,06(3H, m), 2,78-3,12(5H, m), 3,47-3,55(2H, m), 6,36(1H, d, J =

2,0Hz), 6,43(1H, d, J = 7,6Hz), 6,48(1H, dd, J = 7,6, 2,0Hz), 6,93(1H, t, J = 7,6Hz), 7,60-7,69(2H, m), 7,91-8,02(4H, m), 8,67(1H, s).

MS: 454 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 116 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(2-nitrobencil)malonamida

5 (1) 2-nitrobencilmalonato de dietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 6 (1), se obtuvo un producto crudo utilizando malonato de dietilo (10,1 g) y bromuro de 2-nitrobencilo (13,6 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (13,9 g) como un aceite.

10 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19-1,24(6H, m), 3,51(2H, d, J = 7,6Hz), 3,87(1H, t, J = 7,6Hz), 4,10-4,24(4H, m), 7,39-7,44(2H, m), 7,51-7,55(1H, m), 8,01(1H, d, J = 7,6Hz).

(2) (2-nitrobencil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 111 (2), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (13,8 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,75 g) como un aceite.

15 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22(3H, t, J = 7,2Hz), 3,45-3,56(2H, m), 3,95(1H, t, J = 7,2Hz), 4,14-4,22(2H, m), 7,42-7,46(2H, m), 7,55(1H, dd, J = 8,0, 7,8Hz), 8,03(1H, d, J = 8,0Hz).

(3) 3-[(2-naftilsulfonil)amino]-2-(2-nitrobencil)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (860 mg) se obtuvo como un polvo amarillo pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (910 mg).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10-1,17 (3H, m), 3,34-3,48(2H, m), 3,74(1H, t, J = 7,2Hz), 4,06-4,18(2H, m), 7,14-7,32(3H, m), 7,63-7,69(2H, m), 7,70-8,04(5H, m), 8,64(1H, s), 9,25(1H, brs).

(4) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(2-nitrobencil)malonamida

25 A una solución del compuesto mencionado más arriba (852 mg) en THF (10 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (292 mg) en agua (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se ajustó hasta pH = 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se sometió de la misma manera que en el Ejemplo 1 (4) para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (230 mg) como un polvo amarillo pálido.

30 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00-1,10 (6H, m), 3,12-3,41(4H, m), 3,41-3,52(2H, m), 3,95(1H, dd, J = 9,2, 6,4Hz), 6,88-6,91(2H, m), 7,21-7,25(1H, m), 7,61-7,72(2H, m), 7,93-8,03(5H, m), 8,64(1H, s), 11,01(1H, s).

MS: 484 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 117 Síntesis de N,N-dietil-N-(2-naftilsulfonil)-2-[4-(trifluorometoxi)bencil]malonamida

(1) 2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

35 A una solución de metanotricarboxilato de trietilo (4,55 g) en DMF (40 ml) se añadieron bromuro de 4-(trifluorometoxi)bencilo (5,00 g), yoduro de potasio en cantidad catalítica y carbonato de potasio (4,07 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml) para extraer la mezcla de la reacción. El extracto se lavó secuencialmente con agua y solución salina, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (7,97 g) como un aceite.

40 <sup>1</sup>H-N R (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (9H, t, J = 7,3Hz), 3,51(2H, s), 4,20(6H, q, J = 7,5Hz), 7,09(2H, d, J = 8,7Hz), 7,33(2H, d, J = 8,8Hz).

(2) (4-trifluorometoxibencil)malonato de monoetilo

45 A una solución del compuesto mencionado más arriba (7,97 g) en etanol (30 ml) se añadió una solución de hidróxido de potasio (2,20 g) en etanol (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se concentró, y el residuo se ajustó hasta pH = 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (200 ml.). El extracto se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5,94 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (3H, t, J = 7,2Hz), 3,24(2H, d, J = 7,5Hz), 3,68(1H, t, J = 7,5Hz), 4,17(2H, q, J = 7,2Hz), 7,14(2H, d, J = 8,4Hz), 7,16-7,30(2H, m).

(3) 3-[(2-naftilsulfonyl)amino]-3-oxo-2-[4-(trifluorometoxi)bencil]propionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (3,27 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,97 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,12(3H, t, J = 6,8Hz), 3,13(2H, d, J = 7,3Hz), 3,48(1H, t, J = 6,9Hz), 4,27(2H, q, J = 7,5Hz), 6,85(2H, d, J = 8,1Hz), 6,94(2H, d, J = 8,8Hz), 7,57-7,75(2H, m), 7,84-8,08(4H, m), 8,65(1H, s).

(4) Ácido 3-[(2-naftilsulfonyl)amino]-3-oxo-2-[4-(trifluorometoxi)bencil]propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 111 (4), el compuesto del título (2,36 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,27 g).

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,73-3,15 (2H, m), 3,50-3,85(1H, m), 6,95(2H, d, J = 8,2Hz), 7,08(2H, d, J = 8,5Hz), 7,58-7,89(3H, m), 7,93-8,1B(2H, m), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,53(1H, s), 11,60-13,80(1H, brs).

(5) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,18 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (530 mg) como un polvo blanco.

15  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,68-0,90 (6H, m), 2,95(2H, d, J = 7,2Hz), 3,00-3,27(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,2Hz), 7,03(2H, d, J = 8,4Hz), 7,15(2H, d, J = 9,0Hz), 7,63-7,83(3H, m), 8,02-8,26(3H, m), 8,55(1H, s), 12,34(1H, brs).

MS: 523(M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 118 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-fluorobencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) 2-(4-fluorofenil)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

20 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del título (13,5 g) se obtuvo como un aceite utilizando metanotricarboxilato de trietilo (9,29 g) y bromuro de 4-fluorobencilo (7,56 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22(9H, t, J = 7,1Hz), 3,49(2H, s), 4,20(6H, q, J = 7,1Hz), 6,92(2H, t, J = 8,7Hz), 7,18-7,32(2H, m).

(2) (4-fluorobencil)malonato de monoetilo

25 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (10,0 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (13,5 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,21 (3H, t, J = 7,4Hz), 3,10-3,2<sup>7</sup>(2H, m), 3,60-3,74(1H, m), 4,15(2H, q, J = 6,9Hz), 6,97(2H, t, J = 8,6Hz), 7,10-7,24(2H, m).

(3) 3-(N,N-dietilamino)-2-(4-fluorobencil)-3-oxopropionato de etilo

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,30 g). Se añadieron acetato de etilo (150 ml) y solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio (120 ml) para extraer la mezcla de la reacción, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con 0,5 mol/l ácido clorhídrico, agua y solución salina. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,11 g) como un aceite.

35  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,04(3H, t, J = 7,4Hz), 1,23(3H, t, J = 7,4Hz), 2,87-3,43(6H, m), 3,66-3,78(1H, m), 4,17(2H, q, J = 7,4Hz), 6,94(2H, t, J = 8,9Hz), 7,10-7,27(2H, m).

(4) Ácido 3-(N,N-dietilamino)-2-(4-fluorobencil)-3-oxopropiónico

40 A una solución del compuesto mencionado más arriba (3,11 g) en THF (50 ml) se añadieron solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l (12,6 ml) y etanol (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de la concentración bajo presión reducida, se añadieron ácido clorhídrico 1 mol/l (50 ml) y acetato de etilo (100 ml) secuencialmente para extraer el residuo, y la capa orgánica se lavó con solución salina. La capa orgánica se concentró para dar el compuesto del título (2,77 g) como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,98 (3H, t, J = 7,4Hz), 1,07(3H, t, J = 7,3Hz), 2,74-3,30(6H, n), 3,65-3,78(1H, m), 6,89-7,05(2H, m). 7,10-7,24(2H, m).

45 (5) N,N-dietil-2-(4-fluorobencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (1,29 g) se obtuvo como un polvo blanco

utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,39 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,70-0,96 (6H, m), 2,91(2H, d, J = 7,2Hz), 3,00-3,38(4H, m), 3,84(1H, t, J = 7,5Hz), 6,85(2H, t, J = 8,7Hz), 6,99-7,14(2H, m), 7,60-7,83(3H, m), 8,02-8,16(2H, m), 8,21(1H, d, J = 8,1Hz), 8,54(1H, s), 12,29(1H, brs).

5 MS:457 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 119 Síntesis de N,N-dietil-2-(3,4-dimetoxibencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

(1) 5-(3, 4-dimetoxibencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

10 Bajo enfriamiento con hielo, a ácido fórmico (20 ml) se añadió en gotas trietilamina (29,6 ml). Después, se añadieron 3,4-dimetoxibenzaldehído (9,22 g) y ácido de Meldrum (8,00 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se vertió en una mezcla de hielo (80 g) y ácido clorhídrico 1 mol/l (50 ml), y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (14,4 g) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,70 (3H, s), 1,77 (3H, s), 3,38(2H, d, J = 5,6Hz), 3,86(3H, s), 3,87(3H, s), 4,14(1H, t, J = 5,8Hz), 6,77-6,90(1H, m), 6,92-7,09(2H, m).

15 (2) Ácido 3-(N,N-dietilamino)-2-(3, 4-dimetoxibencil)-3-oxopropiónico

20 A una solución de dietilamina (1,99 g) en cloruro de metileno (40 ml) se añadieron N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (6,66 ml) y 4-dimetilaminopiridina (1,66 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El compuesto mencionado más arriba (2,00 g) se añadió a la mezcla de la reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Bajo enfriamiento con hielo, se añadieron metanol (10 ml) y agua (50 ml) para extraer la mezcla de la reacción. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 mol/l, y se añadió cloruro de metileno (50 ml) para extraer la mezcla. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,52 g) como un polvo blanco.

25  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,80-1,00(6H, m), 2,80-2,97(1H, m), 2,99-3,40(5H, m), 3,74(3H, s), 3,77(3H, s), 3,78-3,89(1H, m), 6,66-6,77(1H, m), 6,80-6,98(2H, m), 11,20-13,50(1H, brs).

(3) N,N-dietil-2-(3, 4-dimetoxibencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (518 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (760 mg).

30  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,91(3H, t, J = 7,0Hz), 0,97(3H, t, J = 7,0Hz), 2,77-2,98(2H, m), 3,08-3,45(4H, m), 3,60(3H, s), 3,74(3H, s), 3,78-3,09(1H, m), 6,37-6,45(1H, m), 6,60(1H, t, J = 7,8Hz), 6,78(1H, dd, J = 8,2, 1,4Hz), 7,64-7,84(3H, m), 8,02-8,12(2H, m), 8,13-8,22(1H, m), 8,50(1H, s), 12,20(1H, brs).

MS: 499 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 120 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-metoxicarbonilbencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

(1) 5-(4-metoxicarbonilbencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

35 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (1), el compuesto del título (8,57 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando 4-formilbenzoato de metilo (9,11 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,59(3H, s), 1,76(3H, s), 3,53(2H, d, J 5,0Hz), 3,79(1H, t, J 4,9Hz), 3,90(3H, s), 7,41(2H, d, J = 8,3Hz), 7,96(2H, d, J = 8,3Hz).

(2) Ácido 3-(N,N-dietilamino)-2-(4-metoxicarbonilbencil)-3-oxopropiónico

40 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (1,82 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,34 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,71-0,97(6H, m), 2,97-3,36(6H, m), 3,83(3H, s), 3,90-4,02(1H, m), 7,35(2H, d, J = 8,1Hz), 7,84(2H, d, J = 8,4Hz).

(3) N,N-dietil-2-(4-metoxicarbonilbencil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (470 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (909 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,77-0,98 (6H, m), 2,99(2H, d, J = 7,5Hz), 3,09-3,35(4H, m), 3,83(3H, s), 3,82-

3,97(1H, m), 7,16(2H, d, J = 8,4Hz), 7,62(2H, d, J = 8,1Hz), 7,67-7,83(3H, m), 8,04-3,15(2H, m), 8,18(1H, d, J = 7,8Hz), 8,51(1H, s), 12,35(11H, brs).

MS: 497 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 121 Síntesis de 2-(4-carboxibencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 5 Al compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 120 se añadieron THF (20 ml), metanol (10 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l (2,66 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de la reacción se concentró, y se añadieron agua (30 ml) y cloroformo (30 ml) para extraer el residuo. La capa acuosa se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 mol/l, y se añadió cloroformo (30 ml) para extraer la mezcla. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (242 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,63-0,94 (6H, m), 2,90-3,30(6H, m), 3,89(1H, t, J = 7,2Hz), 7,17(2H, d, J = 8,1Hz), 7,60-7,82(5H, m), 8,01-8,10(2H, m), 8,19(1H, d, J = 7,8Hz), 8,53(1H, s), 12,34(1H, brs), 12,78(1H, brs).

MS: 483 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 122 Síntesis de N,N-dietil-2-[(2-metoxi-5-piridil)metil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 15 (1) 5-(2-metoxi-5-piridilmetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Bajo enfriamiento con hielo, a ácido fórmico (10 ml) se añadió en gotas trietilamina (14,8 ml). Después, se añadieron 6-metoxi-3-piridinacarboxialdehído (3,81 g) y ácido de Meldrum (4,00 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua con hielo, y se añadió acetato de etilo para extraer la mezcla. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. Se añadieron THF y después éter al residuo, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (2,54 g) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,62 (3H, s), 1,76 (3H, s), 3,41(2H, d, J = 4,8Hz), 3,72(1H, t, J = 4,5Hz), 3,91(3H, s), 6,67(1H, d, J = 8,7Hz), 7,59(1H, dd, J = 8,4, 2,7Hz), 8,13(1H, d, J = 2,4Hz).

(2) Ácido 3-(N,N-dietilamino)-2-(2-metoxi-5-piridil)metil-3-oxopropiónico

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (1,41 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,12 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,77-0,96(6H, m), 2,88-3,32(6H, m), 3,79(3H, s), 3,84-3,96(1H, m), 6,70(1H, d, J = 8,4Hz), 7,55(1H, dd, J = 8,4, 2,4Hz), 7,96(1H, d, J = 2,4Hz).

(3) N,N-dietil-2-[(2-metoxi-5-piridil)metil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (649 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (705 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,70-0,95(6H, m), 2,70-2,90(2H, m), 3,00-3,27(4H, m), 3,75(3H, s), 3,76-3,85(1H, m), 6,50(1H, d, J = 8,6Hz), 7,35(1H, dd, J = 8,6, 2,3Hz), 7,63-7,89(4H, m), 7,99-8,10(2H, m), 8,21(1H, d, J = 7,9Hz), 8,54(1H, s), 12,34(1H, brs).

- 35 Ejemplo 123 Síntesis de N,N-dietil-2-(2-naftilmetil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) (2-naftilmetil)malonato de dietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 6 (1), un producto crudo del compuesto del título se obtuvo utilizando malonato de dietilo (7,46 g) y 2-(bromometil)naftaleno (10,3 g).

(2) (2-naftilmetil)malonato de monoetilo

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (1), el compuesto del título (2,88 g) se obtuvo como un aceite utilizando el producto crudo mencionado más arriba.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18 (3H, t, J = 7,2Hz), 3,35-3,45(2H, m), 3,81(1H, J = 7,7Hz), 4,09-4,20(2H, m), 7,33(1H, dd, J = 8,5, 1,4Hz), 7,41-7,49(2H, m), 7,66(1H, s), 7,76-7,81(3H, m).

(3) 2-(2-naftilmetil)-3-[(2-naftilsulfonyl)amino]-3-oxopropionato de etilo

- 45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (290 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (280 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00 (3H, t, J = 7,2Hz), 3,22-3,31(2H, m), 3,73(1H, t, J = 7,2Hz), 4,02(2H, q, J = 7,2Hz), 7,04(1H, dd, J = 8,4, 1,2Hz), 7,27-7,45(5H, m), 7,50-7,54(1H, m), 7,59-7,86(6H, m), 8,60(1H, s), 10,04(1H, s).

(4) Ácido 2-(2-naftilmetil)-3-[(2-naftilsulfonyl)amino]-3-oxopropiónico

5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (272 mg) se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (290 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,30-3,38(2H, m), 3,67(1H, t, J = 7,2Hz), i 7,02-7,05(1H, m), 7,32-7,52(5H, m), 7,63-7,74(3H, m), 7,86-8,00(4H, m), 8,61(1H, s).

(5) N,N-dietil-2-(2-naftilmetil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (290 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (151 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,78-0,88 (6H, m), 3,06-3,23(6H, m), 3,98(1H, t, J = 7,2Hz), 7,24(1H, dd, J = 8,8, 1,6Hz), 7,40-7,47(2H, m), 7,54(1H, s), 7,62-7,91(6H, m), 7,96(1H, d, J = 8,8Hz), 8,04(1H, d, J = 8,0Hz), 8,17(1H, d, J = 9,0Hz), 8,53(1H, s), 12,37(1H, brs).

15 MS: 489(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 124 Síntesis de 2-(4-bifenilmetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) (4-bifenilmetil)malonato de dietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 6 (1), un producto crudo del compuesto del título se obtuvo utilizando malonato de dietilo (5,02 g) y 4-(bromometil)bifenilo (7,75 g).

20 (2) (4-bifenilmetil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (1), el compuesto del título (1,05 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando un producto crudo mencionado más arriba.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>5</sub>) δ 1,18(3H, t, J = 6,8Hz), 3,07-3,15(2H, m), 3,74(1H, t, J = 8,0Hz), 4,01-4,12(2H, m), 7,31-7,36(3H, m), 7,43-7,47(2H, m), 7,58(2H, d, J = 8,0Hz), 7,64(2H, d, J = 8,0Hz), 12,86(1H, brs).

25 (3) 2-(4-bifenilmetil)-3-((2-naftilsulfonyl)amino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (910 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,01 g).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>5</sub>) δ 1,00 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,94-3,03(2H, m), 3,76-3,79(1H, m), 4,01(2H, q, J = 7,2Hz), 7,06(2H, d, J = 8,0Hz), 7,29(2H, d, J = 8,0Hz), 7,33-7,37(1H, m), 7,43-7,51(4H, m), 7,63-7,81(3H, m), 8,02(1H, d, J = 8,4Hz), 8,10(1H, d, J = 8,8Hz), 8,19(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, d, J = 0,8Hz), 12,55(1H, brs).

(4) Ácido 2-(4-bifenilmetil)-3-((2-naftilsulfonyl)amino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (859 mg) se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (910 mg).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>5</sub>) δ 2,91-3,01(2H, m), 3,67-3,71(1H, m), 7,02(2H, d, J = 8,0Hz), 7,22(2H, d, J = 8,0Hz), 7,33-7,38(1H, m), 7,42-7,47(4H, m), 7,64-7,91(3H, m), 8,00(1H, d, J = 8,4Hz), 8,07(1H, d, J = 8,8Hz), 8,18(1H, d, J = 8,0Hz), 8,53(1H, s), 12,47(1H, brs), 13,00(1H, brs).

(5) 2-(4-bifenilmetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (760 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (782 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,84(3H, t, J = 7,2Hz), 1,03(3H, t, J = 7,2Hz), 2,88-2,93(2H, m), 3,04-3,19(3H, m), 3,43-3,52(1H, m), 3,59-3,63(1H, m), 7,06(2H, d, J = 8,0Hz), 7,31(2H, d, J = 8,0Hz), 7,31-7,35(1H, m), 7,39-7,47(4H, m), 7,58-7,68(2H, m), 7,89-8,05(4H, m), 8,67(1H, s).

MS: 515 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 125 Síntesis de hidrocloreto de N,N-dietil-2-(4-(1H-imidazol-1-il)encil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

45 A una solución de sal de hidrocloreto (550 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 en etanol (4 ml) se

- añadieron solución acuosa de formaldehído al 35% (350 µl), solución acuosa de paraformaldehído al 40% (600 µl) y amoníaco acuoso al 28% (250 µl), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Este se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se añadió 4 mol/l ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 ml), y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (295 mg) como un sólido blanco.
- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,87 (6H, t, J = 7,2Hz), 2,96-3,10(2H, m), 3,11-3,23(4H, m), 4,03(1H, t, J = 7,2Hz), 7,35(2H, d, J = 8,4Hz), 7,52(2H, d, J = 8,4Hz), 7,64-7,74(2H, m), 7,81-7,84(1H, m), 7,89(1H, s), 8,03(1H, d, J = 8,4Hz), 8,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,17(1H, s), 8,18(1H, d, J = 8,4Hz), 8,54(1H, d, J = 0,8Hz), 9,56(1H, s), 12,80(1H, brs).
- 10 MS:505 (M+H) $^+$ .
- Ejemplo 126 Síntesis de 2-(4-(5-cloro-2-piridiloxi)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida
- (1) 2-[4-(5-cloro-2-piridiloxi)fenil]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo
- De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del título (4,60 g) se obtuvo como un aceite utilizando metanotricarboxilato de trietilo (2,60 g) y cloruro de 4-(5-cloro-2-piridiloxi)bencilo (2,77 g).
- 15  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, CDCl $_3$ )  $\delta$  1,23(9H, t, J m 7,2Hz), 3,52(2H, s), 4,21(6H, q, J = 7,2Hz), 6,83(1H, d, J = 8,8Hz), 6,99(2H, d, J = 8,4Hz), 7,32(2H, d, J = 8,4Hz), 7,61(1H, dd, J = 8,8, 2,8Hz), 8,10(1H, d, J = 2,8Hz).
- (2) [4-(5-cloro-2-piridiloxi)bencil]malonato de monoetilo
- De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (2,96 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,60 g).
- 20  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,12 (3H, t, J = 7,2Hz), 3,02-3,12(2H, TM), 3,71(1H, t, J = 8,0Hz), 4,07(2H, q, J = 7,2Hz), 7,03-7,27(5H, m), 7,94(1H, dd, J = 8,8, 2,8Hz), 8,19(1H, d, J = 2,8Hz), 12,90(1H, brs).
- (3) 2-14-(5-cloro-2-piridiloxi)bencil]-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropionato de etilo
- De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,67 g). La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,40 g) como un aceite.
- 25  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,88-0,93(6H, m), 1,13(3H, t, T = 7,2Hz), 3,01-3,28(6H, m), 4,02-4,09(3H, m), 7,01-7,03(3H, m), 7,24(2H, d, J 8,8Hz), 7,93(1H, dd, J = 8,4, 2,4Hz), 8,17(1H, d, J = 2,4Hz).
- (4) Ácido 2-(4-(5-cloro-2-piridiloxi)bencil]-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropiónico
- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,91 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,40 g).
- $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,85-0,96(6H, m), 2,97-3,34(6H, m), 3,91(1H, dd, J = 9,2, 6,0Hz), 7,00-7,03(3H, m), 7,24(1H, d, J = 8,4Hz), 7,93(1H, dd, J = 8,8, 2,8Hz), 8,17(1H, d, J = 2,8Hz), 12,56(1H, brs).
- (5) 2-[4-(5-cloro-2-piridiloxi)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida
- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (1,03 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,91 g).
- $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,88 (6H, t, J = 7,2Hz), 2,93(2H, d, J = 7,2Hz), 3,10-3,25(4H, m), 3,87(1H, t, J = 7,2Hz), 6,81(2H, d, J = 8,4Hz), 7,02-7,06(3H, m), 7,65-7,74(2H, m), 7,81(1H, dd, J = 8,8, 1,6Hz), 7,93-7,96(1H, m), 8,04(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,16-8,19(2H, m), 8,55(1H, s), 12,30(1H, brs).
- 40 MS: 566(M+H) $^+$ .
- Ejemplo 127 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-[4-(2-piridiloxi)bencil]malonamida
- A una solución mixta del compuesto (720 mg) obtenido en el Ejemplo 126 en etanol (30 ml)/acetato de etilo (10 ml) se añadió paladio/carbono al 10% (350 mg), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 42 horas. Se eliminó el material insoluble por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (265 mg) como un sólido blanco.
- 45  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,88 (6H, t, J = 6,9Hz), 2,92(2H, d, J = 6,9Hz), 3,05-3,23(4H, m), 3,87(1H, t, J = 6,9Hz), 6,78(2H, d, J = 8,4Hz), 6,97(1H, d, J = 8,1Hz), 7,03(2H, d, J = 8,4Hz), 7,07-7,13(1H, m), 7,60-7,87(4H, m), 8,02-8,19(4H, m), 8,55(1H, s), 12,35(1H, brs).

MS: 532 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 128 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[(2-fenil-1,3-benzoxazol-6-il)metil]malonamida

(1) 2-fenil-1,3-benzoxazol-6-carboxilato de etilo

5 A una solución de 3-hidroxi-4-nitrobenzoato de etilo (3,56 g) en acetato de etilo (100 ml) se añadió paladio/carbono al 10% (600 mg), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Se eliminó el material insoluble por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. A una solución del residuo en metanol (100 ml) se añadieron benzaldehído (1,50 ml) y sulfato de sodio (1,00 g), y la mezcla se agitó a 45°C durante 16 horas. Se eliminó el material insoluble por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. A una solución del residuo en cloruro de metileno (100 ml) se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (4,21 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (300 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo (100 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,60 g) como un sólido amarillo pálido.

15 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (3H, t, J = 7,1Hz), 4,43(2H, q, J = 7,1Hz), 7,53-7,59(3H, m), 7,90(1H, d, J = 8,4Hz), 8,11(1H, dd, J = 8,4, 1,4Hz), 8,27-8,30(3H, m).

(2) 6-hidroximetil-2-fenil-1,3-benzoxazol

20 A una solución del compuesto mencionado más arriba (3,58 g) en THF (100 ml) se añadió hidruro de aluminio litio (510 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 39 horas. Se añadió solución acuosa saturada de tartrato de sodio potasio (+) (300 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,60 g) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,65 (2H, d, J = 5,6Hz), 5,36(1H, t, J 5,6Hz), 7,37(1H, d, J = 8,0Hz), 7,62-7,64(3H, m), 7,71(1H, s), 7,75(1H, d, J = 8,0Hz), 8,19-8,22(2H, m).

(3) 6-clorometil-2-fenil-1,3-benzoxazol

25 A una solución del compuesto mencionado más arriba (2,56 g) en cloroformo (200 ml) se añadió cloruro de tionilo (2,73 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 8 horas. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (100 ml) para extraer la mezcla de la reacción. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,69 g) como un sólido amarillo pálido.

30 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,94 (2H, s), 7,51(1H, dd, J = 8,0, 1,2Hz), 7,52-7,66(3H, m), 7,81(1H, d, J = 8,0Hz), 7,90(1H, s), 8,20-8,23(2H, m).

(4) 2-(2-fenil-1,3-benzoxazol-6-il)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del título (4,83 g) se obtuvo como un aceite utilizando metanotricarboxilato de trietilo (2,56 g) y el compuesto mencionado más arriba (2,69 g).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (9H, t, J = 7,2Hz), 3,67(2H, s), 4,22(6H, q, J = 7,2Hz), 7,24-7,27(1H, m), 7,50-7,54(3H, m), 7,61-7,63(2H, m), 8,22-8,25(2H, m).

(5) [(2-fenil-1,3-benzoxazol-6-il)metil]malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (3,55 g) se obtuvo como un sólido amarillo pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,83 g).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,03-1,10(3H, m), 3,17-3,26(2H, m), 3,82(1H, t, J = 8,0Hz), 4,00-4,11(2H, m), 7,29(1H, dd, J = 8,0, 1,2Hz), 7,59-7,72(5H, m), 8,18-8,20(2H, m), 12,92(1H, brs).

(6) 3-(N,N-dietilamino)-3-oxo-2-[(2-fenil-1,3-benzoxazol-6-il)metil]propionato de etilo

45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (820 mg). La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (860 mg) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,94 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,04(3H, t, J = 7,2Hz), 3,00-3,25(2H, m), 3,25-3,49(4H, m), 3,80-3,87(1H, m), 4,19(2H, q, J = 7,2Hz), 7,22(1H, dd, J = 8,1, 1,2Hz), 7,48(1H, d, J = 1,2Hz), 7,52-7,54(3H, m), 7,66(1H, d, J = 8,1Hz), 8,22-8,26(2H, m).

50

## (7) Ácido 3-(N,N-dietilamino)-3-oxo-2-[(2-fenil-1,3-benzoxazol-6-il)metil]propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (630 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (860 mg).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,95(3H, t, J = 7,2Hz), 1,07(3H, t, J = 7,2Hz), 2,67-2,75(1H, m), 2,84-2,93(1H, m), 3,06-3,14(1H, m), 3,07-3,12(2H, m), 3,56-3,64(1H, m), 3,80(1H, dd, J = 9,6, 5,2Hz), 7,20(1H, dd, J = 8,0, 1,2Hz), 7,44(1H, d, J = 1,2Hz), 7,52-7,56(3H, m), 7,69(1H, d, J = 8,0Hz), 8,23-8,26(2H, m).

## (8) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[(2-fenil-1,3-benzoxazol-6-il)metil]malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (361 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (630 mg).

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,88(3H, t, J = 6,5Hz), 3,09-3,24(6H, m), 3,98(1H, t, J = 7,2Hz), 7,12(1H, d, J = 8,3Hz), 7,44(1H, s), 7,51(1H, d, J = 8,3Hz), 7,64-7,72(6H, m), 7,94-8,02(2H, m), 8,15-8,17(3H, m), 8,52(1H, s), 12,33(1H, brs).

MS: 556 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 129 Síntesis de hidrocloreto de N,N-dietil-2-(4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

A una solución de sal de hidrocloreto (200 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 en DMF (5 ml) se añadieron dibromuro de 0-xileno (110 mg) y carbonato de potasio (260 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (188 mg) como un sólido blanco.

20  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,88-0,92(6H, m), 2,67-2,88(2H, m), 3,00-3,62(5H, m), 4,4 6 (4H, s), 6,37(2H, d, J = 8,1Hz), 6,90(2H, d, J = 8,1Hz), 7,29-7,41(4H, m), 7,55-7,68(2H, m), 7-80(1H, d, J = 8,6Hz), 7,83-8,07(3H, m), 8,33(1H, s), 12,22(1H, brs).

MS: 556(M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 130 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)bencil]malonamida

25 (1) N,N-dietil-2-(4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

A una solución de sal de hidrocloreto (500 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 en piridina (10 ml) se añadió cloruro de ftaloilo (150  $\mu\text{l}$ ) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y se recolectó el precipitado por filtración. Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (140 mg) como un polvo amarillo pálido.

30  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,80(3H, t, J = 7,2Hz), 1,02(3H, t, J = 7,2Hz), 2,85(2H, q, J = 7,2Hz), 2,84-3,18(3H, m), 3,39-3,61(2H, m), 7,04(2H, d, J = 8,4Hz), 7,17(2H, d, J = 8,4Hz), 7,21-

7,27(1H, m), 7,53-8,04(9H, m), 8,65(1H, s).

(2) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)bencil]malonamida

35 A una solución del compuesto mencionado más arriba (140 mg) en ácido acético (10 ml) se añadió zinc (300 mg), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora. El material insoluble se eliminó por filtración y, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (22 mg) como un sólido blanco.

40  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,88-0,92(6H, m), 2,98-2,97(2H, m), 3,10-3,26(4H, m), 8,85-3,92(1H, m), 4,84(2H, d, J = 16,0Hz), 7,08(2H, d, J = 8,4Hz), 7,57(2H, d, J = 8,4Hz), 7,56-7,70(5H, m), 7,78-7,81(2H, m), 8,03-8,05(1H, m), 8,13(1H, d, J = 8,8Hz), 8,17-8,20(1H, m), 8,53(1H, s), 12,31(1H, brs).

MS: 570 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 131 Síntesis de N,N-dietil-2-{4-[(1,3-benzoxazol-2-il)amino]bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

45 A una solución del compuesto (450 mg) obtenido en el Ejemplo 7 en N-metil-2-pirrolidinona (2 ml) se añadieron 2-cloro-1,3-benzoxazol (230  $\mu\text{l}$ ) y diisopropil etil amina (500  $\mu\text{l}$ ), y la mezcla se agitó a 100°C durante 10 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (256 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,85(3H, t, J = 7,3Hz), 1,05(3H, t, J = 7,3Hz), 2,80-3,30(5H, m), 3,28-3,63(2H, m), 7,02(2H, d, J = 8,4Hz), 7,05-7,40(6H, m), 7,49(1H, d, J = 7,4Hz), 7,50-7,70(2H, m), 7,85-8,08(4H, m), 8,67(1H, brs).

MS: 571(M+H) $^+$ .

Ejemplo 132 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-[4-(feniletinil)bencil]malonamida

5 (1) 2,2-dimetil-5-[4-(feniletinil)bencil]-1,3-dioxano-4,6-diona

A una mezcla de ácido de Meldrum (688 mg) y ácido 4-feniletinilbenzoico (955 mg) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió una solución de 4-dimetilaminopiridina (830 mg) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (976 mg) en cloruro de metileno (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. Se eliminó el material insoluble por filtración, y el filtrado se lavó con sulfato hidrógeno de potasio al 10% (30 ml) y solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético (5 ml), y la solución se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (408 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con isopropanol, y el precipitado resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (654 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,56(3H, s), 1,75(3H, s), 3,50(2H, d, J = 4,8Hz), 3,76(1H, t, J = 4,8Hz), 7,28-7,40(5H, m), 7,44-7,55(4H, m).

(2) Ácido 3-(N,N-dietilamino)-3-oxo-2-[4-(feniletinil)bencil]propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (470 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (654 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,97(3H, t, J = 7,2Hz), 1,09(3H, t, J = 7,2Hz), 2,70-3,01(2H, m), 3,05-3,19(1H, m), 3,19-3,37(1H, m), 3,52-3,68(1H, m), 3,73(1H, dd, J = 9,6, 5,4Hz), 7,18(2H, d, J = 8,1Hz), 7,34(3H, dd, J = 6,0, 3,6Hz), 7,46(2H, d, J = 8,1Hz), 7,48-7,60(2H, m).

(3) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-[4-(feniletinil)bencil]malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (470 mg). Este se lavó con acetato de etilo, y el precipitado resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (365 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,82(3H, t, J = 7,2Hz), 1,03(3H, t, J = 7,2Hz), 2,85(2H, q, J = 7,2Hz), 3,02(1H, dd, J = 14,4, 4,8Hz), 3,08-3,22(2H, m), 3,40-3,52(1H, m), 3,56(1H, q, J = 10,2Hz), 7,01(2H, d, J = 8,1Hz), 7,14(2H, d, J = 9,6Hz), 7,31-7,40(3H, m), 7,45-7,55(2H, m), 7,58-7,70(2H, m), 7,86-8,08(5H, m), 8,67 (1H, brs).

MS: 539(M+H) $^+$ .

Ejemplo 133 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(4-[(E)-2-fenilvinil]bencil)malonamida

(1) 2-4-[(E)-2-fenilvinil]fenil }etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del título (4,69 g) se obtuvo como un aceite utilizando metanotricarboxilato de trietilo (2,5 ml) y 4-clorometilestilbeno (2,29 g).

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22 (9H, t, J = 6,9Hz), 3-53(2H, s), 4,21(6H, dd, J = 14,1, 6,9Hz), 7,07(2H, s), 7,25-7,30(2H, m), 7,37-7,42(5H, m), 7,46-7,55(2H, m).

(2) {4-[(E)-2-fenilvinil]bencil}malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (2,14 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,69 g).

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22(3H, t, J = 7,2Hz), 3,25(2H, d, J = 7,5Hz), 3,70(1H, t, J = 7,5Hz), 4,18(2H, q, J = 7,2Hz), 7,18-7,30(3H, m), 7,35(2H, t, J = 7,2Hz), 7,46(2H, d, J = 8,1Hz), 7,49(2H, d, J = 8,1Hz).

(3) 3-(N,N-dietilamino)-3-oxo-2-[4 ((E)-2-fenilvinil]bencil)propionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), la mezcla de reacción se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,14 g). La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,63 g) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,98(3H, t, J = 7,2Hz), 1,06(3H, t, J = 7,2Hz), 1,24(3H, t, J = 7,2Hz), 3,15-3,46(6H, m),

3,78(1H, dd, J = 8,7, 2,4Hz), 4,17(2H, q, J = 6,9Hz), 7-07(2H, d, J = 3,3Hz), 7,14-7,28(2H, m), 7,28-7,49(5H, m), 7,50(2H, d, J = 7,5Hz).

(4) Ácido 3-(N,N-dietilamino)-3-oxo-2-(4-((E)-2-fenilvinil)bencil)propiónico

5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (2,53 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,63 g).

(5) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(4-[(E)-2-fenilvinil]bencil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (448 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,53 g).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,83 { 3H, t, J = 7,5Hz), 1,04(3H, t, J 7,2Hz), 2,86(2H, q, J = 7,5Hz), 3,00(1H, dd, J = 7,4, 5,4Hz), 3,05-3,22(2H, m), 3,39-3,50(1H, m), 3,57(1H, m), 6,97(2H, d, J = 7,2Hz), 6,96(2H, d, J = 7,2Hz), 7,21(2H, d, J = 8,1Hz), 7,36(2H, dd, J = 15,0, 7,2Hz), 7,48(1H, d, J = 7,2Hz), 7-59-7,70(2H, m), 7,85-8,08(4H, m), 8,67(1H, s), 10,96(1H, brs).

MS: 541(M+H) $^+$ .

Ejemplo 134 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(4-fenetilbencil)malonamida

15 A una solución del compuesto (412 mg) obtenido en el Ejemplo 133 en etanol (40 ml) se añadió paladio/carbono al 10% (100 mg), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas. Se eliminó el material insoluble por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (279 mg) como un sólido blanco.

20 RMN(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,60-0,98(6H, m), 2,67-2,80(4H, m), 2,80-2,95(2H, m), 3,05-3,26(4H, m), 3,82(1H, t, J = 7,2Hz), 6,88(4H, dd, J = 13,0, 8,0Hz), 7,14-7,22(3H, m), 7,23-7,30(2H, t, J = 7,7Hz), 7,71(1H, t, J = 7,7Hz) 7,77 (1H, t, J = 7,0Hz), 7,81(1H, dd, J = 8,6, 1,3Hz), 8,09(1H, d, J = 8,1Hz), 8,14(1H, d, J = 8,7Hz), 8,20(1H, d, J = 8,1Hz), 8,31(1H, s), 12,26(1H, brs).

MS: 543 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 135 Síntesis de N,N-dietil-2-[4-(2, 5-dioxo-3-fenilimidazolidin-1-il)bencil]-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

25 (1) N,N-dietil-2-[4-[(N"-etoxicarbonil-N"-fenil) aminoacetil]aminobencil]-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

30 A una solución de N-fenilglicina (1,57 g) en THF (30 ml) se añadieron clorformato de etilo (1,60 ml) y trietilamina (4,00 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El compuesto (453 mg) obtenido en el Ejemplo 7 se añadió a la mezcla de la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de la reacción se ajustó hasta pH 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (587 mg) como un sólido blanco.

35  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,84 (3H, t, J = 7,2Hz), 0,85(3H, t, J = 7,2Hz), 1,13 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,80-2,94(2H, m), 3,05-3,25(4H, m), 3,84(1H, t, J = 7,4Hz), 4,07(2H, q, J = 7,2Hz), 4,38(2H, s), 6,99(2H,d, J = 8,4Hz), 7,10-7,43(7H, m), 7,63-7,80(3H, m), 8,04(1H, d, J = 8,0Hz), 8,09(1H, d, J = 8,8Hz), 8,19(1H, d, J = 8,0Hz), 8,53(1H, s), 9,95(1H, s), 12,96(1H, brs).

(2) N,N-dietil-2-[4-(2, 5-dioxo-3-fenilimidazolidin-1-il)bencil]-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

40 A una solución del compuesto mencionado más arriba (587 mg) en piridina (10 ml) se añadió DBU (138  $\mu\text{l}$ ), y la mezcla se calentó bajo reflujo. La solución de la reacción se ajustó hasta pH 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (462 mg) como un sólido blanco.

45  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,57-0,73(6H, m), 2,97(2H, d, J = 7,2Hz), 3,03-3,45(4H, m), 3,90(1H, d, J = 7,2Hz), 4,64(2H, s), 7,05-7,26(6H, m), 7,44(2H, t, J = 8,4Hz), 7,60-7,81(5H, m), 8,07(1H, d, J = 8,4Hz), 8,14(1H, d, J = 8,4Hz), 8,19(1H, d, J = 8,4Hz), 8,54(1H, s), 12,34(1H, brs).

MS: 613(M+H) $^+$ .

Ejemplo 136 Síntesis de 2-[4-[benzoil(metil)amino]bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

(1) ácido 4-[benzoil(metil)amino]benzoico

A una mezcla de ácido 4-(metilamino)benzoico (1,50 g) en THF (30 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1

- mol/l (30 ml) se añadió en gotas cloruro de benzoilo (1,20 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de cloroformo/hexano y se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (1,81 g) como un sólido blanco.
- 5 (2) 5-[4-(benzoil(metil)amino)bencil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona
- De la misma manera que en el Ejemplo 132 (1), el compuesto del título (2,05 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,81 g).
- 10  $^1\text{H-RMN}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$  1,54 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,41(2H, d, J = 4,8Hz), 3,45(3H, s), 3,70(1H, t, J = 5,1Hz), 6,96(2H, d, J = 8,4Hz), 7,08-7,35(7H, m).
- (3) Ácido 2-[4-(benzoil(metil)amino)bencil]-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropiónico
- De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (1,53 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,05 g).
- 15  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96 (3H, t, J = 6,9Hz), 0,98(3H, t, J = 6,9Hz), 2,55-2,90(2H, m), 2,98-3,10(1H, m), 3,16(2H, d, J = 7,5Hz), 3,45(3H, s), 3,46-7,2(2H, m), 6,97(2H, d, J = 8,4Hz), 7,00(2H, d, J = 8,4Hz), 7,10-7,36(5H, m).
- (4) 2-(4-[benzoil(metil)amino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida
- De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (2,29 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,53 g).
- 20  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$  0,70-0,92 (6H, m), 2,84(2H, d, J = 8,0Hz), 2,95-3,22(4H, m), 3,25(3H, s), 3,76(1H, t, J = 7,2Hz), 6,82(2H, d, J = 8,4Hz), 6,89(2H, d, J = 8,4Hz), 7,12-7,28(5H, m), 7,64-7,84(3H, m), 8,08(1H, d, J = 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,4Hz), 8,55(1H, s), 12,23(1H, brs).
- MS: 572 (M+H)<sup>+</sup>.
- Ejemplo 137 Síntesis de 2-[4-(benzoilamino)-3, 5-dimetilbencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida
- (1) 5-(3,5-dimetil-4-nitrobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona
- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 132 (1), el compuesto del título (1,30 g) se obtuvo como un sólido amarillo utilizando ácido 3,5-dimetil-4-nitrobenzoico (1,10 g).
- $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$  1,67 (3H, s), 1,78(3H, s), 2,28(6H, s), 3,43(2H, d, J = 4,8Hz), 3,72(1H, t, J = 4,8Hz), 7,11(2H, s).
- (2) Ácido 3-(N,N-dietilamino)-2-(3, 5-dimetil-4-nitrobencil)-3-oxopropiónico
- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (1,66 g) se obtuvo como un polvo amarillo utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,30 g).
- $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$  0,88(3H, t, J = 6,8Hz), 0,90(3H, t, J = 6,8Hz), 2,19(6H, s), 2,95-3,40(6H, m), 3,98(1H, t, J = 6,8Hz), 7,11(2H, s).
- (3) N,N-dietil-2-(3, 5-dimetil-4-nitrobencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida
- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (2,06 g) se obtuvo como un polvo amarillo utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,66 g).
- $^1\text{H-RMN}(300\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$  0,85(3H, t, J = 6,9Hz), 0,87(3H, t, J = 6,9Hz), 2,07(6H, s), 2,92(2H, d, J = 7,2Hz), 3,02-3-27(4H, m), 3,90(1H, t, J = 6,9Hz), 6,98(2H, s), 7,63-7,80(3H, m), 8,06(1H, d, J = 8,1Hz), 8,09(1H, d, J = 8,1Hz), 8,20(1H, d, J = 8,1Hz), 8,56(1H, s), 12,38(1H, brs).
- 40 (4) 2-(4-amino-3, 5-dimetilbencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida
- A una solución del compuesto mencionado más arriba (1,91 g) en DMF (30 ml) se añadió cloruro de estaño(II) deshidratado (4,18 g), y la mezcla se calentó a 60°C durante 6 horas. Se añadieron agua (50 ml) y cloroformo (50 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de agitar, la mezcla se neutralizó hasta pH 7 con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l, y se extrajo con cloroformo (50 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (631 mg) como un sólido amarillo pálido.
- 45  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$  0,79(3H, t, J = 7,2Hz), t,01(3H, t, J = 7,2Hz), 2,04(6H, s), 2,68-3,09(5H, m), 3,45-

3,60(2H, m), 6,64(2H, s), 7,60-7,75(2H, m), 7,88-8,09(5H, m), 8,68(1H, s).

(5) 2-[4-(benzoilamino)-3,5-dimetilbencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

5 De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (300 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (170 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88 {6H, t, J = 6,8Hz}, 2,03(6H, s), 2,89(2H, d, J = 6,8Hz), 3,03-3,25(4H, m), 3,87(1H, t, J = 7,2Hz), 6,83(2H, s), 7,45-3,88(6H, m), 7,98(2H, d, J = 8,0Hz), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,14(1H, d, J = 8,4Hz), 8,22(1H, d, J = 7,6Hz), 8,59(1H, s), 9,64(1H, s), 12,37(1H, brs).

MS: 586 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 138 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-(2-fluorobenzoyl)amino)-3,5-dimetilbencil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (331 mg) obtenido en el Ejemplo 137 (4) y cloruro de 4-fluorobenzoylo (82 µl). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (239 mg) como un sólido blanco.

15 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87 (6H, t, J = 7,2Hz), 2,07 (6H, s), 2,88(2H, d, J = 6,8Hz), 3,04-3,28(4H, m), 3,87(1H, t, J = 7,2Hz), 6,83(2H, s), 7,28-7,40(2H, m), 7,64-7,80(4H, m), 8,06(1H, d, J = 8,4Hz), 8,13(1H, d, J = 8,4Hz), 8,22(1H, d, J = 8,0Hz), 8,58(1H, s), 9,62(1H, s), 12,35(1H, brs).

MS: 604(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 139 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[4-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)bencil]malonamida

20 El compuesto (429 mg) obtenido en el Ejemplo 43 se disolvió en una solución mixta (1,5 ml) de etanol/ácido acético (10/1), orto-formato de etilo (187 µl) se añadió, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 7 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (175 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,78-4,99 (6H, m), 3,01(2H, d, J = 7,2Hz), 3,00-3,28(4H, m), 3,94(1H, t, J = 7,2Hz), 7,12-7,28(4H, m), 7,75-7,95(6H, m), 8,04(1H, d, J = 8,4Hz), 8,07-8,29 (4H, m), 8,56(1H, s), 12,39(1H, brs).

25 MS: 583 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 140 Síntesis de N,N-dietil-2-[4-(2-metil-4-oxoquinazolina-3(4H)-il)bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 139, el compuesto del título (132 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (211 mg) obtenido en el Ejemplo 43 y ortoacetato de etilo (105 µl).

30 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(3H, t, J = 7,2Hz), 0,87(3H, t, J = 7,2Hz), 2,03(3H, s), 2,95-3,08(2H, m), 3,08-3,28(4H, m), 3,93(1H, t, J = 7,2Hz), 7,13-7,30(4H, m), 7,52(1H, t, J = 8,0Hz), 7,59-7,75(3H, m), 7,79-7,88(2H, m), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,11(1H, d, J = 8,4Hz), 8,15(1H, d, J = 8,4Hz), 8,21(1H, d, J = 8,4Hz), 8,56(1H, s), 12,36(1H, brs).

MS: 597 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 141 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-(4-oxopteridin-3(4H)-il)bencil]malonamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 139, el compuesto del título (130 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (214 mg) obtenido en el Ejemplo 65.

40 <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89 (3H, t, J = 6,9Hz), 0,90(3H, t, J = 6,9Hz), 3,02(2H, d, J = 6,9Hz), 3,08-3,28(4H, m), 3,95(1H, t, J = 6,9Hz), 7,23(2H, d, J = 8,4Hz), 7,27(2H, d, J = 8,4Hz), 7,62(1H, t, J = 7,2Hz), 7,71(1H, t, J = 7,2Hz), 7,82(1H, d, J = 8,7Hz), 8,06(1H, d, J = 8,1Hz), 8,16(1H, d, J = 9,0Hz), 8,19(1H, d, J = 8,1Hz), 8,50(1H, s), 8,57(1H, s), 8,94(1H, d, J = 2,1Hz), 9,08(1H, d, J = 2,1Hz), 12,43(1H, brs).

MS: 585 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 142 Síntesis de N,N-dietil-2-[4-(2-metil-4-oxopteridin-3(4H)-il)bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 139, el compuesto del título (71 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (221 mg) obtenido en el Ejemplo 65 y ortoacetato de etilo (305 µl).

45 <sup>1</sup>H-RMN(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85(3H, t, J = 7,2Hz), 0,87(3H, t, J = 7,2Hz), 2,10(3H, s), 2,92-3,29(6H, m), 3,95(1H, t, J = 6,9Hz), 7,10-7,35(4H, m), 7,55-7,78(2H, m), 7,84(1H, d, J = 9,0Hz), 8,06(1H, d, J = 8,1Hz), 8,16(1H, d, J = 8,1Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,1Hz), 8,59(1H, s), 8,85(1H, s), 9,04(1H, m), 12,38(1H, brs).

MS: 599(M+H)\*.

Ejemplo 143 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[4-(4-quinazolinilamino)bencil]malonamida

5 A una solución de sal de hidrocloreuro (378 mg) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 en isopropanol (10 ml) se añadieron 4-cloroquinazolina (127 mg) y diisopropiletilamina (410 µl), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5,5 horas. Se añadió 4-cloroquinazolina adicional (127 mg), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 7 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (186 mg) como un sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87-0,91(6H, m), 2,97(2H, d, J = 7,1Hz), 3,13-3,25(4H, m), 3,93(1H, t, J = 7,1Hz), 7,14(2H, d, J = 7,7Hz), 7,48(2H, d, J = 7,7Hz), 7,56-7,70(2H, m), 7,75-7,91(3H, m), 7,97-8,07(2H, m), 8,16(1H, d, J = 8,7Hz), 8,18(1H, d, J = 8,2Hz), 8,55(1H, s), 8,64-8,73(1H, m), 8,73-8,82(1H, m), 10,81(1H, brs).

MS: 582(M+H)\*.

Ejemplo 144 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrofenetil)malonamida

15 (1) 3-(4-nitrofenil)propano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

A una solución de metanotricarboxilato de trietilo (16,6 g) en éter (350 ml) se añadieron alcohol 4-nitrofenético (8,00 g) y trifenilfosfina (25,0 g). Se añadió en gotas solución al 40% de azodicarboxilato de diisopropilo/tolueno (48,4 g) a la mezcla bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el material insoluble por filtración, y el filtrado se lavó con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (300 ml) y solución salina saturada. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (12,2 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28-1,33(9H, m), 2,39-2,43(2H, m), 2,93-2,97(2H, m), 4,29(6H, q, J = 7,2Hz), 7,38(2H, d, J = 8,8Hz), 8,15(2H, d, J = 8,8Hz).

(2) (4-nitrofenetil)malonato de monoetilo

25 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (2,34 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,17 g).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,19(3H, t, J = 7,2Hz), 2,01-2,10(2H, m), 2,74(2H, dd, J = 8,8, 6,0Hz), 3,31-3,37(1H, m), 4,12(2H, q, J = 7,2Hz), 7,49(2H, d, J = 8,4Hz), 8,17(2H, d, J = 8,4Hz), 12,90(1H, brs).

(3) 2-([(2-naftilsulfonyl)amino]carbonil)-4-(4-nitrofenil)butirato de etilo

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (1,34 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,34 g).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,13-2,20(2H, m), 2,65(1H, t, J = 8,0Hz), 3,21(1H, t, J = 7,2Hz), 4,19(2H, q, J = 7,2Hz), 7,19(2H, d, J = 8,4Hz), 7,65-7,71(2H, m), 7,92(2H, d, J = 8,0Hz), 7,97-8,04(3H, m), 8,08(2H, d, J = 8,4Hz), 8,89(1H, s), 9,61(1H, s).

35 (4) Ácido 2-([(2-naftilsulfonyl)amino]carbonil)-4-(4-nitrofenil)butírico

A una solución del compuesto mencionado más arriba (1,33 g) en THF (30 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (333 mg) en agua (1,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,24 g) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,18-2,25 (2H, m), 2,68(2H, t, J = 8,0Hz), 3,31(1H, t, J = 6,8Hz), 7,20(2H, d, J = 8,8Hz), 7,63-7,72(2H, m), 7,93(1H, d, J = 7,6Hz), 8,02-8,08(5H, m), 8,70(1H, s), 9,70(1H, brs).

(5) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrofenetil)malonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), la mezcla de la reacción se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (350 mg). La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y el precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (316 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83-0,95(6H, m), 1,86-1,97(2H, m), 2,45-2,55(2H, m), 3,06-3,25(4H, m), 3,55(1H, t, J = 6,8Hz), 7,29(2H, d, J = 8,8Hz), 7,68-7,77(2H, m), 7,89(1H, dd, J = 8,8, 1,6Hz), 8,07(1H, d, J = 8,0Hz), 8,10(2H, d, J = 8,8Hz), 8,16(1H, d, J = 8,0Hz), 8,23(1H, d, J = 8,0Hz), 8,62(1H, s), 12,44(1H, brs).

50

MS: 498(M4H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 145 Síntesis de 2-(4-aminofenil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (244 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (292 mg) obtenido en el Ejemplo 144 a temperatura ambiente.

- 5 <sup>1</sup>H-RMN(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86-0,93(6H, m), 1,66-1,86(2H, m), 2,11-2,25(2H, m), 2,95-3,30(4H, m), 3,45(1H, t, J = 7,0Hz), 6,44(2H, d, J = 8,2Hz), 6,62(2H, d, J = 8,2Hz), 7,67-7,77(2H, m), 7,87(1H, dd, J = 8,5, 1,5Hz), 8,07(1H, d, J = 7,7Hz), 8,15(1H, d, J = 8,7Hz), 8,22(1H, d, J = 7,7Hz), 8,60(1H, s).

MS: 468 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 146 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-il]malonamida

- 10 (1) (3E)-4-(4-nitrofenil)-3-buten-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 144 (1), el compuesto del título (8,56 g) se obtuvo como un aceite utilizando metanotricarboxilato de trietilo (10,1 g) y alcohol trans-4-nitrocinnámico (5,18 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24-1,30 (9H, m), 3,08(2H, d, J = 6,8Hz), 4,24-4,31(6H, m), 6,53(1H, d, J = 16,0Hz), 6,60(1H, dd, J = 16,0, 6,8Hz), 7,46(2H, d, J = 8,8Hz), 8,15(2H, d, J = 8,8Hz).

- 15 (2) (trans-4-nitrocinnamyl)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (8,56 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2,33 g) como un aceite.

- 20 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28(3H, t, J = 7,2Hz), 2,85-2,93(2H, m), 3,59(1H, t, J = 7,2Hz), 4,25(2H, q, J = 7,2Hz), 6,37(1H, dt, J = 16,0, 7,2Hz), 6,57(1H, d, J = 16,0Hz), 7,46(2H, d, J = 8,8Hz), 8,17(2H, d, J = 8,8Hz).

(3) (4E)-2-[(2-naftilsulfonyl)amino]carbonil-5-(4-nitrofenil)-4-pentenoato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (195 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,32 g).

- 25 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13-1,21(3H, m), 2,80(2H, t, J = 7,2Hz), 3,55(1H, t, J = 7,2Hz), 4,14-4,21(2H, m), 6,12(1H, dt, J = 16,0, 7,2Hz), 6,30(1H, d, J = 16,0Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,54-7,66(2H, m), 7,80-7,84(2H, m), 7,92(2H, d, J = 8,8Hz), 7,91-8,00(2H, m), 8,64(1H, d, J = 1,2Hz), 9,89(1H, brs).

(4) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-il]malonamida

- 30 El compuesto mencionado más arriba (195 mg) se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 144 (4) para dar un ácido carboxílico. El ácido carboxílico se concentró de la misma manera que en el Ejemplo 1 (4). Después de la finalización de la reacción, la mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (100 mg) como un sólido amarillo pálido.

- 35 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10-1,54(6H, m), 2,65-2,76(2H, m), 3,26-3,35(4H, m), 3,54(1H, t, J = 7,2Hz), 6,02(1H, dt, J = 16,0, 8,0Hz), 6,24(1H, d, J = 16,0Hz), 7,07(2H, d, J = 8,4Hz), 7,55-7,65(2H, m), 7,79-7,85(2H, m), 7,93-7,99(4H, m), 8,62(1H, s).

MS: 510(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 147 Síntesis de 2-(3-(4-aminofenil)propil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (24 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (40 mg) obtenido en el Ejemplo 146.

- 40 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86-0,92(6H, m), 1,12-1,40(2H, m), 1,50-1,62(2H, m), 2,20-2,35(2H, m), 3,05-3,27(4H, m), 3,52(1H, t, J = 6,8Hz), 6,49(2H, d, J = 8,0Hz), 6,69(2H, d, J = 8,0Hz), 7,69-7,78(2H, m), 7,83(1H, dd, J = 8,8, 1,9Hz), 8,07(1H, d, J = 8,0Hz), 8,11(1H, d, J = 8,7Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,58(1H, s).

MS: 482 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 148 Síntesis de 2-[(2E)-3-(4-aminofenil)-2-propen-1-il]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 45 De la misma manera que en el Ejemplo 137 (4), el compuesto del título (4 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido utilizando el compuesto (58 mg) obtenido en el Ejemplo 146 a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08 (6H, t, J = 7,2Hz), 2,57-2,72(2H, m), 3,15-3,34(4H, m), 3,47-3,55(3H, m), 5,69(1H, dt, J = 15,6, 8,0Hz), 6,18(1H, d, J = 15,6Hz), 6,58(2H, d, J = 8,4Hz), 6,93(2H, d, J = 8,4Hz), 7,60-7,66(2H, m), 7,88(2H, d, J = 8,8Hz), 7,96-8,00(2H, m), 8,65(1H, s).

MS: 502 (M+Na)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 149 Síntesis de 2-[3-(4-terc-butiloxicarbonilaminofenil)propil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) 4-(4-terc-butiloxicarbonilaminofenil)butano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

10 A una solución del compuesto (3,95 g) obtenido en el Ejemplo 146 (1) en acetato de etilo (100 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,19 g), y la mezcla se sometió de la misma manera que en el Ejemplo 7 a temperatura ambiente para dar un producto crudo. Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,59 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26(9H, t, J = 7,3Hz), 1,51(9H, s), 1,72-1,85(2H, m), 2,08-2,15(2H, m), 2,59(2H, t, J = 8,6Hz), 4,23(6H, q, J = 7,3Hz), 7,09(2H, d, J = 8,6Hz), 7,25(2H, d, J = 8,6Hz).

(2) (3-(4-terc-butiloxicarbonilaminofenil)propil]malonato de monoetilo

15 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (2,77 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,53g).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28(3H, t, J = 7,2Hz), 1,51(9H, s), 1,60-1,74(2H, m), 1,88-2,02(2H, m), 2,60(2H, t, J = 7,2Hz), 3,39(1H, t, J = 7,2Hz), 4,22(2H, q, J = 7,2Hz), 6,49(1H, brs), 7,08(2H, d, J = 8,4Hz), 7,25(2H, d, J = 8,4Hz).

(3) 5-(4-terc-butiloxicarbonilaminofenil)-2-(((2-naftilsulfonyl)amino]carbonil)valerato de etilo

20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (2,42 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,77 g).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21(3H, t, J = 7,2Hz), 1,42-1,49(2H, m), 1,52(9H, s), 2,45(2H, t, J = 7,2Hz), 3,19(1H, t, J = 7,2Hz), 4,16(2H, q, J = 7,2Hz), 6,39(1H, s), 6,92(2H, d, J = 8,0Hz), 7,19(2H, d, J = 8,0Hz), 7,61-7,70(2H, m), 7,92(1H, d, J = 8,0Hz), 7,96-7,97(2H, m), 8,01(1H, d, J = 8,0Hz), 8,67(1H, s), 9,70(1H, brs).

(4) Ácido 5-(4-terc-butiloxicarbonilaminofenil)-2-(((2-naftilsulfonyl)amino]carbonil)valerico

25 De la misma manera que en el Ejemplo 144 (4), el compuesto del título (2,28 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,40 g).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,23-1,38(2H, m), 1,48(9H, s), 1,48-1,64(2H, m), 2,29-2,41(2H, m), 3,25-3,35(1H, m), 6,84(2H, d, J = 8,4Hz), 7,28(2H, d, J = 8,4Hz), 7,67-7,78 (2H, m), 7,84(1H, dd, J = 8,4, 1,6Hz), 8,06(1H, d, J = 8,4Hz), 8,09(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,4Hz), 8,59(1H, s), 9,22(1H, s), 12,52(1H, brs), 12,76(1H, brs).

30 (5) 2-[3-(4-terc-butiloxicarbonilaminofenil)propil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

El compuesto mencionado más arriba (2,28 g) se sometió de la misma manera que en el Ejemplo 1 (4) para dar la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH =3-4 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (2,48 g) como un sólido blanco.

35 <sup>1</sup>H-RMN(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86-0,93(6H, m), 1,11-1,41(2H, m), 1,47(9H, s), 1,50-1,62(2H, m), 2,28-2,42(2H, m), 3,08-3,22(4H, m), 3,50-3,59(1H, m), 6,87(2H, d, J = 8,4Hz), 7,29(2H, d, J = 8,4Hz), 7,6B-7,78(2H, m), 7,83(1H, dd, J = 8,7, 1,5Hz), 8-07(1H, d, J = 8,1Hz), 8,11(1H, d, J = 9,0Hz), 8,20(1H, d, 8,1Hz), 8,58(1H, s), 9,22(1H, s), 12,38(1H, brs).

MS: 604 (M+Na)<sup>+</sup>.

Ejemplo 150 Síntesis de 2-[3-(4-acetilaminofenil)propil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

40 A una solución del compuesto (210 mg) obtenido en el Ejemplo 147 en piridina (4 ml) se añadió anhídrido acético (46 µl) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 19 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (213 mg) como un sólido blanco.

45 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85-0,94(6H, m), 1,19-1,30(1H, m), 1,30-1,42(1H, m), 1,52-1,63(2H, m), 2,02(3H, s), 2,32-2,45(2H, m), 3,06-3,24(4H, m), 3,54(1H, t, J = 6,8Hz), 6,91(2H, d, J = 8,4Hz), 7,41(2H, d, J = 8,4Hz), 7,69-7,85(3H, m), 8,07(1H, d, J = 8,0Hz), 8,11(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,58(1H, s), 9,83(1H, s), 12,40(1H, brs).

MS: 524(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 151 Síntesis de 2-butil-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

## (1) Butilmalonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (1), el compuesto del título (20,0 g) se obtuvo como un aceite utilizando butilmalonato de dietilo (25,3 g).

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,85 (3H, t, J = 6,9Hz), 1,15-1,33(4H, m), 1,18(3H, t, J = 7,4Hz), 1,69-1,78(2H, m), 3,30(1H, t, J = 7,5Hz), 4,11(2H, q, J = 6,9Hz), 12,80(1H, brs).

## (2) Ácido 2-[(2-naftilsulfonyl)amino]carbonil)hexanoico

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,15 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (1,61 g) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,86 (3H, t, J = 6,9Hz), 1,17-1,34(4H, m), 1,61-1,75(2H, m), 3,14-3,21(1H, m), 7,67-7,90(3H, m), 8,05-8,25(3H, m), 8,59(1H, s), 12,56(2H, brs).

## (3) 2-butil-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (350 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (64 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,70 (3H, t, J = 7,2Hz), 0,86-0,95(6H, m), 1,00-1,18(4H, m), 1,49-1,63(2H, m), 3,05-3,30(4H, m), 3,46-3,55(1H, m), 7,68-7,79(2H, m), 7,85-7,88(1H, m), 8,07(1H, d, J = 7,9Hz), 8,16(1H, d, J = 8,4Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,9Hz), 8,59(1H, s), 12,37(1H, brs).

- 20 MS: 405(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 152 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(2-propinil)malonamida

## (1) (2-propinil)malonato de dietilo

- 25 A una solución mixta de sal de sodio de metanotricarboxilato de trietilo (25,0 g) en tolueno/DMF (120 ml/120 ml) se añadió bromuro de propargilo (25,0 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Después de dejar enfriar, se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en THF (30 ml), se añadió etóxido de sodio (7,60 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (150 ml), y la solución mixta se extrajo con cloroformo (100 ml). La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (35,0 g) como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,26-1,32 (6H, m), 2,04(1H, s), 2,89-3,02(3H, m), 4,22-4,32(4H, m).

## (2) (2-propinil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (1), el compuesto del título (8,20 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (19,8 g).

- 35  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,23-1,33(3H, m), 2,18(1H, s), 2,80-2,87(2H, m), 3,60-3,65(1H, m), 4,16-4,30(2H, m).

## (3) 2-[(2-naftilsulfonyl)amino]carbonil)-4-pentinoato de etilo

- 40 A una solución del compuesto mencionado más arriba (8,19 g) en DMF (30 ml) se añadieron naftaleno-2-sulfonamida (9,97 g), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (14,7 g), diisopropil etil amina (13,3 ml) y 4-dimetilaznino piridina (0,59 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y se añadió acetato de etilo para extraer la mezcla. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (9,97 g) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,21-1,33(3H, m), 1,95(1H, s), 2,72-2,75(2H, m), 3,38-3,43(1H, m), 4,18-4,29(2H, m), 7,60-7,69(2H, m), 7,90-8,03(4H, m), 8,68(1H, s), 9,62(1H, brs).

- 45 (4) Ácido 2-[(2-naftilsulfonyl)amino]carbonil)-4-pentinoico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (9,78 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (9,97 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,75-2,77(1H, m), 3,47-3,52(1H, m), 3,72-3,77(2H, m), 7,60-7,70(2H, m), 7,90-8,03(5H, m), 8,68(1H, s).

(5) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(2-propinil)malonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,82 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (860 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09-1,12 (6H, m), 1,92(1H, s), 2,63-2,77(2H, m), 3,21-3,32(2H, m), 3,34-3,42(1H, m), 3,45-3,52(1H, m), 3,57-3,68(1H, m), 7,59-7,68(2H, m), 7,89-8,02(4H, m), 8,65(1H, s), 10,58(1H, brs).

MS: 387(M+H)<sup>+</sup>.

- 10 Ejemplo 153 Síntesis de 2-(2-cianoetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) (2-cianoetil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (1), el compuesto del título (4,29 g) se obtuvo como un aceite utilizando (2-cianoetil)malonato de dietilo (5,00 g).

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24-1,33 (3H, m), 2,26-2,32(2H, m), 2,51-2,56(2H, m), 3,56-3,59(1H, m), 4,15-4,30(2H, m).

(2) 4-ciano-2-[(2-naftilsulfonyl)amino]carbonil}butirato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del título (2,43 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,50 g).

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20-1,32(3H, m), 2,22-2,28(2H, m), 2,49-2,58(2H, m), 3,50-3:57(1H, m), 4,18-4,28(2H, m), 7,62-7,71(2H, m), 7,72-7,94(1H, m), 7,99-8,04(3H, m), B. 67 (1H, s), 9,44(1H, brs).

(3) Ácido 4-ciano-2-[(2-naftilsulfonyl)amino]carbonil}butírico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,94 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,43 g).

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,21-2,25(2H, m), 2,41-2,46(2H, m), 3,01-3,52(1H, m), 7,62-7,71(2H, m), 7,71-7,92(1H, m), 7,94-8,04(3H, m), 8,68(1H, s).

(4) 2-(2-cianoetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,00 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (470 mg) como un polvo blanco.

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09-1,14(6H, m), 2,17-2,21(2H, m), 2,27-2,39(2H, m), 3,22-3,41(3H, m), 3,43-3,55(2H, m), 7,61-7,69(2H, m), 7,91-8,03(4H, m), 8,65(1H, s), 10,56(1H, s).

MS: 402 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 154 Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-piperidinilmetil)malonamida

(1) 5-(1-terc-butiloxicarbonil-4-piperidinilmetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 132 (1), el compuesto del título (10,8 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando ácido N-(terc-butiloxicarbonil)isonipeótico (8,68 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07-1,22(2H, m), 1,45(9H, s), 1,57-1,73(2H, m), 2,04-2,08(2H, m), 2,63-2,74(2H, m), 3,48(1H, t, J = 5,6Hz), 4,00-4,18(2H, m).

(2) Ácido 2-(1-terc-butiloxicarbonil-4-piperidinilmetil)-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropiónico

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (3,07 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,94 g).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,90-1,05(5H, m), 1,11(3H, t, J = 7,2Hz), 1,37(9H, s), 1,52-1,76(5H, m), 2,50-2,73(2H, m), 3,23-3,48(4H, m), 3,63(1H, t, J = 7,2Hz), 3,81-3,95(2H, m), 12,48(1H, brs).

## (3) 2-(1-terc-butiloxicarbonil-4-piperidinilmetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,93 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,73 g) como un polvo blanco.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,75-1,75 (7H, m), 0,89(3H, t, J = 7,2Hz), 0,96(3H, t, J = 7,2Hz), 1,36(9H, s), 2,23-2,54(2H, m), 3,05-3,25(4H, m), 3,55-3,64(1H, m), 3,64-3,95(2H, m), 7,67-7,79(2H, m), 7,85-7,88(1H, m), 8,07 (1H, d, J = 7,1Hz), 8,16(1H, d, J = 8,7Hz), 8,22(1H, d, J = 7,5Hz), 8,59(1H, d, J = 1,2Hz), 12,32(1H, brs).

## (4) Sal de ácido trifluoroacético de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(4-piperidinilmetil)malonamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 18, el compuesto del título (1,77 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,73 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,85-0,93(6H, m), 1,00-1,88(7H, m), 2,57-2,84(2H, m), 3,03-3,28(6H, m), 3,55-3,64(1H, m), 7,67-7,79(2H, m), 7,85-7,89(1H, m), 7,97-8,17(1H, m), 8,01(1H, d, J = 8,0Hz), 8,16(1H, d, J = 8,9Hz), 8,22(1H, d, J = 8,0Hz), 8,30-8,47(1H, m), 8,60(1H, d, J = 1,0Hz), 12,40(1H, brs).

MS: 446(M+H) $^+$ .

- 15 Ejemplo 155 Síntesis de 2-(1-benzoil-4-piperidinilmetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

A una solución mixta del compuesto (250 mg) obtenido en el Ejemplo 154 en THF (10 ml) y 1 mol/l hidróxido de sodio acuoso (1,5 ml) se añadió cloruro de benzoilo (104  $\mu$ l) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (188 mg) como un sólido blanco.

- 20  $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,80-1,08(7H, m), 1,08-1,70(6H, m), 3,10-3,49(8H, m), 3,56-3,68(1H, m), 7,29-7,45(5H, m), 7,63-7,77(2H, m), 7,85-7,80(1H, m), 8,03-8,05(1H, m), 8-14(1H, d, J = 8,8Hz), 8,21(1H, d, J = 7,7Hz), 8,59(1H, d, J = 1,0Hz), 12,35(1H, brs).

MS: 550(M+H) $^+$ .

- 25 Ejemplo 156 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(1-fenilsulfonil-4-piperidinilmetil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 155, el compuesto del título (205 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (250 mg) obtenido en el Ejemplo 154 y cloruro de bencenosulfonilo (114  $\mu$ l).

- 30  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,74 -1,08 (7H, m), 1,24-1,59(4H, m), 1,80-1,86(1H, m), 1,94-2,00(1H, m), 3,08-3,19(4H, m), 3,21-3,47(3H, m), 3,50-3,56(2H, m), 7,66-7,81(8H, m), 7,96(1H, d, J = 9,6Hz), 7,99 (1H, d, J = 9,2Hz), 8,17(1H, d, J = 8,4Hz), 8,55(1H, d, J = 0,8Hz), 12,30(1H, brs).

MS: 586(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 157 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(1-fenoxicarbonil-4-piperidinilmetil)malonamida

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 155, se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (250 mg) obtenido en el Ejemplo 154 y clorocarbonato de fenilo (112  $\mu$ l). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (208 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,84-1,06 (7H, m), 1,10-1,68(6H, m), 2,46-2,81(2H, m), 3,12-3,29(4H, m), 3,64(1H, t, J = 6,8Hz), 3,78-4,08(2H, m), 7,06-7,23(3H, m), 7,36-7,40(2H, m), 7,66-7,78(2H, m), 7,87-7,90(1H, m), 8,07(1H, d, J = 8,0Hz), 8,18(1H, d, J = 8,8Hz), 8,23 (1H, d, J = 7,6Hz), 8,61(1H, s), 12,35(1H, brs).

MS: 566 (M+H) $^+$ .

- 40 Ejemplo 158 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(1-fenilacetil-4-piperidinilmetil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 155, el compuesto del título (302 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (373 mg) obtenido en el Ejemplo 154 y cloruro de ácido fenilacético (106  $\mu$ l).

- 45  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,67-0,99 (8H, m), 1,03-1,60(5H, m), 2,16-2,33(1H, m), 2,50-2,73(1H, m), 3,08-3,28(4H, m), 3,56-3,84(4H, m), 4,18-4,30(1H, m), 7,14-7,26(3H, m), 7,28-7,32(2H, m), 7,66-7,78(2H, m), 7,86(1H, d, J = 8,8Hz), 8,02-8,23(3H, m), 8,60(1H, s), 12,30(1H, brs).

MS: 564 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 159 Síntesis de 2-(1-anilincarbonil-4-piperidinilmetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 155, el compuesto del título (223 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (305 mg) obtenido en el Ejemplo 154 y isocianato de fenilo (72 µl).

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,88-0,99 (8H, m), 1,05-1,19(1H, m), 1,23-1,41(1H, m), 2,39-2,52(2H, m), 3,11-3,26(4H, m), 3,60-3,68(1H, m), 3,91-4,06(2H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,21(2H, t, J = 8,0Hz), 7,43(2H, d, J = 8,0Hz), 7,77-7,78(2H, m), 7,86-7,89(1H, m), 8,07(1H, d, J = 8,0Hz), 8,17(1H, d, J = 8,8Hz), 8,22(1H, d, J = 8,0Hz), 8,35(1H, s), 8,60(1H, s), 12,32(1H, brs).

MS: 565 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 160 Síntesis de N,N-dietil-2-[1-(1-naftoil)-4-piperidinilmetil]-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 155, el compuesto del título (169 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (272 mg) obtenido en el Ejemplo 154 y cloruro de 1-naftoil (73 µl).

$^1\text{H-RMN}$ (900MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,66-1,02 (7H, m), 1,02-1,39(3H, m), 1,48-1,79(3H, m), 2,45-2,78(2H, m), 2,92-3,29(5H, m), 3,57-3,66(1H, m), 4,45-4,61(1H, m), 7,30-7,43(1H, m), 7,50-7,78(6H, m), 7,81-7,88 (1H, m), 7,95-8,22(5H, m), 8,59 (1H, s), 12,32(1H, brs).

- 15 MS: 600 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 161 Síntesis de hidrocloreto de 2-(1-bencil-4-piperidinilmetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

- 20 A una solución del compuesto (365 mg) obtenido en el Ejemplo 154 en cloroformo (10 ml) se añadieron benzaldehído (67 µl) y triacetoxiborohidruro de sodio (280 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo (50 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se convirtió en una sal de hidrocloreto con 4 mol(l ácido clorhídrico-acetato de etilo (1 ml) para dar el compuesto del título (58 mg) como un sólido blanco.

- 25  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,82-0,95 (6H, m), 1,23-1,82(7H, m), 2,62-2,79(2H, m), 2,96-3,40(6H, m), 3,60-3,69(1H, m), 4,11-4,22(2H, m), 7,46-7,54(5H, m), 7,68-7,76(2H, m), 7,85-7,89(1H, m), 8,04(1H, d, J=8,0Hz), 8-11(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,4Hz), 8,58(1H, s), 10,03(1H, brs), 12,50(1H, brs).

MS: 536(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 162 Síntesis de 2-(1-bencilsulfonil-4-piperidinilmetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 155, el compuesto del título (68 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (290 mg) obtenido en el Ejemplo 154 y cloruro de bencilsulfonilo (100 mg).

- 30  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,80-1,01 (8H, m), 1,37-1,62(5H, m), 2,28-2,51(2H, m), 3,08-3,50(6H, m), 3,56-3,63(1H, m), 4,29(2H, s), 7,30-7,40(5H, m), 7,70-7,79(2H, m), 7,07(1H, dd, J = 8,7, 1,8Hz), 8,09(1H, d, J = 7,8Hz), 8,17(1H, d, J = 8,7Hz), 8,24(1H, d, J = 7,5Hz), 8-61(1H, d, J = 1,8Hz), 12,35(1H, brs).

MS: 600(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 163 Síntesis de 2-Li-(2-benzotiazolil)-4-piperidinilmetil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

- 35 A una solución del compuesto (1,01 g) obtenido en el Ejemplo 154 en N-metilpirrolidona (10 ml) se añadieron 2-clorobenzotiazol (445 µl) y diisopropil etil amina (1,54 ml), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 horas. Después de dejar enfriar, la mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (515 mg) como un sólido blanco.

- 40  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,83-1,70 (13H, m), 2,72-2,96(2H, m), 3,10-3,25(4H, m), 3,62-3,69(1H, m), 3,71-3,96(2H, m), 7,02-7,11(1H, m), 7,21-7,30(1H, m), 7,42(1H, d, J = 7,8Hz), 7,66-7,77(3H, m), 7,88(1H, dd, J = 8,7, 1,8Hz), 8,09(1H, d, J = 8,1Hz), 8,1B(1H, d, J = 9,0Hz), 8,23(1H, d, J = 7,5Hz), 8,61(1H, d, J = 1,8Hz), 12,39(1H, brs).

MS: 579(M+H) $^+$ .

- 45 Ejemplo 164 Síntesis de 2-[cis-4-(terc-butiloxicarbonilamino)ciclohexilmetil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

(1) 5-[cis-4-(terc-butiloxicarbonilamino)ciclohexilmetil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

De la misma manera que en el Ejemplo 132 (1), el compuesto del título (5,51 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando ácido cis-4-(terc-butiloxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (4,55 g).

<sup>1</sup>H-RMN(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30-1,75(9H, m), 1,38(9H, s), 1,66(3H, s), 1,80(3H, s), 1,85-1,94(2H, m), 3,3B-3,49(1H, m), 4,10-4-16(1H, m), 6,76-6,75(1H, m).

(2) Ácido 2-[cis-4-(terc-butiloxicarbonilamino)ciclohexilmetil]-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropiónico

5 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (3,35 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,00 g).

<sup>1</sup>H-RMN(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93(3H, t, J<sup>s</sup> 7,2Hz), 1,11(3H, t, J = 7,2Hz), 1,20-1,78(11H, m), 1,36(9H, s), 3,19-3,48(5H, m), 3,54-3,60(1H, m), 6,60-6,70(1H, m), 12,40(1H, brs).

(3) 2-[cis-4-(terc-butiloxicarbonilamino)ciclohexilmetil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (870 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,34 g).

<sup>1</sup>H-RMN(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,81-1,76 (17H, m), 1,37 (9H, s), 3,06-3,21(5H, m), 3,50-3,60(1H, m), 6,58-6,66(1H, m), 7,66-7,75(2H, m), 7,82-7,90(1H, m), 8,02-8,25(3H, m), 8,58(1H, s), 12,30(1H, brs).

Ejemplo 165 Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 2-(cis-4-aminociclohexilmetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 18, el compuesto del título (790 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (850 mg) obtenido en el Ejemplo 164.

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,82-0,94(6H, m), 1,18-1,65(11H, m), 3,00-3,27(5H, m), 3,55-3,59(1H, m), 7,64(3H, brs), 7,67-7,78(2H, m), 7,86(1H, dd, J = 8,4, 1,6Hz), 8,07(1H, d, J = 8,0Hz), 8,15(1H, d, J = 8,8Hz), 8,21(1H, d, J = 8,0Hz), 8,59(1H, s), 12,37(1H, brs).

20 MS: 460 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 166 Síntesis de 2-[cis-4-(benzoilamino)ciclohexilmetil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 155, el compuesto del título (100 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (119 mg) obtenido en el Ejemplo 165 y cloruro de benzoilo (27 µl).

25 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,84-0,98(6H, m), 1,09-1,45(7H, m), 1,45-1,71(4H, m), 3,07-3,29(4H, m), 3,59(1H, t, J = 6,8Hz), 3,78-3,85(1H, m), 7,41-7,52(3H, m), 7,67-7,80(4H, m), 7,86-7,88(1H, m), 7,98(1H, d, J = 7,6Hz), 8,07(1H, d, J = 8,4Hz), 8,16(1H, d, J = 8,8Hz), 8,22(1H, d, J = 8,0Hz), 8,60(1H, d, J = 1,2Hz), 12,32(1H, brs).

MS: 564 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 167 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[cis-4-(3-fenilureido)ciclohexilmetil]malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 155, el compuesto del título (100 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (126 mg) obtenido en el Ejemplo 165 y isocianato de fenilo (27 µl).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83-1,63(17H, m), 3,10-3,29(4H, m), 3,57-3,67(2H, m), 6,15(1H, d, J = 7,6Hz), 6,85-6,89(1H, m), 7,19-7,22(2H, m), 7,35(2H, d, J = 8,0Hz), 7,68-7,50(2H, m), 7,87(1H, dd, J = 9,2, 2,0Hz), 8,06(1H, d, J = 8,8Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,21-8,23(2H, m), 8,60(1H, s), 12,31(1H, brs).

MS: 579 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 168 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[cis-4-(pivaloilamino)ciclohexilmetil]malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 155, el compuesto del título (86 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (106 mg) obtenido en el Ejemplo 165 y cloruro de pivaloilo (25 µl).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83-0,96 (6H, m), 1,06(9H, s), 1,06-1,47(9H, m), 1,57-1,70(2H, m), 3,06-3,25(4H, m), 3,50-3,60(2H, m), 6,82(1H, d, J = 7,6Hz), 7,70-7,75(2H, m), 7,85-7,88(1H, m), 8,07(1H, d, J = 8,0Hz), 8,16(1H, d, J = 8,8Hz), 8,22(1H, d, J = 8,0Hz), 8,59(1H, d, J = 0,8Hz), 12,32(1H, brs).

MS: 544 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 169 Síntesis de 2-[trans-4-(terc-butiloxicarbonilamino)ciclohexilmetil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) 5-[trans-4-(terc-butiloxicarbonilamino)ciclohexilmetil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

45 De la misma manera que en el Ejemplo 132 (1), el compuesto del título (18,9 g) se obtuvo como un sólido blanco

utilizando ácido trans-4-(terc-butiloxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (15,2 g).

<sup>1</sup>H-RMN(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83-1,16(4H, m), 1,37(9H, s), 1,37-1,90(7H, m), 1,66 (3H, s), 1,80(3H, s), 3,07-3,33(1H, m), 4,12-4,20(1H, m), 6,60-6,70(1H, m).

(2) Ácido 2-(trans-4-(terc-butiloxicarbonilamino)ciclohexilmetil)-3-0, N-dietilamino)-3-oxopropiónico

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (8,40 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (10,2 g).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,82,1,13 (11H, m), 1,35 (9H, s), 1,50-1,77(6H, m), 3,04-3,17(1H, m), 3,20-3,49(4H, m), 3,59(1H, t, J = 7,2Hz), 6,55-6,63(1H, m), 12,43(1H, brs).

(3) 2-(trans-4-(terc-butiloxicarbonilamino)ciclohexilmetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (7,20 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (8,30 g).

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,74-1,05 (11H, m), 1,37(9H, s), 1,37-1,72(6H, m), 3,00-3,27(5H, m), 3,59(1H, t, J = 7,2Hz), 6,50-6,60(1H, m), 7,65-7,77(2H, m), 7,83-7,86(1H, m), 8,07(1H, d, J = 8,0Hz), 8,18(1H, d, J = 8,8Hz), 8,22(1H, d, J = 7,6Hz), 8,59(1H, d, J = 0,8Hz), 12,30(1H, brs).

- 15 Ejemplo 170 Síntesis de sal de ácido trifluoroacético 2-(trans-4-aminociclohexilmetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 18, el compuesto del título (6,45 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (6,80 g) obtenido en el Ejemplo 169.

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,78-1,23 (11H, m), 1,40-1,91(6H, m), 2,79-2,93(1H, m), 3,04-3,27(4H, m), 3,60(1H, t, J = 6,8Hz), 7,68(3H, brs), 7,68-7,78(2H, m), 7,85(1H, d, J = 8,6Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,9Hz), 8,16(1H, d, J = 8,8Hz), 8,22(1H, d, J = 8,0Hz), 8,59(1H, s), 12,40(1H, brs).

MS: 460(M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 171 Síntesis de 2-[trans-4-(benzoilamino)ciclohexilmetil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 155, el compuesto del título (269 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (323 mg) obtenido en el Ejemplo 170 y cloruro de benzoilo (27 µl).

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85-1,04 (9H, m), 1,07-1,29(2H, m), 1,44-1,60(3H, m), 1,66-1,81(3H, m), 3,08-3,21(4H, m), 3,59-3,71(2H, m), 7,43-7,51(3H, m), 7,68-7,76(2H, m), 7,81-7,83(2H, m), 7,86-7,88(1H, m), 9,08(1H, d, J = 7,9Hz), 8,18(1H, d, J = 8,8Hz), 8,23(1H, d, J = 7,8Hz), 8,60(1H, s), 12,34(1H, brs).

MS: 564 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 Ejemplo 172 Síntesis de N,N-dietil-2-(trans-4-(2-metoxibenzoilamino)ciclohexilmetil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (454 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (655 mg) obtenido en el Ejemplo 170 y ácido 2-metoxibenzoico (174 mg).

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,81-1,14 (11H, m), 1,39-1,82(6H, m), 3,09-3,27(4H, m), 3,55-3,66(2H, m), 3,89(3H, s), 7,00-7,04(1H, m), 7,13(1H, d, J = 8,3Hz), 7,43-7,47 (1H, m), 7,66-7,79(4H, m), 7,86-7,89(1H, m), 8,07(1H, d, J = 8,0Hz), 0,17(1H, d, J = 8,7Hz), 8,23(1H, d, J = 8,0Hz), 8,60(1H, s), 12,32(1H, brs).

MS: 594 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 173 Síntesis de 2-(trans-4-[(2-benzoxazolil)amino]ciclohexilmetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 163, el compuesto del título (245 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido utilizando el compuesto (333 mg) obtenido en el Ejemplo 170 y 2-clorobenzoxazol (140 µl).

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,82-1,24 (11H, m), 1,42-2,00(6H, m), 3,08-3,27(4H, m), 3,36-3,46(1H, m), 3,62(1H, t, J = 7,4Hz), 6,94-6,98(1H, m), 7,08-7,11(1H, m), 7,22(1H, d, J = 7,5Hz), 7,31(1H, d, J = 7,8Hz), 7,67-7,74(3H, m), 7,85-7,88(1H, m), 8,07(1H, d, J = 7,9Hz), 8,18(1H, d, J = 8,7Hz), 8,22(1H, d, J = 7,8Hz), 8,60(1H, s), 12,34(1H, brs).

MS: 577 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 174 Síntesis de 2-[2-(1-benzoil-4-piperidinil)etil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) 5-(2-(1-terc-butiloxycarbonil-4-piperidinil)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

De la misma manera que en el Ejemplo 132 (1), el compuesto del título (3,15 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando ácido 1-terc-butiloxycarbonil-4-piperidinilacetico (4,96 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,83-1,41(5H, m), 1,36(9i, s), 1,55-1,96(4H, m), 1,64(3H, s), 1,77(3H, s), 2,54-2,74(2H, m), 3,80-3,94(2H, m), 4,38-4,45(1H, m).

(2) Ácido 2-[2-(1-terc-butiloxycarbonil-4-piperidinil)etil]-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (1,23 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,13 g).

10  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,80-1,20 (11H, m), 1,37(9H, s), 1,52-1,74(4H, m), 2,55-2,70(2H, m), 3,18-3,53(5H, m), 3,81-3,93(2H, m), 12,43(1H, brs).

(3) 2-[2-(1-terc-butiloxycarbonil-4-piperidinil)etil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (880 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,22 g).

15  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,63-1,31(13H, m), 1,38(9H, s), 1,50-1,61(2H, m), 2,43-2,62(2H, m), 3,08-3,25(4H, m), 3,45-3,50(1H, m), 3,73-3,84(2H, m), 7,65-7,78(2H, m), 7,85-7,88(1H, m), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,15(1H, d, J = 8,8Hz), 8,21(1H, d, J = 8,0Hz), 8,59(1H, s), 12,30(1H, brs).

(4) Sal de ácido trifluoroacético de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[2-(4-piperidinil)etil]malonamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 18, el compuesto del título (900 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (880 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,87-0,92 (6H, m), 0,89-1,17(4H, m), 1,31-1,40(1H, m), 1,53-1,69(4H, m), 2,68-2,92(2H, m), 3,07-3,50(7H, m), 7,67-7,77(2H, m), 7,85-7,88(1H, m), 7,95-8,08(1H, m), 8,07(1H, d, J = 8,4Hz), 8,16(1H, d, J = 8,4Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,6Hz), 8,31-8,40(1H, m), 8,59(1H, s), 12,33(1H, brs). (05371

(4) 2-[2-(1-benzoil-4-piperidinil)etil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 155, el compuesto del título (152 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (175 mg) y cloruro de benzoilo (39  $\mu\text{l}$ ).

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,70-1,10(11H, m), 1,20-1,65(6H, m), 2,52-2,93(2H, m), 3,08-3,25(4H, m), 3,45-3,51(2H, m), 4,22-4,42(1H, m), 7,30-7,33(2H, m), 7,42-7,44(3H, m), 7,65-7,75(2H, m), 7,87(1H, dd, J = 8,8, 1,6Hz), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,16(1H, d, J = 8,8Hz), 8,22(1H, d, J = 8,0Hz), 8,60(1H, d, J = 1,6Hz), 12,30(1H, brs).

30 MS: 564 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 175 Síntesis de 2-(2-(1-anilino-carbonil-4-piperidinil)etil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 155, el compuesto del título (151 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (178 mg) obtenido en el Ejemplo 174 (4) y isocianato de fenilo (37  $\mu\text{l}$ ).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  60,71-1,08(9H, m), 1,17-1,30(2H, m), 1,40-1,66(4H, m), 2,58-2,68(2H, m), 3,07-3,26(4H, m), 3,46-3,52(1H, m), 3,95-4,04(2H, m), 6,88-6,94(1H, m), 7,19-7,23(2H, m), 7,44-7,46(2H, m), 7,68-7,71(2H, m), 7,86-7,88(1H, m), 8,01-8,07(1H, m), 9,14(1H, d, J = 8,8Hz), 8,17-8,23(1H, m), 8,36(1H, s), 8,59(1H, d, J = 0,8Hz), 12,32(1H, brs).

MS: 579(M+H) $^+$ .

Ejemplo 176 Síntesis de hidrocioruro de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[2-(1-nicotinoil-4-piperidinil)etil]malonamida

40 A una solución del compuesto (350 mg) obtenido en el Ejemplo 174 (4) en piridina (2 ml) se añadió hidrocioruro de cloruro de ácido nicotínico (326 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Esto se convirtió en una sal de hidrocioruro con 4 mol/l ácido clorhídrico-acetato de etilo para dar el compuesto del título (63 mg) como un polvo blanco.

45  $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,76-1,68(15H, m), 2,59-2,73(1H, m), 2,84-3,05(1H, m), 3,05-3,28(4H, m), 3,28-3,48(1H, m), 3,59(1H, t, J = 6,6Hz), 4,23-4,40(2H, m), 7,65-7,78(2H, m), 7,78-7,90(2H, m), 8,07(1H, d, J = 7,9Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,21-8,25(3H, m), 8,60(1H, s), 8,83-8,85(2H, m), 12,48 (1H, brs).

MS: 565 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 177 Síntesis de 2-bencil-N,N-dietil-N'-(4-isobutilfenilsulfonyl)malonamida

(1) 4-isobutilbencenosulfonamida

- 5 A ácido clorosulfónico (10 ml) se añadió en gotas isobutilbenceno (1,00 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua con hielo (100 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida. Se añadió en gotas amoníaco acuoso al 28% (50 ml) a una solución de el residuo en THF (20 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con acetato de etilo (100 mlx2). La
- 10 La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (690 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86 (6H, d, J = 6,6Hz), 1,79-1,94(1H, m), 2,52(2H, d, J = 7,2Hz), 7,28(2H, brs), 7,35(2H, d, J = 8,1Hz), 7,73(2H, d, J = 8,1Hz).

(2) 2-bencil-3-((4-isobutilfenilsulfonyl)amino)-3-oxopropionato de etilo

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título {118 mg} se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (680 mg) y el compuesto (710 mg) obtenido en el Ejemplo 1 (l).

<sup>1</sup>H-RMN(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,92(6H, d, J = 6,6Hz), 1,11(3H, t, J = 7,1Hz), 1,83-1,98(1H, m), 2,56(2H, d, J = 6,6Hz), 3,14(2H, d, J = 7,2Hz), 3,53(1H, t, J = 7,2Hz), 4,08(2H, q, J = 7,1Hz), 6,97-7,00(2H, m), 7,15-7,18(3H, m), 7,29(2H, d, J = 8,3112), 7,92(2H, d, J = 8,3Hz).

- 20 (3) Ácido 2-bencil-3-((4-isobutilfenilsulfonyl)amino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (110 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (118 mg).

- 25 <sup>1</sup>H-RMN(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87(6H, d, J = 6,9Hz), 1,81-1,98(1H, m), 2,56(2H, d, J = 7,2Hz), 2,84-3,00(2H, m), 3,60-3,70(1H, m), 6,97-7,00(2H, m), 7,14-7,16(3H, m), 7,37(2H, d, J = 8,4Hz), 7,67(2H, d, J = 8,4Hz), 12,32(1H, brs), 12,92(1H, brs).

(4) 2-bencil-N,N-dietil-N'-(4-isobutilfenilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (67 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (110 mg).

- 30 <sup>1</sup>H-RMN(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,78(3H, t, J = 7,1Hz), 0,90(6H, d, J = 6,6Hz), 1,00(3H, t, J = 7,1Hz), 1,85-1,97(1H, m), 2,55(2H, d, J = 7,2Hz), 2,78-2,88(2H, m), 2,98-3,20(3H, m), 3,38-3,52(1H, m), 3,55-3,63(1H, m), 7,05-7,08(2H, m), 7,19-7,21(3H, m), 7,30(2H, d, J = 8,4Hz), 7,97(2H, d, J = 8,4Hz), 10,08(1H, brs).

MS: 445 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 178 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-nitrobencil)-N' tosilmalonamida

(1) (4-nitrobencil)malonato de dietilo

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 6 (1), el compuesto del título (27,2 g) se obtuvo como un aceite utilizando malonato de dietilo (18,5 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (6H, t, J = 7,1Hz), 3,32(2H, d, J 7,8Hz), 3,66(1H, t, J = 7,8Hz), 4,05-4,29(4H, m), 7,39(2H, d, J - 8,7Hz), 8,15(2H, d, J = 8,7Hz).

(2) (4-nitrobencil)malonato de monoetilo

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 111 (2), el compuesto del título (5,10 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (7,40 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23(3H, t, J = 7,1Hz), 3,23-3,41(2H, m), 3,74(1H, t, J = 7,7Hz), 4,04-4,35(2H, m), 7,40(2H, d, J = 8,6Hz), 8,15(2H, d, J = 8,7Hz), 9,65(1H, brs).

(3) 2-(4-nitrobencil)-3-oxo-3-tosilaminopropionato de etilo

- 45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (4,72 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,00 g) y p-tolueno-2-sulfonamida (1,92 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,23(3H, t, J = 7,0Hz), 2,43(3H, s), 2,98-3,36(2H, m), 3,73(1H, t, J = 7,56Hz), 4,14-4,25(2H, m), 7,30-7,33(2H, m), 7,39-7,42(2H, m), 7,79-7,83(2H, m), 8,14-8,19(2H, m).

(4) N,N-dietil-2-(4-nitrobencil)-N'-tosilmalonamida

- 5 El compuesto mencionado más arriba (4,72 g) se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3)-De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (1,06 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el ácido carboxílico obtenido (2,16 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,88(6H, t, J = 7,2Hz), 2,38(3H, s), 3,03-3,05(2H, m), 3,11-3,19(4H, m), 3,91(1H, t, J = 7,2Hz), 7,30-7,36 (4H, m), 7,65(2H, d, J = 8,1Hz), 7,97(2H, d, J = 8,4Hz), 12,22(1H, brs).

MS: 448(M+H)<sup>+</sup>.

- 10 Ejemplo 179 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N,N-dietil-N'-tosilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (92 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (120 mg) obtenido en el Ejemplo 178 a temperatura ambiente.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83-0,90(6H, m), 2,39(3H, s), 2,72(2H, d, J = 6,9Hz), 3,10-3,17(4H, m), 3,66-3,67(1H, m), 6,35(2H, d, J = 8,1Hz), 6,67(2H, d, J = 8,1Hz), 7,38(2H, d, J = 8,1Hz), 7,66(2H, d, J = 8,1Hz).

- 15 MS: 418 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 180 Síntesis de N'-(4-clorofenilsulfonil)-N,N-dietil-2-(4-nitrobencil)malonamida

(1) 3-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del título (1,95 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (2,00 g) obtenido en el Ejemplo 178(2) y 4-clorobencenosulfonamida (1,44 g).

- 20  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20-1,25(3H, m), 3,25-3,2<sup>8</sup>(2H, m), 3,56-3,61(1H, m), 4,14-4,19(2H, m), 7,39-7,42(1H, m), 7,48-7,52(2H, m), 7,85-7,88(1H, m), 7,94-7,96(2H, m), 8,13-8,16(2H, m).

(2) Ácido 3-((4-clorofenilsulfonil)amino)-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,01 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,95 g).

- 25  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,31-3,39 (2H, m), 3,59-3,64(1H, m), 7,20-7,23(1H, m), 7,44-7,49(1H, m), 7,49-7,54(2H, m), 7,85-7,88(1H, m), 7,94-7,97(1H, m), 8,04-8,07(1H, m), 8,16-8,19 (1H, m).

(3) N'-(4-clorofenilsulfonil)-N,N-dietil-2-(4-nitrobencil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (140 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,01 g).

- 30  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,85-0,97(6H, m), 3,05-3,11(2H, m), 3,13-3,23(4H, m), 3,93(1H, t, J = 7,5Hz), 7,34(2H, d, J = 8,4Hz), 7,63(2H, d, J = 8,4Hz), 7,78(2H, d, J = 8,7Hz), 7,99(2H, d, J = 8,7Hz), 12,40(1H, brs).

MS: 468 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 181 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N'-(4-clorofenilsulfonil)-N,N-dietilmalonamida

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 137 (4), el compuesto del título (8 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (116 mg) obtenido en el Ejemplo 180 a temperatura ambiente.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,86-0,87(6H, m), 2,71-2,75(1H, m), 3,03-3,15(4H, m), 3,33-3,37(2H, m), 6,41(1H, d, J = 7,8Hz), 6,71(1H, d, J = 8,4Hz), 7,33(1H, d, J = 8,7Hz), 7,57(1H, d, J = 8,1Hz), 7,65(1H, d, J = 8,7Hz), 7,75-7,78(2H, m), 7,99(1H, d, J = 8,7Hz).

MS: 438 (M+H)<sup>+</sup>.

- 40 Ejemplo 182 Síntesis de N,N-dietil-N'-(4-metoxifenilsulfonil)-2-(4-nitrobencil)malonamida

(1) 3-((4-metoxifenilsulfonil)amino)-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del título (2,82 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (2,00 g) obtenido en el Ejemplo 178 (2) y 4-metoxibencenosulfonamida (1,40 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20(3H, t, J = 7,2Hz), 2,17(3H, s), 3,24-3,27(2H, m), 3,51-3,55(1H, m), 4,13-4,20(2H, m),

6,97-6,99(3H, m), 7,14-7,17(1H, m), 7,85-7,89(1H, m), 7,93-8,02(3H, m).

(2) Ácido 3-[(4-metoxifenilsulfonyl)amino]-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (2,64 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,82 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,07 (3H, s), 2,99-3,15(2H, m), 3,68-3,71(1H, m), 6,99-7,08(2H, m), 7,16-7,26(2H, m), 7,61-7,74(2H, m), 7,92-7,95(1H, m), 8,10-8,12(1H, m).

(3) N,N-dietil-N'-(4-metoxifenilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (980 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2-64 g).

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,8 6-0,90 (6H, m), 3,03-3,13(2H, m), 3,16-3,21(4H, m), 3,32(3H, s), 3,87-3,92(1H, m), 7,06(2H, d, J = 9,0Hz), 7,32(2H, d, J = 8,7Hz), 7,71(2H, d, J = 8,7Hz), 7,98(2H, d, J = 9,0Hz), 12,14(1H, brs).

MS: 454 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 183 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N,N-dietil-N'-(4-metoxifenilsulfonyl)malonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (170 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 182 a temperatura ambiente.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83-0,90(6H, m), 2,72(2H, d, J = 6,9Hz), 3,06-3,31(4H, m), 3,64-3,62(1H, m), 3,84(3H, s), 6,36(2H, d, J = 8,4Hz), 6,68 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,10(2H, d, J = 8,7Hz), 7,13(2H, d, J = 8,7Hz).

MS: 434(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 184 Síntesis de N,N-dietil-N'-(1-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)malonamida

20 (1) 3-[(1-naftilsulfonyl)amino]-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del título (3,17 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (2,00 g) obtenido en el Ejemplo 178 (2) y naftaleno-1-sulfonamida (1,55 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,88 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,93-3,00(2H, m), 3,76-3,89(3H, m), 7,09-7,12(2H, m), 7,55-7,72(5H, m), 8,01-8,04(1H, m), 8,21-8,28(2H, m), 8,34-8,36(1H, m), 12,75(1H, brs).

25 (2) Ácido 3-((1-naftilsulfonyl)amino)-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título 12,61 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,17 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,05-3,20(2H, m), 3,64-3,66(1H, m), 6,87-6,89(2H, m), 7,48-7,65(5H, m), 7,96-7,99(1H, m), 8,18-8,21(1H, m), 8,34-8,37(1H, m), 8,48-8,51(1H, m), 10,18(1H, brs).

30 (3) N,N-dietil-N'-(1-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (1,18 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,61 g).

35  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,68(3H, t, J = 6,9Hz), 0,76(3H, t, J = 6,9Hz), 2,89-3,09(6H, m), 3,84-3,86(1H, m), 7,21-7,24(2H, m), 7,60-7,70(3H, m), 7,82-7,85(2H, m), 8,00-8,07(1H, m), 8,26-8,30(2H, m), 8,44(1H, d, J = 8,4Hz), 12,67(1H, brs).

MS: 484 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 185 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N,N-dietil-N'-(1-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (290 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (400 mg) obtenido en el Ejemplo 184.

40  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,61-0,71(6H, m), 2,63-2,71(2H, m), 3,00-3,02(4H, m), 3,60-3,63(1H, m), 6,36(2H, d, J = 7,8Hz), 6,71(2H, d, J = 7,8Hz), 7,67-7,69(3H, m), 8,09-8,29(3H, m), 8,56(1H, d, J = 8,4Hz).

MS: 454 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 186 Síntesis de N,N-dietil-N'-(7-metoxi-2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobenzil)malonamida

(1) Ácido 3-[(7-metoxi-2-naftilsulfonyl)amino]-2-(4-nitrobenzil)-3-oxopropiónico

5 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), la forma éster del compuesto del título se obtuvo utilizando el compuesto (1,55 g) obtenido en el Ejemplo 178 (2) y 7-metoxinaftaleno-2-sulfonamida (1,37 g). De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,53 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando este.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,97-3,13 (2H, m), 3,72-3,75(1H, m), 3,89(3H, s), 7,16-7,19(1H, m), 7,34-7,38(1H, m), 7,46-7,56(3H, m), 7,73-7,76(2H, m), 7,89-7,92(2H, m), 8,11-8,14(1H, m), 8,33(1H, s), 12,77(1H, brs).

(2) N,N-dietil-N'-(7-metoxi-2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobenzil)malonamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (450 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,53 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,86 (6H, t, J = 6,9Hz), 3,04(2H, d, J = 7,5Hz), 3,12-3,18(4H, m), 3,90(3H, s), 3,92-3,95(1H, m), 1,26-7,29(2H, m), 7,35-7,39(1H, m), 7,58-7,61(2H, m), 7,83-7,86(2H, m), 7,93-8,00(2H, m), 8,38(1H, s), 12,30(1H, brs).

MS: 514 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 187 Síntesis de 2-(4-aminobenzil)-N,N-dietil-N'-(7-metoxi-2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (46 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (320 mg) obtenido en el Ejemplo 186.

20  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,82-0,84 (6H, m), 2,73(2H, d, J = 6,0Hz), 3,09-3,12(4H, m), 3,65-3,70(1H, m), 3,90(3H, s), 6,34(2H, d, J = 8,1Hz), 6,70(2H, d, J = 8,4Hz), 7,36(1H, d, J = 9,0Hz), 7,57-7,60(2H, m), 7,94-8,03(2H, m), 8,42(1H, s).

MS: 484 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 188 Síntesis de N'-(4-bifenilsulfonyl)-N,N-dietil-2-(4-nitrobenzil)malonamida

(1) 3-(N,N-dietilamino)-2-(4-nitrobenzil)-oxopropionato de etilo

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (1,53 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (2,00 g) obtenido en el Ejemplo 178 (2).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,94-1,07(6H, m), 1,22-1,26(3H, m), 3,05-3,10(2H, m), 3,30-3,42(4H, m), 3,75-3,78(1H, m), 4,15-4,22(2H, m), 7,36-7,42(2H, m), 8,12-8,14(2H, m).

(2) Ácido 3-(N,N-dietilamino)-2-(4-nitrobenzil)-3-oxopropiónico

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,09 g) se obtuvo como un polvo amarillo pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,53 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,82-0,86 (6H, m), 3,05-3,14(4H, m), 3,20-3,33(2H, m), 3,99-4,04(1H, m), 7,47-7,50(2H, m), 8,09-8,12(2H, m), 12,70(1H, brs).

(3) N,N-dietil-2-(4-nitrobenzil)malonamida

35 A una solución del compuesto mencionado más arriba (400 mg) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (180  $\mu\text{l}$ ) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. se añadió THF (50 ml), y la mezcla se enfrió con hielo. Se añadió amoníaco acuoso al 28% (1 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió 1 mol/l ácido clorhídrico (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (250 mg) como un polvo blanco.

40  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,87-0,94(6H, m), 3,04-3,10(2H, m), 3,19-3,24(4H, m), 3,37-3,76(1H, m), 7,09(1H, brs), 7,35(1H, brs), 7,47-7,50(2H, m), 8,10-8,13(2H, m).

(4) N'-(4-bifenilsulfonyl)-N,N-dietil-2-(4-nitrobenzil)malonamida

45 A una solución del compuesto mencionado más arriba (300 mg) y cloruro de 4-bifenilsulfonyl (260 mg) en THF (25 ml) se añadió hidróxido de sodio al 60% (80 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 1 mol/l ácido clorhídrico (20 ml) a la mezcla de la reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el

compuesto del título (380 mg) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,84-0,89(6H, m), 3,01-3,15(4H, m), 3,33-3,49(1H, m), 3,49-3,62(2H, m), 7,34-7,39(3H, m), 7,44-7,49(2H, m), 7,60-7,74(6H, m), 7,98(2H, d, J = 8,4Hz).

MS: 510 (M+H) $^+$

5 Ejemplo 189 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N'-(4-bifenilsulfonil)-N,N-dietilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (230 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 188 a temperatura ambiente.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,84-0,90(6H, m), 2,76(1H, d, J = 7,2Hz), 3,16-3,18(4H, m), 3,28-3,29(2H, m), 6,39-6,43(2H, m), 6,71-6,74(2H, m), 7,44-7,54(3H, m), 7,73-7,84(2H, m), 7,86-7,87(4H, m).

10 MS: 480 (M+H) }.

Ejemplo 190 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-nitrobencil)-N'-(2-tolilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 188 (4), el compuesto del título (170 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 188 (3) y cloruro de 2-metilbencenosulfonilo (150  $\mu$ l).

15  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\mu$  0,86-0,91(6H, m), 2,48(3H, s), 3,04-3,06(2H, m), 3,11-3,30(4H, m), 3,93-3,97(1H, m), 7,30-7,39(4H, m), 7,54-7,56(1H, m), 7,65-7,67(1H, m), 7,90-8,05(2H, m).

MS: 448(M+H) $^+$ .

Ejemplo 191 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N,N-dietil-N'-(2-tolilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (158 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (170 mg) obtenido en el Ejemplo 190 a temperatura ambiente.

20  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,84-0,92(6H, m), 2,43(3H, s), 2,72-2,74(2H, m), 3,12-3,17(4H, m), 3,71(1H, t, J = 6,9Hz), 6,38(2H, d, J = 8,3Hz), 6,69(2H, d, J = 8,3Hz), 7,35-7,38(2H, m), 7,53-7,58(1H, m), 7,86(1H, d, J = 8,1Hz).

MS: 418 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 192 Síntesis de N'-(4-terc-butilfenilsulfonil)-N,N-dietil-2-(4-nitrobencil)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 188 (4), el compuesto del título (187 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 188 (3) y cloruro de 4-tercbutilbencenosulfonilo (230 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,82-0,90(6H, m), 1,28(9H, s), 3,07-3,29(6H, m), 3,91(1H, t, J = 7,2Hz), 7,33(2H, d, J = 8,7Hz), 7,58(2H, d, J = 8,7Hz), 7,71(2H, d, J = 8,7Hz), 7,98(2H, d, J = 8,7Hz), 12,20(1H, brs).

MS: 490 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 193 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N'-(4-terc-butilfenilsulfonil)-N,N-dietilmalonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (100 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (130 mg) obtenido en el Ejemplo 192 a temperatura ambiente.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,79-0,88(6H, m), 1,29(9H, s), 2,74(2H, d, J = 6,9Hz), 3,08-3,32(4H, m), 3,67-3,69(1H, m), 6,37(2H, d, J = 8,4Hz), 6,69(2H, d, J = 8,4Hz), 7,60(2H, d, J = 8,7Hz), 7,71(2H, d, J = 8,7Hz).

MS: 460(M+H) $^+$ .

35 Ejemplo 194 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-nitrobencil)-N'-(2-tienilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 188 (4), el compuesto del título (390 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 188 (3) y cloruro 2-tiofenosulfonilo (180 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,84-0,91(6H, m), 3,06-3,21(6H, m), 3,91(1H, t, J = 7,5Hz), 7,14-7,17(1H, m), 7,36(2H, d, J = 8,7Hz), 7,67-7,68(1H, m), 8,00-8,03(3H, m).

40 MS: 440 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 195 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N,N-dietil-N'-(2-tienilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 137 (4), el compuesto del título (52 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (230 mg) obtenido en el Ejemplo 194 a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85-0,91(6H, m), 2,74(2H, d, J = 6,3Hz), 3,12-3,14(4H, m), 3,65-3,67(1H, m), 6,41(2H, d, J = 7,6Hz), 6,73(2H, d, J = 7,6Hz), 7,16(1H, brs), 7,64(1H, brs), 7,98(1H, brs).

MS: 410 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 196 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-nitrobencil)-N'-(4-trifluorometilfenilsulfonil)malonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 188 (4), el compuesto del título (260 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 188 (3) y cloruro de 4-trifluorometilbencenosulfonilo (240 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85-0,92(6H, m), 3,07(2H, d, J = 7,5Hz), 3,12-3,21(4H, m), 3,95(1H, t, J = 7,5Hz), 7,34(2H, d, J = 8,7Hz), 7,93-8,02(6H, m).

- 10 MS: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 197 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N,N-dietil-N'-(4-trifluorometilfenilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (120 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (310 mg) obtenido en el Ejemplo 196.

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,84 (3H, s), 0,86(3H, s), 2,76(2H, d, J = 5,4Hz), 3,12-3,17(4H, m), 3,69(1H, brs), 6,46(2H, d, J = 7,2Hz), 6,76(2H, d, J = 7,2Hz), 7,95-7,96(4H, m).

MS: 472 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 198 Síntesis de N,N-dietil-N'-(5-dimetilaminonaftil-I-sulfonil)-2-(4-nitrobencil)malonamida

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 188 (4), el compuesto del título (390 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 188 (3) y cloruro de 5-dimetilaminonaftaleno-1-sulfonilo (270 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,69(3H, brs), 0,76(3H, brs), 2,81(6H, s), 2,87-3,18(6H, m), 3,85(1H, brs), 7,16-7,24(3H, m), 7,51-7,54(1H, m), 7,61-7,66(1H, m), 7,83-7,85(2H, m), 8,05-8,08(1H, m), 8,22-8,29(1H, m), 8,48-8,51(1H, m), 12,62(1H, brs).

MS: 527(M+H)<sup>+</sup>.

- 25 Ejemplo 199 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N,N-dietil-N'-(5-dimetilaminonaftil-I-sulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (100 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (260 mg) obtenido en el Ejemplo 198 a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,57-0,59(3H, brs), 0,68-0,70(3H, brs), 2,64-2,81(9H, m), 2,99-3,01(3H, m), 3,63(1H, brs), 6,35-6,38(2H, m), 6,71-6,74(2H, m), 7,23-7,25(1H, m), 7,57-7,66(2H, m), 8,19-8,30(2H, m), 8,48-8,50(1H, m).

- 30 MS: 497 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 200 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-nitrobencil)-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 188 (4), el compuesto del título (310 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (600 mg) obtenido en el Ejemplo 188 (3) y cloruro de trans-β-estirenosulfonilo (410 mg).

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87-0,97(6H, m), 3,14-3,30(6H, m), 3,94-3,96(1H, m), 7,26(1H, d, J = 15,3Hz), 7,43-7,48(6H, m), 7,68-7,70(2H, m), 8,03(2H, d, J = 8,4Hz), 12,07(1H, brs).

MS: 460(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 201 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N,N-dietil-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 137 (4), el compuesto del título (60 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 200 a temperatura ambiente.

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88-0,95(6H, m), 2,83(2H, d, J = 6,6Hz), 3,13-3,22(4H, m), 3,73-3,74(1H, m), 6,40(2H, d, J = 8,3Hz), 6,81(2H, d, J = 8,3Hz), 7,20(1H, d, J = 15,3Hz), 7,45-7,55(4H, m), 7,70-7,71(2H, m).

MS: 430(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 202 Síntesis de 2-[4-(benzoilamino)bencil]-N,N-dietil-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (187 mg) se obtuvo como un sólido blanco

utilizando el compuesto (193 mg) obtenido en el Ejemplo 201.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86-1,05 (6H, m), 3,01(2H, d, J =6,8Hz), 3,08-3,40(4H, m), 3,90(1H, t, J = 7,2Hz), 7,10-7,28(3H, m), 7,40-7,80(11H, m), 7,94(2H, d, J = 7,2Hz), 10,15(1H, s), 12,00(1H, brs).

Ejemplo 203 Síntesis de 2-[4-(benzoilamino)bencil]-N'-(4-terc-butilfenilsulfonil)-N,N-dietilmalonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 92, el compuesto del título (1,70 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (1,62 g) obtenido en el Ejemplo 192.

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,95-0,92(6H, m), 1,29(9H, s), 2,93(2H, d, J =7,1Hz), 3,10-3,24(4H, m), 3,85(1H, t, J 7,1Hz), 7,05(2H, d, J = 8,4Hz), 7,52-7,62(7H, m), 7,72(2H, d, J = 8,4Hz), 7,95(2H, d, J = 7,4Hz), 10,19(1H, s), 12,19(1H, brs).

- 10 MS: 564 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 204 Síntesis de N,N-dietil-2-(3-nitrobencil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) N,N-dietil-2-(3-nitrobencil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 188 (3), el compuesto del título (2,27 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (2,66 g) obtenido en el Ejemplo 114 (4).

- 15 <sup>1</sup>H-RMN(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89-0,95(6H, m), 3,05-3,40(6H, m), 3,77 (1H, dd, J = 6,5, 4,7Hz), 7,12(1H, brs), 7,37(1H, brs), 7,56(1H, t, J = 7,9Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,9Hz), 8,06(1H, d, J= 7,9Hz), 8,11(1H, s).

(2) N,N-dietil-2-(3-nitrobencil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 188 (4), el compuesto del título (150 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (830 mg) y cloruro de trans-β-estirenosulfonilo (1,26 g).

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,95 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,04(3H, t, J = 7,1Hz), 2,96-3,60(6H, m), 3,75(1H, dd, J = 9,0, 6,1Hz), 7,04(1H, d, J = 15,4Hz), 7,35-7,54(7H, m), 7,71(1H, d, J = 15,4Hz), 8,06-8,08(2H, m), 10,56(1H, brs).

Ejemplo 205 Síntesis de hidroccloruro de 2-(3-aminobencil)-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 25 El compuesto (470 mg) obtenido en el Ejemplo 204 se redujo a temperatura ambiente de la misma manera que en el Ejemplo 137 (4), y el producto reducido se convirtió en a sal de hidroccloruro con 4 mol/l ácido clorhídrico-acetato de etilo (1 ml) para dar el compuesto del título (89 mg) como un polvo amarillo pálido.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85-1,03 (6H, m), 2,98-3,30(6H, m), 3,93-3,97(1H, m), 7,00-7,20(3H, m), 7,20-7,36(2H, m), 7,37(1H, d, J = 15,2Hz), 7,45-7,50(2H, m), 7,58(1H, d, J = 15,2Hz), 7,74-7,76(2H, m), 9,58(3H, brs), 12,13(1H, brs).

MS: 430 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 Ejemplo 206 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-metoxibencil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2-(4-metoxibencil)-3-oxo-3-(((E)-estirilsulfonil)amino]propionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (5,01 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (4,08 g) obtenido en el Ejemplo 112 (2) y trans-β-estirenosulfonamida (2,74 g).

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,08 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,88-3,03(2H, m), 3,56-3,80(4H, m), 3,90-4,19(2H, m), 6,73(2H, d, J = 8,5Hz), 7,07(2H, d, J = 8,6Hz), 7,28(1H, d, J = 15,5Hz), 7,35-7,60(4H, m), 7,67-7,81(2H, m), 12,23(1H, brs).

(2) Ácido 2-(4-metoxibencil)-3-oxo-3-(((E)-estirilsulfonil)amino)propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (3,56 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (5,01 g).

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,88-3,03(2H, m), 3,50-3,70(4H, m), 6,70(2H, d, J = 8,7Hz), 7,06(2H, d, J =8,6Hz), 7,23(1H, J = 15,4Hz), 7,40-7,58(4H, m), 7,61-7,79(2H, m), 12,00(1H, brs), 12,80(1H, brs).

(3) N,N-dietil-2-(4-metoxibencil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (980 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,25 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,80-1,00(6H, m), 2,83-3,31(6H, m), 3,64(3H, s), 3,71-3,88(1H, m), 6,72(2H, d, J = 8,4Hz), 7,08(2H, d, J = 8,4Hz), 7,29(1H, d, J = 15,7Hz), 7,40-7,59(4H, m), 7,74(2H, d, J = 7,7Hz), 12,00(1H, brs).

MS: 445 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 207 Síntesis de N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonyl)-2-(4-trifluorometoxibencil)malonamida

5 (1) 3-oxo-3-(((E)-estirilsulfonyl)amino)-2-[4-(trifluorometoxi)bencil]propionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (3,34 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (2,97 g) obtenido en el Ejemplo 117 (2) y trans-β-estirenosulfonamida (1,64 g).

<sup>1</sup>H-RMN(300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16(3H, t, J = 7,1Hz), 3,09-3,31(2H, m), 3,48-3,61(1H, m), 4,15(2H, q, J=7,2Hz), 6,89-7,64(10H, m), 7,72(1H, d, J =15,4Hz).

10 (2) Ácido 3-oxo-3-(((E)-estirilsulfonyl)amino)-2-[4-(trifluorometoxi)bencil]propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (2,44 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,34 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,93-3,20(2H, m), 3,60-3,78(1H, m), 6,97-7,60(9H, m), 7,60-7,80(2H, m), 10,90-13,80(2H, brs).

15 (3) N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonyl)-2-(4-trifluorometoxibencil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (280 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,22 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,80-1,00 (6H, m), 3,00-3,40(6H, m), 3,89(1H, t, J = 7,2Hz), 7,16(2H, d, J = 8,7Hz), 7,20-7,35(3H, m), 7,38-7,60(4H, m), 7,65-7,80(2H, m), 12,05(1H, brs).

20 MS: 499 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 208 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-fluorobencil)-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (755 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (1,39 g) obtenido en el Ejemplo 118 (4) y trans-β-estirenosulfonamida (878 mg).

25 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,80-1,00(6H, m), 2,90-3,40(6H, m), 3,86(1H, t, J = 7,2Hz), 6,99(2H, t, J = 9,0Hz), 7,11-7,33(3H, m), 7,39-7,60(4H, m), 7,64-7,79(2H, m), 12,01(1H, brs).

MS: 433(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 209 Síntesis de N,N-dietil-2-(3, 4-dimetoxibencil)-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (495 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (760 mg) obtenido en el Ejemplo 119 (2) y trans-β-estirenosulfonamida (416 mg).

30 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,96(3H, t, J = 7,2Hz), 1,04(3H, t, J = 7,2Hz), 2,88-3,09(2H, m), 3,10-3,47(4H, m), 3,71(3H, s), 3,75(3H, s), 3,80-3,94(1H, m), 6,58-6,69(1H, m), 6,71-6,90(2H, m), 7,20(1H, d, J = 15,3Hz), 7,39-7,59(4H, m), 7,65-7,78(2H, m), 11,91(1H, brs).

MS: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 210 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-metoxicarbonilbencil)-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (759 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (909 mg) obtenido en el Ejemplo 120 (2) y trans-β-estirenosulfonamida (500 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,79-1,00(6H, m), 2,09(3H, s), 3,00-3,37(6H, m), 3,81(3H, s), 3,94(1H, t, J = 7,5Hz), 7,25(1H, d, J = 15,3Hz), 7,29-7,39(2H, m), 7,40-7,58(4H, m), 7,67-7,84(4H, m), 12,05(1H, brs).

MS: 473(M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 211 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-hidroxicarbonilbencil)-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 121, el compuesto del título (254 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 210.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,80-1,05(6H, m), 3,00-3,45(6H, m), 3,82-4,00(1H, m), 7,18-7,34(3H, m), 7,39-7,59(4H, m), 7,64-7,85(4H, m), 12,05(1H, brs), 12,76(1H, brs).

MS: 459(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 212 Síntesis de N,N-dietil-2-[(2-metoxi-5-piridil)metil]-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (502 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (705 mg) obtenido en el Ejemplo 122 (2) y trans-β-estirenosulfonamida (425 mg).

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, D<sub>2</sub>O-d<sub>6</sub>) δ 6,83-1,03(6H, m), 2,86-3,01(2H, m), 3,04-3,33(4H, m), 3,76(3H, s), 3,84(1H, t, J = 7,2Hz), 6,64(1H, d, J = 8,4Hz), 7,26(1H, d, J = 15,4Hz), 7,43-7,60(5H, m), 7,68-7,79(2H, m), 7,96(1H, s), 12,01(1H, brs).

MS: 446(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 213 Síntesis de 2-[4-(5-cloro-2-piridil)oxibencil-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (450 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (770 mg) obtenido en el Ejemplo 126 (4) y trans-β-estirenosulfonamida (375 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88-1,02 (6H, m), 3,05(2H, d, J = 7,2Hz), 3,10-3,31(4H, m), 3,90 (1H, t, J = 7,2Hz), 6,94(2H, d, J = 8,4Hz), 7,03(1H, d, J = 8,8Hz), 7,21(2H, d, J = 8,4Hz), 7,27(1H, d, J = 15,2Hz), 7,40-7,48(3H, m), 7,56 (1H, d, J = 15,2Hz), 7,70-7,72(2H, m), 7,92-7,95(1H, m), 8,15(1H, d, J 2,4Hz), 12,02(1H, brs).

- 15 MS: 542 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 214 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 5-ciclopropilnetil-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

- 20 A una solución de ácido ciclopropanocarboxílico (17,2 g) en cloruro de metileno (800 ml) se añadieron ácido de Meldrum (28,8 g), WSCI-HCl (42,2 g) y 4-dimetilaminopiridina (39,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua y después ácido clorhídrico para acidificar la mezcla de la reacción, y la capa acuosa se eliminó por partición. Bajo enfriamiento con hielo, se añadieron ácido acético (114 ml) y después borohidruro de sodio (18,9 g) lentamente a la capa orgánica, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron agua y después ácido clorhídrico a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se eliminó por partición. La capa orgánica se concentró para dar un polvo amarillo. Este se lavó con éter/hexano para dar el compuesto del título (25,8 g) como un polvo amarillo.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,14-0,27 (2H, m), 0,43-0,52(2H, m), 0,96-1,13(1H, m), 1,78(3H, s), 1,81(3H, s), 1,97-2,09(2H, m), 3,54(1H, t, J = 5,4Hz).

(2) Ácido 2-ciclopropilmetil-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropiónico

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (1,05 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (991 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (-0,20)-1,20(11H, m), 1,35-1,71(2H, m), 3,02-3,48(4H, m), 3,50-3,65(1H, m), 12,40(1H, brs).

(3) 2-ciclopropilmetil-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (137 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,05 g) y trans-β-estirenosulfonamida (694 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (-0,07)-0,11 (2H, m) e 0,18-0,42(2H, m), 0,50-0,78(1H, m), 0,96(3H, t, J = 6,9Hz), 1,08(3H, t, J = 6,9Hz), 1,31-1,54(1H, m), 1,68-1,89(1H, m), 3,02-3,47(4H, m) 3,56-3,77(1H, m), 7,32-7,62(5H, m), 7,62-7,88(2H, m), 12,08(1H, brs).

MS: 379(M+H)<sup>+</sup>.

- 40 Ejemplo 215 Síntesis de N,N-dietil-2-(2-propinil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2-(((E)-estirilsulfonil)amino)3-carbonil-4-pentinoato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del título (1,99 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (5,55 g) obtenido en el Ejemplo 152 (2) y trans-β-estirenosulfonamida (5,97 g)

- 45 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25-1,30 (3H, m), 2,05-2,07(1H, m), 2,84-2,86(2H, m), 3,48-3,52(1H, m), 4,24-4,31(2H, m), 7,04(1H, d, J = 15,6Hz), 7,39-7,46(3H, m), 7,51-7,54(2H, m), 7,5(1H, d, J = 15,6Hz), 9,45(1H, brs).

## (2) Ácido 2-(((E)-estirilsulfonil)amino)carbonil-4-pentinoico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (2,08 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,99 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,09-2,12(1H, m), 2,87-2,90(2H, m), 3,61-3,57(1H, m), 7,04(1H, d, J = 15,6Hz), 7,42-7,46(3H, m), 7,52-7,54(2H, m), 7,76(1H, d, J = 15,6Hz).

## (3) N,N-dietil-2-(2-propinil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,04 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (140 mg) como un polvo blanco.

10  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,08-1,28 (6H, m), 2,05(1H, s), 2,80-2,85(2H, m), 3,25-3,73(4H, m), 4,21-4,22(1H, m), 7,03(1H, d, J = 15,6Hz), 7,39-7,47(3H, m), 7,51-7,53(2H, m), 7,71(1H, d, J = 15,6Hz), 10,40(1H, brs).

MS: 363(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 216 Síntesis de 2-(2-cianoetil)-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

## (1) 4-ciano-2-(((E)-estirilsulfonil)amino)carbonil)butirato de etilo

15 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del título (880 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (2,50 g) obtenido en el Ejemplo 153 (1) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (2,47 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,26-1,32 (3H, m), 2,26-2,32(2H, m), 2,49-2,53(2H, m), 3,48-3,52(1H, m), 4,24-4,32(2H, m), 7,04(1H, d, J = 15,2Hz), 7,26-7,57(5H, m), 7,75(1H, d, J = 15,2Hz), 9,38(1H, brs).

## (2) Ácido 4-ciano-2-(((E)-estirilsulfonil)amino)carbonil)butírico

20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (700 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (800 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,31-2,34 (2H, m), 2,54-2,57(2H, m), 3,57-3,60(1H, m), 7,04(1H, d, J = 15,6Hz), 7,26-7,48(3H, m), 7,53-7,55(2H, m), 7,77(1H, d, J = 15,6Hz).

## (3) 2-(2-cianoetil)-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,00 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (210 mg) como un polvo blanco.

30  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,17 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,23(3H, t, J = 7,2Hz), 2,21-2,26(2H, m), 2,42-2,52(2H, m), 3,31-3,50(4H, m), 3,63-3,67(1H, m), 7,04(1H, d, J = 15,6Hz), 7,41-7,46(3H, m), 7,52-7,54(2H, m), 7,72(1H, d, J = 15,6Hz), 10,41(1H, brs).

MS: 378 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 217 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-nitrofenetil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

## (1) 4-(4-nitrofenil)-2-(((E)-estirilsulfonil)amino)carbonil)butirato de etilo

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (1,52 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (3,30 g) obtenido en el Ejemplo 144 (2) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (2,30 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,30(3H, t, J = 7,2Hz), 2,24-2,31(2H, m), 2,76-2,81(2H, m), 3,31(1H, t, J = 7,2Hz), 4,25(2H, q, J = 7,2Hz), 7,05(1H, d, J = 15,6Hz), 7,33(2H, d, J = 8,7Hz), 7,41-7,55(5H, m), 7,76(1H, d, J = 15,6Hz), 8,15 (2H, d, J = 8,7Hz), 9,41(1H, brs).

## (2) Ácido 4-(4-nitrofenil)-2-(((E)-estirilsulfonil)amino)carbonil)butírico

40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,42 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,52 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,15-2,36(2H, m), 2,80-2,85(2H, m), 3,36-3,42(1H, m), 7,05- (1H, d, J = 15,6Hz), 7,33(2H, d, J = 8,7Hz), 7,38-7,55(5H, m), 7,77(1H, d, J = 15,6Hz), 8,12-8,15(2H, m), 9,40(1H, brs).

## (3) N,N-dietil-2-(4-nitrofenetil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (773 mg) se obtuvo como un sólido blanco

utilizando el compuesto mencionado más arriba (800 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,95-1,03 (6H, m), 1,99-2,08(2H, m), 2,60-2,73(2H, m), 3,13-3,59(4H, m), 3,59(1H, t, J = 6,8Hz), 7,41-7,48(6H, m), 7,60(1H, d, J = 15,6Hz), 7,50-7,77 (1H, m), 8,15(2H, d, J = 8,8Hz), 12,13(1H, brs).

MS: 474 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 218 Síntesis de 2-(4-aminofenil)-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 137 (4), el compuesto del título (40 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (452 mg) obtenido en el Ejemplo 217 a temperatura ambiente.

10 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,94-1,03 (6H, m), 1,79-1,97(2H, m), 2,29-2,37(2H, m), 3,11-3,34(4H, m), 3,51(1H, t, J = 6,8Hz), 6,48(2H, d, J = 8,4Hz), 6,77(2H, d, J = 8,4Hz), 7,42(1H, d, J = 15,6Hz), 7,45-7,48(3H, m), 7,58(1H, d, J = 15,6), 7,74-7,77(2H, m).

MS: 444(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 219 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N,N-dietil-N'-fenetilsulfonylmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (29 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (130 mg) obtenido en el Ejemplo 200 a temperatura ambiente.

15 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89-0,91(6H, m), 2,79-2,89(2H, m), 3,16-3,38(8H, m), 3,73-3,74(1H, m), 6,43(2H, d, J = 7,6Hz), 6,82(2H, d, J = 7,6Hz), 6,95(1H, brs), 7,14-7,27(1H, m), 7,46-7,54(2H, m), 7,69(1H, brs).

MS: 432 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 220 Síntesis de 2-(4-(benzoilamino)bencil)-N,N-dietil-N'-fenetilsulfonylmalonamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 92, se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (1,53 g) obtenido en el Ejemplo 200. A una solución mixta de este en etanol (50 ml) y ácido acético (5 ml) se añadió hidróxido de paladio/carbono al 20% (500 mg), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Se eliminó el material insoluble por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (27 mg) como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,96-1,05 (6H, m), 2,78-3,12 (AH, m), 3,20-3,34(4H, m), 3,51-3,64(2H, m), 3,93-4,00(1H, m), 7,19-7,31(7H, m), 7,51-7,59(3H, m), 7,68(2H, d, J = 8,5Hz), 7,92(2H, d, J = 7,1Hz), 10,18(1H, s), 11,92(1H, brs).

MS: 536(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 221 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-metoxibencil)-N'-fenetilsulfonylmalonamida

30 A una solución mixta del compuesto (660 mg) obtenido en el Ejemplo 206 in acetato de etilo (10 ml) y etanol (10 ml) se añadió paladio negro (400 mg), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 21 horas. Se eliminó el material insoluble por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (339 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83-1,07 (6H, m), 2,63-3,07(4H, m), 3,10-3,38(4H, m), 3,45-3,62(2H, m), 3,64(3H, s), 3,80-3,93(1H, m), 6,80(2H, d, J = 9,0Hz), 7,09-7,38(7H, m), 11,90(1H, brs).

35 MS:447 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 222 Síntesis de 2-(4-aminofenil)-N,N-dietil-N'-fenetilsulfonylmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 221, se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 217. Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (95 mg) como un sólido blanco.

40 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,00(3H, t, J = 7,0Hz), 1,07(3H, t, J = 7,0Hz), 1,80-1,91(1H, m), 2,00-2,11(1H, m), 2,90-3,07(2H, m), 3,11-3,34(6H, m), 3,57-3,72(3H, m), 6,98(2H, d, J = 7,6Hz), 7,12(2H, d, J = 7,6Hz), 7,20-7,32(5H, m).

MS: 446 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 223 Síntesis de N,N-dietil-2-(4-nitrobencil)-N'-(4-fenoxifenilsulfonyl)malonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 188 (4), el compuesto del título (200 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 188 (3) y cloruro de 4-fenoxibencenosulfonyl (270 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,84-0,91(6H, m), 3,06-3,08(2H, m), 3,14-3,15(4H, m), 3,92(1H, t, J = 6,9Hz), 7,04-7,15(4H, m), 7,25-7,37(3H, m), 7,45-7,50(2H, m), 7,79(2H, d, J = 8,5Hz), 8,02(2H, d, J = 8,5Hz), 12,25(1H, brs).

MS: 526 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 224 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N,N-dietil-N'-(4-fenoxifenilsulfonyl)malonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (120 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (160 mg) obtenido en el Ejemplo 223 a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83-0,91(6H, m), 2,73-2,75(2H, m), 3,12-3,18(4H, m), 3,66-3,68(1E, m), 6,38(2H, d, J = 8,0Hz), 6,71(2H, d, J = 8,0Hz), 7,08-7,14(4H, m), 7,24-7,28(1H, m), 7,45-7,50(2H, m), 7,79(2H, d, J = 9,0Hz).

MS: 496(M+H)<sup>+</sup>.

- 10 Ejemplo 225 Síntesis de N,N-dietil-N'-(5-isobutil-2-tienilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)malonamida

(1) 3-[(5-isobutil-2-tienilsulfonyl)amino]-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del título (2,22 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (2,40 g) obtenido en el Ejemplo 178 (2) y 5-isobutil-2-tiofenosulfonamida (2,00 g).

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,94 (3H, s), 0,95(3H, s), 1,18-1,28(3H, m), 1,96-1,98(1H, m), 2,72-2,75(2H, m), 3,29-3,32(2H, m), 3,54-3,61(1H, m), 4,14-4,19(2H, m), 6,79-6,81(1H, m), 7,21-7,24(1H, m), 7,36-7,39(1H, m), 7,70-7,71(1H, m), 8,05-8,16(2H, m), 9,41(1H, brs).

(2) N,N-dietil-N'-(5-isobutil-2-tienilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)malonamida

El compuesto mencionado más arriba (2,22 g) se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3). De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando este. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (620 mg) como un polvo blanco.

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(6H, brs), 0,89(6H, brs), 1,80-1,84(1H, m), 2,70(2H, d, J = 6,9Hz), 3,08-3,21(6H, m), 3,92(1H, t, J = 6,9Hz), 6,89(1H, d, J = 3,9Hz), 7,38(2H, d, J = 8,7Hz), 7,53(1H, d, J = 3,9Hz), 8,03(1H, d, J = 8,7Hz), 12,31(1H, brs).

- 25 MS: 496(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 226 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N,N-dietil-N'-(5-isobutil-2-tienilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 137 (4), el compuesto del título (140 mg) como un sólido marrón se obtuvo utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 225.

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,84-0,90(12H, m), 1,82-1,86(1H, m), 2,72(2H, d, J = 6,9Hz), 2,77(2H, d, J = 7,2Hz), 3,28-3,35(4H, m), 3,67(1H, t, J = 7,2Hz), 6,40(2H, d, J = 8,4Hz), 6,73(2H, d, J = 8,4Hz), 6,90(1H, d, J = 3,7Hz), 7,50(1H, d, J = 3,7Hz).

MS: 466(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 227 Síntesis de 2-(4-cianobencil)-N-ciclohexil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (184 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 111 (4) y ciclohexilamina (87 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89-0,1,27 (5H, m), 1,34-1,70(5H, m), 2,29(2H, d, J = 7,6Hz), 3,28-3,60(2H, m), 7,25(2H, d, J = 8,1Hz), 7,54(2H, d, J = 8,0Hz), 7,59-7,84(4H, m), 8,00-8,26(3H, m), 8,53(1H, s), 12,20(1H, brs).

MS: 490(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 229 Síntesis de 2-(4-cianobencil)-N-(2-naftilsulfonyl)-3-(4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil)-3-oxopropanamida

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 111 (4) y 1-(4-nitrofenil)piperazina (183 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (358 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,91-3,74 (10H, m), 3,98-4,15(1H, m), 6,83 (2H, d, J = 9,3Hz), 7,31(2H, J = 8,1Hz), 7,56(2H, d, J = 8,1Hz), 7,63-8,20(BH, m), 8,55(1H, s), 12,50(1H, brs).

- 45 MS: 597 (M+H)<sup>4</sup>.

## Ejemplo 229 Síntesis de 2-(4-cianobencil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 111 (4) y N-etilanilina (107 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (344 mg) como un polvo blanco.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,87 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,40-3,70(5H, m), 6,93(2H, d, J = 7,5Hz), 7,21(2H, J = 8,1Hz), 7,10-8,30(11H, m), 8,53(1H, s), 12,10(1H, brs).

MS: 512 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 230 Síntesis de 2-(4-cianobencil)-3-[4-(5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-N-(2-naftilsulfonyl)-3-oxopropanamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 111 (4) y N-(5-ciano-2-piridil)piperazina (166 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (284 mg) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,80-3,00 (2H, m), 3,06-3,67(8H, m), 3,88-4,00(1H, m), 6,66(1H, J = 9,1Hz), 7,20(2H, J = 8,3Hz), 7,45(2H, d, J = 8,2Hz), 7,49-7,80(4H, m), 7,86-8,15(3H, m), 8,38(1H, d, J = 2,3Hz), 8,43(1H, s), 12,32(1H, brs).

- 15 MS: 579 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 231 Síntesis de 2-(4-cianobencil)-N-(2-naftilsulfonyl)-3-oxo-3-(4-(4-piridil)-1-piperazinil)propanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 111 (4) y 1-(4-piridil)piperazina (144 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (109 mg) como un polvo blanco.

- 20  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,90-3,10(2H, m), 3,13-3,95(9H, m), 7,01(2H, d, J = 7,4Hz), 7,31(2H, d, J = 8,2Hz), 7,43-7,60(4H, m), 7,76(1H, dd, J = 8,9, 1,4Hz), 7,91(2H, d, J = 8,9Hz), 7,95-8,06(1H, m), 8,22(2H, d, J = 7,3Hz), 8,30(1H, s), 13,20(1H, brs).

MS: 574(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 232 Síntesis de N-etil-2-(4-metoxibencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (550 mg) obtenido en el Ejemplo 112 (4) y N-etilanilina (161 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (456 mg) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,88 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,66-2,90(2H, m), 3,30-3,70(6H, m), 6,50-6,70(4H, m), 6,95(2H, d, J = 7,2Hz), 7,20-7,43(3H, m), 7,61-7,83(3H, m), 8,01-8,29(3H, m), 8,54(1H, s), 12,06(1H, brs).

- 30 MS: 517(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 233 Síntesis de 3-[4-(3, 4-dicianofenil)-1-piperazinil]-2-(4-metoxibencil)-N-(2-naftilsulfonyl)-3-oxopropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (550 mg) obtenido en el Ejemplo 112 (4) y N-(3,4-dicianofenil)piperazina (282 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (480 mg) como un polvo amarillo.

- 35  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,70-3,70 (10H, m), 3,60(3H, s), 3,88-4,06(1H, m), 6,65(2H, dd, J = 7,0, 1,9Hz), 6,98(2H, d, J = 8,7Hz), 7,04-7,19(1H, m), 7,45(1H, d, J = 2,4Hz), 7,60-8,30(7H, m), 8,56(1H, s), 12,40(1H, brs).

MS: 608(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 234 Síntesis de N-difenilmetil-2-(4-metoxibencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 112 (4) y benzhidrilamina (133 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (390 mg) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,79-2,95 (2H, m), 3,51-3,70(4H, m), 5,95(1H, d, J = 7,8Hz), 6,63(2H, d, J = 8,4Hz), 6,85-7,09(4H, m), 7,10-7,40(8H, m), 7,64-7,84(3H, m), 8,00-8,23(3H, m), 8,55(1H, s), 8,65(1H, d, J = 7,8Hz), 12,19(1H, brs). MS: 579 (M+H) $^+$ .

- 45 Ejemplo 235 Síntesis de N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (500 mg)

obtenido en el Ejemplo 6 (4) y N-etilnilina (141 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (242 mg) como un polvo blanco.

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,87 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,88-3,12(2H, m), 3,25-3,69(3H, m), 6,94(2H, d, J = 7,5Hz), 7,11(2H, d, J = 8,6Hz), 7,29-7,48(3H, m), 7,66-7,85(3H, m), 7,94(2H, d, J = 8,8Hz), 8,00-8,25(3H, m), 8,51(1H, s), 12,12(1H, brs). MS: 532 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 236 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (178 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (198 mg) obtenido en el Ejemplo 235 a temperatura ambiente.

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,88 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,57-2,78(2H, m), 3,20-3,61(3H, m), 6,32(2H, d, J = 8,1Hz), 6,46(2H, d, J = 8,1Hz), 6,92(2H, d, J = 7,6Hz), 7,20-7,43(3H, m), 7,62-7,84(3H, m), 8,10(1H, d, J = 7,8Hz), 8,17(1H, d, J = 8,8Hz), 8,23 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,55(1H, s).

MS: 501(M+H) $^+$ .

Ejemplo 237 Síntesis de N,N-diisopropil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)malonamida

(1) 2,2-dimetil-5-(4-nitrobencil)-1,3-dioxano-4,6-diona

15 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (1), el compuesto del título (38,4 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando 4-nitrobenzaldehído (25,0 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,67 (3H, s), 1,79(3H, s), 3,58(2H, d, J = 5,1Hz), 3,82(1H, t, J = 5,1Hz), 7,54(2H, d, J = 8,7Hz), 8,15(2H, d, J = 8,7Hz).

(2) Ácido 3-(N,N-diisopropilamino)-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropiónico

20 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (550 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,07 g) y diisopropilamina (3,00 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,74 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,04-1,07(6H, m), 1,23(3H, d, J = 6,2Hz), 3,08-3,20(2H, m), 3,30-3,40(1H, m), 3,98-4,07(1H, m), 4-08-4,16(1H, m), 7,50(2H, d, J = 8,6Hz), 8,12(2H, d, J = 8,6Hz), 12,64(1H, brs).

(3) N,N-diisopropil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (356 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (520 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,82(3H, d, J = 6,3Hz), 1,01(3H, d, J = 6,6Hz), 1,15(3H, d, J = 6,6Hz), 1,19(3H, d, J = 6,6Hz), 3,04(2H, d, J = 7,5Hz), 3,27-3,40(1H, m), 3,81-3,99(2H, m), 7,29(2H, d, J = 8,4Hz), 7,63-7,80(3H, m), 7,85(2H, d, J = 8,4Hz), 8,05-8,10(2H, m), 8,19(1H, d, J = 7,8Hz), 8,52(1H, s), 12-30(1H, brs).

30 MS: 512(M+H) $^+$ .

Ejemplo 238 Síntesis de 2-(4-(benzoilamino)bencil]-N,N-diisopropil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) 2-(4-aminobencil)-N,N-diisopropil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (281 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 237.

35 (2) 2-[4-(benzoilamino)bencil]-N,N-diisopropil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (121 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (281 mg).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,83(3H, d, J = 6,4Hz), 1,00(3H, d, J = 6,4Hz), 1,18(6H, t, J = 6,8Hz), 2,81-2,95(2H, m), 3,32-3,40(1H, m), 3,82-3,94(1H, m), 3,86(1H, t, J = 6,8Hz), 7,02(2H, d, J = 8,4Hz), 7,25-7,80(8H, m), 7,90-8,00(3H, m), 8,04(1H, d, J = 8,8Hz), 8,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,8Hz), 10,13(1H, s), 12,22(1H, brs).

MS: 586(M+H) $^+$ .

Ejemplo 239 Síntesis de 2-(4-(benzoilamino)bencil]-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (187 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (155 mg) obtenido en el Ejemplo 236.

45  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,80-0,93(3H, m), 2,72-2,94(2H, m), 3,39-3,62(3H, m), 6,79(2H, d, J = 8,0Hz),

6,95(2H, d, J = 8,0Hz), 7,26-7,42(3H, m), 7,46-7,62(4H, m), 7,69-7,80(3H, m), 7,94(1H, d, J = 7,2Hz), 8,08(1H, d, J = 7,6Hz), 8,17(1H, d, J = 8,8Hz), 8,23(1H, d, J = 8,0Hz), 8,55(1H, s), 10,11(1H, s), 12,12(1H, brs).

MS: 606(M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 240 Síntesis de 2-[4-(benzoilamino)bencil]-N,N-dimetil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

5 (1) 3-[(2-naftilsulfonil)amino]-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (9,02 g) como un polvo amarillo pálido se obtuvo utilizando el compuesto (7,21 g) obtenido en el Ejemplo 178 (2).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18 (3H, t, J = 7,3Hz), 3,12-3,29(2H, m), 3,57(1H, t, J = 7,0Hz), 4,03-4,30(2H, m), 7,06(2H, d, J = 8,8Hz), 7,56-7,92(4H, m), 7,92-8,08(4H, m), 8,63(1H, d, J = 1,0Hz).

10 (2) 2-(4-aminobencil)-3-(2-naftilsulfonil)amino]-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (15,4 g) como un polvo amarillo pálido se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (16,8 g) a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,66-2,89(2H, m), 3,54-3,68(1H, m), 3,93(2H, q, J = 7,1Hz), 6,43(2H, d, J = 8,3Hz), 6,74(2H, d, J = 8,2Hz), 7,59-7,82(3H, m), 7,97-8,32(3H, s), 8,54(1H, s).

15 (3) 2-[4-(benzoilamino)bencil]-3-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (14,3 g) se obtuvo como un sólido amarillo pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (15,4 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,95(3H, t, J = 7,2Hz), 2,79-3,00(2H, m), 3,60-3,80(1H, m), 3,96(2H, q, J = 7,2Hz), 7,03(2H, d, J = 8,4Hz), 7,40-7,78(8H, m), 7,82-8,29(4H, m), 8,54(1H, s), 10,17(1H, s), 12,50(1H, brs).

20 (4) Ácido 2-(4-(benzoilamino)bencil)-3-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (13,3 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (14,3 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,74-3,04(2H, m), 3,57-3,76(1H, m), 6,99(2H, d, J = 8,4Hz), 7,40-7,78(8H, m), 7,87-8,29(5H, m), 8,52(1H, s), 10,15(1H, s), 12,40(1H, brs), 12,95(1H, brs).

25 (5) 2-[4-(benzoilamino)bencil]-N,N-dimetil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (102 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (503 mg), hidrocloreto de dimetilamina (489 mg) y trietilamina (833 µl).

30 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,73(3H, s), 2,76(3H, s), 2,65-2,99(2H, m), 3,93(1H, t, J = 7,5Hz), 7,05(2H, d, J = 8,4Hz), 7,60-7,81(8H, m), 7,89-8,26(5H, m), 8,56(1H, s), 10,17(1H, s), 12,33(1H, brs).

MS: 530(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 241 Síntesis de 2-[4-(benzoilamino)bencil]-N-etil-N-metil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (188 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (503 mg) obtenido en el Ejemplo 240 (4) y N-etilmetilamina (515 µl).

35 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,74-0,98 (3H, m), 2,69, 2,73 (total 3H, cada s), 2,77-3,00(2H, m), 3,00-3,55(2H, m), 3,78-4,02(1H, m), 7,05(2H, d, J = 8,1Hz), 7,39-7,84(8H, m), 7,95(2H, d, J = 7,2Hz), 8,06(1H, d, J = 7,8Hz), 8,13(1H, d, J = 8,7Hz), 8,21(1H, d, J = 7,8Hz), 8,55(1H, s), 10,16(1H, s), 12,35(1H, brs).

MS: 544 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 242 Síntesis de 2-(4-(benzoilamino)bencil)-N,N-dipropil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

40 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (351 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (503 mg) obtenido en el Ejemplo 240 (4) y dipropilamina (165 ML).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,60 (3H, t, J = 7,5Hz), 0,69(3H, t, J = 5Hz), 1,00-1,38(4H, m), 2,70-3,20(6H, m), 3,77-3,98(1H, m), 7,05(2H, d, J = 8,4Hz), 7,40-7,80(8H, m), 7,96(2H, d, J = 7,2Hz), 8,06(1H, d, J = 8,1Hz), 8,13(1H, d, J = 8,7Hz), 8,21(1H, d, J = 8,1Hz), 8,55(1H, s), 10,16(1H, s), 12,36(1H, brs).

45 MS: 586 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 243 Síntesis de 2-[4-(benzoilamino)bencil]-N,N-dipentil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (256 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (503 mg) obtenido en el Ejemplo 240 (4) y dipentilamina (189 µl).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,60-1,39(18H, m), 2,70-3,24(6H, m), 3,74-3,96(1H, m), 7,05(2H, d, J = 8,4Hz), 7,43-7,86(8H, m), 7,88-7,98(2H, m), 7,98-8,27(3H, m), 8,56(1H, s), 10,15(1H, s), 12,34(1H, brs).

MS: 642 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 244 Síntesis de 2-[(4-benzoilamino)bencil]-N-(2-naftilsulfonil)-3-oxo-3-pirrolidinopropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (264 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (503 mg) obtenido en el Ejemplo 240 (4) y pirrolidina (100 µl).

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\mu$  1,41-1,80(4H, m), 2,70-3,52(6H, m), 3,61-3,81(1H, m), 7,05(2H, d, J = 8,4Hz), 7,38-7,83(8H, m), 7,88-8,31(5H, m), 8,55(1H, s), 10,16(1H, s), 12,31(1H, brs).

MS: 556(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 245 Síntesis de 2-[(4-benzoilamino)bencil]-N-(2-naftilsulfonil)-3-oxo-3-piperidinopropanamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (314 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (503 mg) obtenido en el Ejemplo 240 (4) y piperidina (119 µl).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,91-1,53(6H, m), 2,73-2,99(2H, m), 3,03-3,49(4H, m), 3,93(1H, t, J = 6,9Hz), 7,05(2H, d, J = 8,4Hz), 7,40-7,88(8H, m), 7,96(2H, d, J = 6,9Hz), 8,06(1H, d, J = 8,1Hz), 8,14(1H, d, J = 8,7Hz), 8,21(1H, d, J = 7,8Hz), 8,56(1H, s), 10,17(1H, s), 12,29(1H, brs).

MS: 570 (M+H) $^+$ .

## 20 Ejemplo 246 Síntesis de 2-[(4-benzoilamino)bencil]-3-morfolino-N-(2-naftilsulfonil)-3-oxopropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (346 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (503 mg) obtenido en el Ejemplo 240 (4) y morfina (105 µl).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,72-3,00(2H, m), 3,00-3,55(8H, m), 3,96(1H, t, J = 7,2Hz), 7,08(2H, d, J = 8,4Hz), 7,41-7,88 (8H, m), 7,88-8,30(5H, m), 8,57(1H, s), 10,18(1H, s), 12,35(1H, brs).

25 MS: 572(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 247 Síntesis de 2-[(4-benzoilamino)bencil]-3-(4-metilpiperazino)-N-(2-naftilsulfonil)-3-oxopropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (256 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (503 mg) obtenido en el Ejemplo 240 (4) y 1-metilpiperazina (133 µl).

30  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,00-3,90 (14H, m), 7,08(2H, d, J = 7,5Hz), 7,35-8,15(3H, m), 8,32(1H, s), 10,15(1H, s).

MS: 585 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 248 Síntesis de 2-[4-(benzoilamino)bencil]-N-etil-N-(4-fluorofenil)-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (555 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (503 mg) obtenido en el Ejemplo 240 (4) y N-etil-N-(4-fluorofenil)amina (167 mg).

35  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_5$ )  $\delta$  0,88 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,66-3,00(2H, m), 3,20-3,64(3H, m), 6,67-6,89(2H, m), 6,89-7,26(4H, m), 7,38-7,82 (8H, m), 7,82-8,00(2H, m), 8,00-8,30(3H, m), 8,55(1H, s), 10,12(1H, s), 12,03(1H, brs).

MS: 624 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 249 Síntesis de 2-[4-(benzoilamino) bencil]-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

40 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (473 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (503 mg) obtenido en el Ejemplo 240 (4) y N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamina (184 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,60-1,00 (6H, m), 2,60-2,80(1H, m), 2,80-3,00(1H, m), 3,10-3,39(1H, m), 4,45-4,77(1H, m), 6,65-7,00(5H, m), 7,18-7,39(1H, m), 7,39-7,64(5H, m), 7,64-7,85(3H, m), 7,95(2H, d, J = 6,9Hz), 8,00-8,30(3H, m), 8,56(1H, s), 10,15(1H, s), 12,00(18, brs).

MS: 638 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 250 Síntesis de 2-[4-(benzoilamino)bencil]-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-(3-trifluorometilfenil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (439 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (503 mg) obtenido en el Ejemplo 240 (4) y N-isopropil-3-trifluorometilaniolina (244 mg).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,60-1,09 (6H, m), 2,65-3,07(2H, m), 3,09-3,50(1H, m), 4,55-4,82(1H, m), 6,58-6,94(2H, m), 6,98-8,33(17H, m), 8,56(1H, s), 10,15(1H, s), 12,08(1H, brs).

MS: 688 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 251 Síntesis de 2-(4-(benzoilamino)bencil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-(3-piridil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (339 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (503 mg) obtenido en el Ejemplo 240 (4) y N-isopropil-N-(3-piridil)amina (163 mg).

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,69-1,05 (6H, m), 2,60-3,08 (2H, m), 3,20-3,56(1H, m), 4,54-4,83(1H, m), 6,60-6,98(2H, m), 6,98-8,39(16H, m), 8,40-8,80(2H, m), 10,16(1H, s), 12,08(1H, brs).

MS: 621(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 252 Síntesis de 3-morfolino-N-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropanamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 6 (4) y morfolina (204 &L). Este se purificó por cromatografía e columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (304 mg) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,91-3,43 (11H, m), 4,5(J.H, t, J =7,4Hz), 7,35(2H, d, J = 8,7Hz), 7,63-7,84(3H, m), 7,93(2H, d, J = 8,7Hz), 8,00-8,25(3H, m), 8,53(1H, s).

MS: 498 (M+H) $^+$ .

## 20 Ejemplo 253 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-3-morfolino-N-(2-naftilsulfonyl)-3-oxopropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (164 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (198 mg) obtenido en el Ejemplo 252 a temperatura ambiente.

25  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,60-2,89 (2H, m), 2,95-3,55(8H, m), 3,78(1H, t, J = 7,1Hz), 6,39(2H, d, J = 8,3Hz), 6,74(2H, d, J = 8,3Hz), 7,64-7,87(3H, m), 8,07(1H, d, J = 7,7Hz), 8,12(1H, d, J = 7,5Hz), 8,20(1H, d, J = 7,6Hz), 8,59(1H, s).

MS: 468(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 254 Síntesis de 3-(4-metilpiperazino)-N-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (355 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 6 (4) y 1-metilpiperazina (234 ml).

30  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,00-5,00 (6H, m), 2,60(3H, brs), 2,94-s 3,11(4H, m), 3,81 (1H, t, J = 6,9Hz), 7,34(2H, d, J = 5,6Hz), 7,52-7,68(2H, m), 7,75(1H, d, J = 8,4Hz), 7,80-8,00(4H, m), 8,03(1H, d, J = 6,8Hz), 8,29(1H, s).

MS: 511(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 255 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-3-(4-metilpiperazino)-N-(2-naftilsulfonyl)-3-oxopropanamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (168 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (270 mg) obtenido en el Ejemplo 254 a temperatura ambiente.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,00-4,00 (14H, m), 6,37(2H, d, J = 8,2Hz), 6,74(2H, d, J = 8,2Hz), 7,54-7,70(2H, m), 7,77(1H, dd, J = 8,6, 1,4Hz), 7,90-8,10(3H, m), 8,32(1H, s).

MS: 481(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 256 Síntesis de N-(2-hidroxietil)-N-metil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)malonamida

40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (400 mg) obtenido en el Ejemplo 6 (4) y N-metiletanolamina (140 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (322 mg) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,76-2,87(total 3H, cada s), 2,90-3,70(6H, m), 3,90-4,30(1H, m), 7,22-7,40(2H, m), 7,64-7,92(5H, m), 8,00-8,24(3H, m), 8,52(1H, s), 11,90-12,60(1H, m).

MS: 486(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 257 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título s (209 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (270 mg) obtenido en el Ejemplo 256.

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,50-2,82 (5H, m), 3,06-3,59(4H, m), 3,68-4,00(1H, m), 4,38, 4,60(total 1H, cada brs), 6,29-6,40(2H, m), 6,70(2H, d, J = 8,0Hz), 7,64-7-88(3H, m), 8,04-8-30(3H, m), 8,53(1H, m).

MS: 456 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 258 Síntesis de N-difenilmetil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)malonamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (400 mg) obtenido en el Ejemplo 6 (4) y benzhidrilamina (171 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (155 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,09 (2H, d, J = 7,5Hz), 3,69-3,89(1H, m), 5,95(1H, d, J = 7,8Hz), 6,97-7,76(12H, m), 7,65-7-84(3H, m), 7,91(2H, d, J = 8,5Hz), 8,00-8,21(3H, m), 8,54(1H, m), 8,73(1H, d, J = 7,8Hz), 12,32(1H, brs).

MS: 594 (M+H)<sup>+</sup>.

- 15 Ejemplo 259 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N-difenilmetil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (91 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (135 mg) obtenido en el Ejemplo 258 a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,63-2,92 (2H, m), 3,39-3,47 (1H, m), 5,94(1H, d, J = 7,7Hz), 6,36(2H, d, J = 8,3Hz), 6,66-8,18(19H, m), 8,56(1H, d, J = 7,9Hz)

- 20 MS: 564 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 260 Síntesis de N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (400 mg) obtenido en el Ejemplo 6 (4) y solución al 4% de etilainina-metanol (500 µl). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (205 mg) como un polvo blanco.

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91(3H, t, J = 6,9Hz), 2-<sup>86</sup>-3-10(4H, m), 3,54(1H, t, J = 7,7Hz), 7,30(2H, d, J = 8,5Hz), 7,62-7,80(3H, m), 7,81-7,98(3H, m), 8,05(2H, t, J = 7,7Hz), 8,18(1H, d, J = 8,1Hz), 8,52(1H, s), 12,29(1H, brs).

MS: 456 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 261 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (100 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (145 mg) obtenido en el Ejemplo 260 a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,8 9 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,62-3,10(4H, m), 3,34-3,52(1H, m), 6,33(2H, d, J = 8,3Hz), 6,69(2H, d, J = 8,3Hz), 7,60-7,84(4H, m), 8,07(2H, t, J = 9,2Hz), 8,17(1H, d, J = 7,8Hz), 8,51(1H, s).

MS: 426(M+H)<sup>+</sup>.

- 35 Ejemplo 262 Síntesis de N-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)-3-oxo-3-(3-oxospiro[indano-1,4'-piperidin]-1'-il)propanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 6 (4) y 3-oxospiro[indano-1,4'-piperidina] (141 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (90 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,80-4,50(13H, m), 7,09-8,25(14H, m), 8,52(1H, s), 12,47(1H, brs).

- 40 MS: 612 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 263 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N-(2-naftilsulfonyl)-3-oxo-3-(3-oxospiro(indano-1,4'-piperidina)-1'-il)propanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (17 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (72 mg) obtenido en el Ejemplo 262 a temperatura ambiente.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,80-4,4 8 (13H, m), 6,38(1H, d, J 8,2Hz), 6,47(2H, d, J = 8,2Hz), 6,76(1H, d, J = 8,2Hz), 6,82(2H, d, J = 8,2Hz), 7,15-8,20(10H, m), 8,49 (1H, brs).

MS: 582 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 264 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N,N-dipentil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

5 (1) N,N-dipentil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobencil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (400 mg) obtenido en el Ejemplo 6 (4) y diamilamina (147 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (125 mg) como un aceite.

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,60-1,90 (18H, m), 2,70-3,75(7H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,50-8,10(8H, m), 8,64 (1H, s), 10,60 (1H, brs).

(2) 2-(4-aminobencil)-N,N-dipentil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (91 mg) como un polvo verde pálido se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (125 mg).

15  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,60-1,50 (18H, m), 2,35-3,30(6H, m), 3,59-3,72(1H, m), 6,35(2H, d, J =8,2Hz), 6,71(2H, d, J =8,2Hz), 7,65-7,83(3H, m), 8,06(2H, t, J =8,3Hz), 8,16-(1H, d, J = 7,7Hz), 8,52(1H, s).

MS: 538(M+H) $^+$ .

Ejemplo 265 Síntesis de N-etil-2-(4—metoxibencil)-N-fenil-N'-(E)-estirilsulfonyl)malonamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (1,25 g) obtenido en el Ejemplo 206 (2) y N-etilanilina (364 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (610 mg) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,92 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,71-2,96(2H, m), 3,30-3,70(6H, m), 6,68(2H, d, J = 8,4Hz), 6,79(2H, d, J = 8,4Hz), 6,99-7,17(2H, m), 7,30(10, d, J = 15,7Hz), 7,35-7,82(7H, m), 7,70-7,89(2H, m), 11,78(10, brs).

MS: 493 (M+H)  $^+$ .

Ejemplo 266 Síntesis de N-etil-2-(4-metoxibencil)-N'-fenetilsulfonyl-N-fenilmalonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 221, el compuesto del título (72 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (390 mg) obtenido en el Ejemplo 265.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,98 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,65-3,01(4H, m), 3,28-3,82(8H, m), 6,59-6,95(4H, m), 7,09-7,54(10H, m), 11,75(1H, brs).

MS: 495 (M+H) $^+$ .

30 Ejemplo 267 Síntesis de 2-(4-clorobencil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

(1) Ácido 2-(4-clorobencil)-3-((2-naftilsulfonyl)amino]-3-oxopropiónico

Al compuesto (2,10 g) obtenido en el Ejemplo 110 (4) se añadieron 0,5 mol/l ácido clorhídrico (40 ml) y acetato de etilo (80 ml), y la capa orgánica se recolectó por partición y se lavó con solución salina. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,90 g) como un sólido blanco.

35  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,55-3,00 (2H, m), 3,58-3,74(1H, m), 6,88-7,07(4H, m), 7,60-7,87(3H, m), 8,09(2H, d, J = 8,9Hz), 8,20(1H, d, J = 7,7Hz), 8,51(1H, d, J = 1,3Hz), 12,44(1H, brs), 13,00(1H, brs).

(2) 2-(4-clorobencil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (244 mg) y N-etilanilina (71 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (125 mg) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,88 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,67-3,61(5H, m), 6,83(2H, d, J = 8,4Hz), 6,94(2H, d, J = 8,1Hz), 7,11(2H, d, J = 8,1Hz), 7,26-7,50(3H, m), 7,69-7,87(3H, m), 8,08-8,30(3H, m), 8,54(1H, s), 12,11(1H, brs).

MS: 521 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 268 Síntesis de N-etil-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenil-2-(4-piridilmetil)malonamida

(1) Ácido 3-((2-naftilsulfonil)amino]-3-oxo-2-(4-piridil)propiónico

5 Al compuesto (513 mg) obtenido en el Ejemplo 113 (4) se añadieron ácido clorhídrico 1 mol/l (2,5 ml) y agua (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (224 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,80-3,02 (2H, m), 3,60-3,75(1H, m), 7,01(2H, d, J = 5,9Hz), 7,59-7,80(3H, m), 7,96-8,24(5H, m), 8,51(1H, d, J = 1,1Hz).

(2) N-etil-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenil-2-(4-piridilmetil)malonamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (224 mg) y N-etilanilina (71 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (65 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,70-3,98(2H, m), 3,19-3,60(3H, m), 6,85(2H, d, J = 5,7Hz), 6,94(2H, d, J = 7,7Hz), 7,18-7,40(3H, m), 7,59-7,82(3H, m), 8,00-8,40(5H, m), 8,53(1H, s), 12,28 (1H, brs).

MS: 487(M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 269 Síntesis de N-etil-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenil-2-(4-trifluorometoxibencil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (1,18 g) obtenido en el Ejemplo 117 (4) y N-etilanilina (305 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (519 mg) como un polvo blanco.

20 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87(3H, t, J = 7,2Hz), 2,70-3,00(2H, m), 3,25-3,66(3H, m), 6,80-6,98(4H, m), 7,06(2H, d, J = 8,4Hz), 7,19-7,43(3H, m), 7,65-7,84(3H, m), 8,00-8,30(3H, m), 8,59(1H, s), 12,08(1H, brs) .

MS: 571 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 270 Síntesis de N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)-2-(4-trifluorometoxibencil)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (1,22 g) obtenido en el Ejemplo 207 (2) y N-etilanilina (333 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (544 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91(3H, t, J = 7,2Hz), 2,80-3,10(2H, m), 3,26-3,67(3H, m), 6,93-7,61(14H, m), 7,69-7,88(2H, m), 11,76(1H, brs).

MS: 547(M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 271 Síntesis de N-etil-2-(3, 4-dimetoxibencil)-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

30 (1) ácido -(N-etil-N-fenilamino)-2-(3, 4-dimetoxibencil)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (428 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (2,00 g) obtenido en el Ejemplo 119 (1) y N-etilanilina (1,65 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06(3H, t, J = 7,2Hz), 2,97-3,29(2H, m), 3,46-3,84(6H, m), 3,87(3H, s), 6,65-7,50(8H, m).

(2) N-etil-2-(3, 4-dimetoxibencil)-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (9 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (214 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300M; DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,90 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,70-3,00(2H, m), 3,30-3,70(6H, m), 3,71(3H, s), 6,22-6,34(1H, m), 6,66-6,81(2H, m), 6,83-7,10(2H, m), 7,19-7,42(3H, m), 7,63-7,80(3H, m), 8,01-8,27(3H, m), 8,52(1H, s), 11,97(1H, brs).

40 MS: 547(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 272 Síntesis de N-etil-2-(3, 4-dimetoxibencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (69 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (214 mg) obtenido en el Ejemplo 271 (1) y trans-β-estirenosulfonamida (101 mg).

45 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,75-3,10(2H, m), 3,30-3,70(6H, m), 3,73(3H, s), 6,38-6,50(1H, m), 6,77-6,94(2H, m), 6,97-7,15(2H, m), 7,25(1H, d, J = 15,3Hz), 7,30-7,66(7H, m), 7,63-7,80(2H, m), 11,64(1H, brs).

MS: 523(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 273 Síntesis de N-etil-2-(3,4-metilenodioxibencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

(1) 2,2-dimetil-5-(3,4-metilenodioxibencil)-1,3-dioxano-4,6-diona

5 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (1), el compuesto del título (8,34 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando 3, 4-metilenodioxibenzaldehído (8,33 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54(3H, s), 1,74(3H, s), 3,41(2H, d, J = 4,8Hz), 3,71(1H, t, J = 4,8Hz), 5,92(2H, s), 6,68-6,87(3H, m).

(2) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-(3, 4-metilenodioxibencil)-3-oxopropiónico

10 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (1,92 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,00 g) y N-etilanilina (3,48 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) 50,93 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,86(2H, d, J= 7,5Hz), 3,08-3,71(3H, m), 5,98(2H, s), 6,31-6,51(2H, m), 6,54-6,96(3H, m), 7,28-7,45(3H, m), 12,45(1H, brs).

(3) N-etil-2-(3, 4-metilenodioxibencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (563 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (811 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,61-2,89(2H, m), 3,20-3,69(3H, m), 5,80-5,97(2H, m), 6,17-6,34(2H, m), 6,54(1H, d, J = 6,5Hz), 6,96(2H, d, J = 7,2Hz), 7,20-7,47(3H, m), 7,60-7,85(3H, m), 8,09(1H, d, J = 7,8Hz), 8,16(1H, d, J = 8,7Hz), 8,22(1H, d, J = 7,8Hz), 8,53(1H, s), 12,03(1H, brs).

MS: 531 (M+H) +.

20 Ejemplo 274 Síntesis de N-etil-2-(3, 4-metilenodioxibencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (277 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (811 mg) obtenido en el Ejemplo 273 (2) y trans-β-estirenosulfonamida (402 mg).

25 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93(3H, t, J = 7,2Hz), 2,65-2,89(2H, m), 3,30-3,72(3H, m), 5,91(2H, s), 6,29-6,47(2H, m), 6,66(1H, d, J = 8,4Hz), 7,00-7,19(2H, m), 7,27(1H, d, J = 15,6Hz), 7,36-7,81(7H, m), 7,70-7,86(2H, m), 11,72(1H, brs).

MS: 507 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 275 Síntesis de N-etil-2-(4-metoxicarbonilbencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

(1) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-(4-metoxicarbonilbencil)-3-oxopropiónico

30 De la misma manera que en el Ejemplo 13,9 (2), el compuesto del título (1,50 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (2,34 g) obtenido en el Ejemplo 120 (1) y N-etilanilina (3,88 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91(3H, t, J = 7,2Hz), 2,90-3,10(2H, m), 3,20-3,68(3H, m), 3,85(3H, s), 6,35-7,00(2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,20-7,50(3H, m), 7,85(2H, d, J = 8,1Hz).

(2) N-etil-2-(4-metoxicarbonilbencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (542 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (750 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,80-3,09(2H, m), 3,20-3,70(3H, m), 3,82(3H, s), 6,83-7,01(4H, m), 7,20-7,46(3H, m), 7,59-7,31(5H, m), 8,05-8,30(3H, m), 8,52(1H, s), 12,09(1H, brs).

MS: 545 (M+H) +.

Ejemplo 276 Síntesis de 2-(4-carboxibencil)-N-etil-N'-(2 - naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

40 De la misma manera que en el Ejemplo 121, el compuesto del título (193 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 275.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(3H, t, J = 6,9Hz), 2,78-3,07(2H, m), 3,20-3,77(3H, m), 6,83-7,01(4H, m), 7,18-7,47(3H, m), 7,59-7,87(5H, m), 8,03-8,34(3H, m), 8,45(1H, s), 12,12(1H, brs), 12,79(1H, brs).

MS: 531 (M+H) +.

## Ejemplo 277 Síntesis de N-etil-2-(4-metoxicarbonilbencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (237 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (750 mg) obtenido en el Ejemplo 275 (1) y trans-β-estirenosulfonamida (357 mg).

5 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,90-3,15(2H, m), 3,35-3,68(3H, m), 3,82(3H, s), 7,00-7,13(4H, m), 7,29(1H, d, J = 15,3Hz), 7,34-7,60(7H, m), 7,70-7,86(4H, m), 11,80(1H, brs).

MS: 521 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 278 Síntesis de 2-(4-carboxibencil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 121, el compuesto del título (116 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (180 mg) obtenido en el Ejemplo 277.

10 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,81-3,12(2H, m), 3,35-3,69(3H, m), 6,89-7,11(4H, m), 7,28(1H, d, J = 15,3Hz), 7,30-7,62(7H, m), 7,65-7,90(4H, m), 11,79(1H, brs) 12,80(1H, brs).

MS: 507 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 279 Síntesis de N-etil-2-((2-metoxi-5-piridil)metil)-N'-((2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

(1) ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-((2-metoxi-5-piridil)metil)-3-oxopropiónico

15 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (1,46 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (2,12 g) obtenido en el Ejemplo 122 (1) y N-etilanilina (3,87 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,89(2H, d, J = 7,5Hz), 3,20-3,69(3H, m), 3,82(3H, s), 6,71(1H, d, J = 8,4Hz), 6,60-7,04(2H, m), 7,29(1H, dd, J = 6,1, 2,3Hz), 7,30-7,50(3H, m), 7,77(1H, d, J = 2,2Hz).

(2) N-etil-2-[(2-metoxi-5-piridil)metil]-N'-((2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (536 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (728 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,61-2,90(2H, m), 3,30-3,65(3H, m), 3,75(3H, s), 6,49 (1H, d, J = 9,0Hz), 6,90-7,01(2H, m), 7,07-7,15(1H, m), 7,22-7,45(3H, m), 7,61(1H, s), 7,65-7,84(3H, s), 8,04-8,30(3H, m), 8,53(1H, s), 12,04(1H, brs).

25 MS: 518(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 280 Síntesis de N-etil-2-[(2-metoxi-5-piridil)metil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (346 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (728 mg) obtenido en el Ejemplo 279 (1) y trans-β-estirenosulfonamida (375 mg).

30 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92(3H, t, J = 6,9Hz), 2,70-3,05(2H, m), 3,18-3,75(3H, m), 3,76(3H, s), 6,61(1H, d, J = 8,7Hz), 7,00-7,14(2H, m), 7,19-7,31(2H, m), 7,32-7,61(7H, m), 7,65-7,86(3H, m), 11,73(1H, brs).

MS: 494(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 281 Síntesis de 2-[4-(benciloxi)bencil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

(1) 5-[4-(benciloxi)bencil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

35 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (1), el compuesto del título (10,4 g) se obtuvo como un polvo amarillo pálido utilizando 4-benciloxibenzaldehído (11,8 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46(3H, s), 1,72(3H, s), 3,44(2H, d, J = 4,8Hz), 3,72(1H, t, J = 4,5Hz), 5,03(2H, s), 6,89(2H, d, J = 8,7Hz), 7,17-7,49(7H, m).

(2) Ácido 2-(4-(benciloxi)bencil)-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

40 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (354 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (681 mg) y N-etilanilina (969 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,73-2,95(2H, m), 3,10-3,69(3H, m), 5,12(2H, s), 6,35-7,00(6H, m), 7,10-7,50(8H, m).

## (3) 2-(4-(benciloxi)bencil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (167 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (462 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (462 mg).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ ) δ 0,91(3H, t, J = 6,9Hz), 2,60-3,78(5H, m), 5,00 (2H, s), 6,70-6,90(4H, m), 6,90-7,14 (2H, m), 7,18-7,58 (13H, m), 7,65-7,90(2H, m), 11,76(1H, brs).

MS: 569(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 282 Síntesis de 2-[3-(benciloxi)bencil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

## (1) 5-[3-(benciloxi)bencil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

10 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (1), el compuesto del título (371 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando 3-benciloxibenzaldehído (950 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 1,50(3H, s), 1,73(3H, s), 3,47(2H, d, J= 4,9Hz), 3,74(1H, t, J= 4,9Hz), 5,05(2H, s), 6,79-7,00(3H, m), 7,16-7,52(6H, m).

## (2) Ácido 2-[3-(benciloxi)bencil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

15 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (400 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (371 mg) y N-etilanilina (528 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ ) δ 0,92 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,80-2,98(2H, m), 3,20-3,70(3H, m), 5,01(2H, s), 6,43-7,52(14H, m), 12,60(1H, brs).

## (3) 2-[3-(benciloxi)bencil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (57 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (400 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (168 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ ) δ 0,92 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,65-3,70(5H, m), 4,97(2H, s), 6,40-6,90(3H, m), 6,94-7,20(3H, m), 7,20-7,65(13H, m), 7,69-7,90(2H, m), 11,80(1H, brs).

MS: 569 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 283 Síntesis de N-etil-2-(4-metoxi-3-nitrobencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

## 25 (1) 5-(4-metoxi-3-nitrobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

De la misma manera que en el Ejemplo 214 (1), se obtuvo un producto crudo utilizando ácido 4-metoxi-3-nitrobenzoico (3,94 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,08 g) como un sólido amarillo pálido.

30  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ ) δ 1,64 (3H, s), 1,82 (3H, s), 3,27(2H, d, J = 5,3Hz), 3,89(3H, s), 4,81(1H, t, J = 5,4Hz), 7,2B(1H, d, J = 8,6Hz), 7,59(1H, dd, J = 8,8, 1,6Hz), 7,83(1H, d, J = 1,2Hz).

## (2) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-(4-metoxi-3-nitrobencil)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (310 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,08 g) y N-etilanilina (1,69 g).

35  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ ) δ 0,91(3H, t, J = 7,0Hz), 2,96(2H, d, J = 7,5Hz), 3,20-3,70(3H, m), 3,91(3H, s), 6,25-7,10(2H, m), 7,20-7,40(5H, m), 7,46(1H, s), 12,70(1H, brs).

## (3) N-etil-2-(4-metoxi-3-nitrobencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (22 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (310 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (141 mg).

40  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ ) δ 0,91(3H, t, J = 7,2Hz), 2,78-3,16(2H, m), 3,25-3,70(3H, m), 3,84(3H, s), 6,94-7,05(2H, m), 7,17(1H, d, J = 8,7Hz), 7,20-7,84(10H, m), 7,86-7,92(2H, m), 11,74(1H, brs).

MS: 538 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 284 Síntesis de N-etil-2-(4-metoxi-3-nitrobencil)-N-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (210 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (294 mg) obtenido en el Ejemplo 283 (2).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86(3H, t, J = 7,2Hz), 2,70-3,07(2H, m), 3,23-3,64(3H, m), 3,83(3H, s), 6,87(2H, d, J = 7,5Hz), 6,99-7,18(2H, m), 7,18-7,46(4H, m), 7,60-7,85(3H, m), 8,00-8,29(3H, m), 8,55(1H, s), 12,02(1H, brs).

MS: 562(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 285 Síntesis de 2-(3-amino-4-metoxibencil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (132 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (156 mg) obtenido en el Ejemplo 284 a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89(3H, t, J = 7,1Hz), 2,50-2,90(2H, m), 3,25-3,75(3H, m), 3,65(3H, s), 5,91(1H, d, J = 7,7Hz), 6,17(1H, d, J = 1,0Hz), 6,43(1H, d, J = 8,2Hz), 6,88-7,01(2H, m), 7,22-7,46(3H, m), 7,61-7,87(3H, m), 8,02-8,24(3H, m), 8,53(1H, s).

- 10 MS: 532(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 286 Síntesis de N-etil-2-(3-metoxi-4-nitrobencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

(1) 5-(3-metoxi-4-nitrobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

De la misma manera que en el Ejemplo 214 (1), el compuesto del título (3,49 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (3,94 g).

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67 (3H, s), 1,84(3H, s), 3,34(2H, d, J = 5,5Hz), 3,90(3H, s), 4,84(1H, t, J = 5,6Hz), 7,03(1H, d, J = 8,3Hz), 7,32(1H, s), 7,80(1H, d, J = 8,3Hz).

(2) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-(3-metoxi-4-nitrobencil)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (962 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,08 g) y N-etilanilina (1,69 g).

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91(3H, t, J = 7,1Hz), 2,89-3,09(2H, m), 3,09-3,74(3H, m), 3,76(3H, s), 6,74(2H, brs), 6,73(1H, dd, J = 8,3, 1,3Hz), 6,95(1H, d, J = 0,9Hz), 7,20-7,43(3H, m), 7,79(1H, d, J = 8,2Hz), 12,80(1H, brs).

(3) N-etil-2-(3-metoxi-4-nitrobencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (200 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (310 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (141 mg).

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,79-3,20(2H, m), 3,26-3,70(3H, m), 3,79(3H, s), 6,70(1H, d, J = 8,3Hz), 6,87(1H, s), 6,90-7,88(13H, m), 11,80(1H, brs).

MS: 538(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 287 Síntesis de N-etil-2-(3-metoxi-4-nitrobencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (318 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (294 mg) obtenido en el Ejemplo 286 (2).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88(3H, t, J = 7,1Hz), 2,80-3,09(2H, m), 3,26-3,69(3H, m), 3,70(3H, s), 6,54(1H, d, J = 8,3Hz), 6,75(1H, s), 6,89-7,00(2H, m), 7,20-1,50(3H, m), 7,58(1H, d, J = 8,3Hz), 7,65-7,83(3H, m), 8,02-8,29(3H, m), 8,55(1H, s), 11,10(1H, brs)

MS: 562(M+H)<sup>+</sup>.

- 35 Ejemplo 288 Síntesis de 2-(4-amino-3-metoxibencil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (204 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (240 mg) obtenido en el Ejemplo 287 a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,60-2,80(2H, m), 3,24-3,67(3H, m), 3,53(3H, s), 6,05-6,20(2H, m), 6,35 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,90-7,05(2H, m), 7,20-7,40(3H, m), 7,62-7,80(3H, m), 8,03-8,26(3H, m), 8,55(1H, s).

- 40 MS: 532 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 289 Síntesis de N-etil-2-(3-metoxi-2-nitrobencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

(1) 5-(3-metoxi-2-nitrobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

De la misma manera que en el Ejemplo 214 (1), el compuesto del título (864 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando ácido 3-metoxi-2-nitrobenzoico(3,94 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,68 (3H, s), 1,84(3H, s), 3,18(2H, d, J = 5,5Hz), 3,87(3H, s), 4,77(1H, t, J = 5,5Hz), 7,07(1H, d, J = 7,9Hz), 7,18(1H, d, J = 8,4Hz), 7,48(1H, t, J = 8,1Hz).

(2) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-(3-metoxi-2-nitrobencil)-3-oxopropiónico

5 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (714 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (864 mg) y N-etilanilina (1,36 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,66-2,80(1H, m), 2,90-3,05(1H, m), 3,25-3,70(3H, m), 3,90(3H, s), 6,15-7,60(8H, m), 12,95(1H, brs).

(3) N-etil-2-(3-metoxi-2-nitrobencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (285 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (714 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (392 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92(3H, t, J = 7,1Hz), 2,70-3,10(2H, m), 3,35-3,70(3H, m), 3,82(3H, s), 6,60(1H, d, J = 7,8Hz), 6,99-7,20(3H, m), 7,22-7,60(9H, m), 7,68-7,89(2H, m), 11,75(1H, brs).

MS: 538 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 290 Síntesis de N-etil-2-(4-metil-3-nitrobencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

15 (1) 2-(4-metil-3-nitrofenil)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del título (16,5 g) se obtuvo como un aceite utilizando cloruro de 4-metil-3-nitrobencilo (8,06 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (9H, t, J = 7,2Hz), 2,56(3H, s), 3,53(2H, s), 7,22(1H, d, J = 8,0Hz), 7,47(1H, dd, J = 8,0, 1,6Hz), 7,92(1H, d, J = 1,6Hz).

20 (2) (4-metil-3-nitrobencil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (12,2 g) se obtuvo como un sólido amarillo utilizando el compuesto mencionado más arriba (16,5 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25(3H, t, J = 7,2Hz), 2,57(3H, s), 3,23-3,33(2H, m), 3,70(1H, t, J = 7,6Hz), 4,15-4,23(2H, m), 7-27(1H, d, J = 8,0Hz), 7,37(1H, dd, J = 8,0, 1,6Hz), 7,85(1H, d, J = 1,6Hz).

25 (3) 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-(4-metil-3-nitrobencil)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (1,84 g) se obtuvo como un sólido amarillo utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,02 g) y N-etilanilina (1,00 ml).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,12(3H, t, J = 7,2Hz), 2,50(3H, s), 3,00-3,09(2H, m), 3,43-3,65(3H, m), 4,00(2H, q, J = 7,2Hz), 6,76(2H, brs), 7,26-7,28(1H, m), 7,31-7,46(4H, m), 7,60(1H, d, J = 1,2Hz).

30 (4) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-(4-metil-3-nitrobencil)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,54 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,84 g).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,90 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,50(3H, s), 3,02(2H, d, J = 7,6Hz), 3,32-3,39(1H, m), 3,43-3,64(2H, m), 6,72(2H, brs), 7,26(1H, dd, J = 7,6, 1,6Hz), 7,35(3H, brs), 7,40(1H, d, J = 7,6Hz), 7,58(1H, d, J = 1,6Hz), 12,70(1H, brs).

(5) N-etil-2-(4-metil-3-nitrobencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (296 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (420 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (216 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,82-0,96 (3H, m), 2,42(3H, s), 2,86-2,99(1H, m), 3,05-3,16(1H, m), 3,43-3,64(3H, m), 7,03-7,05(2H, m), 7,24-7,60(11H, m), 7,78-7,80(2H, m), 11,75(1H, brs).

Ejemplo 291 Síntesis de 2-(3-amino-4-metilbencil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 137 (4), el compuesto del título (130 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido utilizando el compuesto (204 mg) obtenido en el Ejemplo 290 a temperatura ambiente.

45 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89-0,98(3H, m), 1,96(3H, s), 2,70-2,87(2H, m), 3,40-3,53(2H, m), 3,60-3,70(1H, m), 6,01(1H, d, J = 7,2Hz), 6,26(1H, s), 6,69(1H, d, J = 7,2Hz), 7,09-7,11(2H, m), 7,29(1H, d, J = 15,6Hz), 7,36-7,50(6H,

m), 7,55(1H, d, J = 15,6Hz), 7,77-7,78(2H, m).

MS: 492 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 292 Síntesis de 2-(3-benzoilamino-4-metilbencil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

5 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (71 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (75 mg) obtenido en el Ejemplo 291.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87-0,95(3H, m), 2,49(3H, s), 2,80-2,91(1H, m), 2,96-3,07(1H, m), 3,40-3,70(3H, m), 6,76(1H, d, J = 7,9Hz), 6,95(1H, s), 7,04-7,10(3H, m), 7,29-7,60(10H, m), 7,73-7,82(3H, m), 7,98(2H, d, J = 7,2Hz), 9,79(1H, s), 11,80(1H, brs).

MS: 596(M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 293 Síntesis de N-etil-2-(4-metil-3-nitrobencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (962 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (1,12 g) obtenido en el Ejemplo 290 (4).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,81-0,90(3H, m), 2,40(3H, s), 2,85(1H, dd, J = 13,6, 5,6Hz), 2,99(1H, dd, J = 13,6, 8,8Hz), 3,39-3,57(3H, m), 6,89(2H, d, J = 7,6Hz), 7,08-7,15(2H, m), 7,20-7,41(3H, m), 7,52(1H, s), 7,65-7,84(3H, m), 8,11(1H, d, J = 8,0Hz), 8,17(1H, d, J = 8,8Hz), 8,24(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s), 12,07(1H, brs).

MS: 546(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 294 Síntesis de 2-(3-amino-4-metilbencil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (620 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (670 mg) obtenido en el Ejemplo 293 a temperatura ambiente.

20 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,8 0-0,95 (3H, m), 1,94 (3H, s), 2,64-2,74(2H, m), 3,36-3,49(2H, m), 3,49-3,63(1H, m), 5,87(1H, d, J = 7,6Hz), 6,15(1H, s), 6,58(1H, d, J = 7,6Hz), 6,90-6,99(2H, m), 7,25-7,39(3H, m), 7,76-7,80(3H, m), 8,10(1H, d, J = 8,0Hz), 8,16(1H, d, J = 9,8Hz), 8,22(1H, d, J = 8,0Hz), 8,54(1H, s).

MS: 516(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 295 Síntesis de 2-(3-benzoilamino-4-metilbencil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (148 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (146 mg) obtenido en el Ejemplo 294.

30 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,15 (3H, s), 2,70-2,81(1H, m), 2,86-2,96(1H, m), 3,37-3,61(3H, m), 6,66(1H, d, J = 7,3Hz), 6,89-6,98(4H, m), 7,18-7,40(3H, m), 7,49-7,62(3H, m), 7,70-7,82(3H, m), 7,97-7,99(2H, m), 8,09(1H, d, J = 8,0Hz), 8,18(1H, d, J = 8,8Hz), 8,24(1H, d, J = 8,0Hz), 8,56(1H, s), 9,78(1H, s), 12,10(1H, brs).

MS: 620 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 296 Síntesis de N-etil-2-(4-fluorobencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

(1) 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-(4-fluorobencil)-3-oxopropionato de etilo

35 El compuesto (884 mg) obtenido en el Ejemplo 118 (2) y N-etilnilina (1,57 g) se sometieron de la misma manera que en el Ejemplo 1 (4) para dar la mezcla de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (150 ml) y solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio (120 ml) para extraer la mezcla, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con 0,5 mol/l ácido clorhídrico, agua y solución salina saturada. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (940 mg) como un aceite.

40 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,03(3H, t, J = 7,2Hz), 1,25(3H, t, J = 7,5Hz), 2,93-3,09(1H, m), 3,13-3,28(1H, m), 3,32-3,46(1H, m), 3,66(2H, q, J = 7,2Hz), 4,14(2H, q, J = 6,9Hz), 6,80-7,09(4H, m), 7,09-7,50(5H, m).

(2) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-(4-fluorobencil)-3-oxopropionico

De la misma manera que en el Ejemplo 111 (4), el compuesto del título (837 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (940 mg).

45 <sup>1</sup>H-RMN(300Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06(3H, t, J = 7,2Hz), 2,90-3,04(1H, m), 3,04-3,20(1H, m), 3,35-3,48(1H, m), 3,52-3,79(2H, m), 6,80-7,50(9H, m).

## (3) N-etil-2-(4-fluorabencil)-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (274 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (418 mg).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,87 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,65-2,94(2H, m), 3,20-3,66(3H, m), 6,71-6,97(6H, m), 7,38-7,40(3H, m), 7,63-7,82(3H, m), 8,00-8,29(3H, m), 8,54 (1H, s), 12,08(1H, brs).

MS: 505 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 297 Síntesis de N-etil-2-(4-fluorabencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (98 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (418 mg) obtenido en el Ejemplo 296 (2) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (224 mg).

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,91 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,79-3,09(2H, m), 3,38-3,70(3H, m), 6,85-7,10(6H, m), 7,29(1H, d, J = 15,3Hz), 7,34-7,60(7H, m), 7,70-7,89(2H, m), 11,76(1H, brs).

MS: 481 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 298 Síntesis de N-etil-2-[3-(4-fluorofenoxi)bencil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

## (1) 2-[3-(4-fluorofenoxi)fenil]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

15 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del título (1,56 g) se obtuvo como un aceite utilizando bromuro de 3-(4-fluorofenoxi)bencilo (1,01 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20 (9H, t, J = 7,2Hz), 3,48(2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,2Hz), 6,80-6,88(2H, m), 7,91-7,02(5H, m), 7,14-7,21(1H, m).

## (2) 3-(4-fluorofenoxi)bencil]malonato de monoetilo

20 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (1,19 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,55 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22 (3H, t, J = 7,2Hz), 3,23(2H, dd, J = 7,6, 4,4Hz), 3,67(1H, t, J = 7,6Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,2Hz), 6,82-6,84(2H, m), 6,92-6,97(3H, m), 7,01-7,05(2H, m), 7,22-7,26(1H, m).

## (3) 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[3-(4-fluorofenoxi)bencil]-3-oxopropionato de etilo

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (1,07 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,19 g) y N-etilnilina (550  $\mu\text{l}$ ).

$^1\text{H-NMR}$ (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,05(3H, t, J = 7,2Hz), 1,24(3H, t, J = 7,2Hz), 3,03(1H, dd, J = 13,2, 5,1Hz), 3,20(1H, dd, J = 13,2, 9,6Hz), 3,42(1H, dd, J = 9,6, 5,1Hz), 3,67(2H, q, J = 7,2Hz), 4,13(2H, q, J = 7,2Hz), 6,60-6,68(2H, m), 6,77-7,05(8H, .m), 7,18-7,30(3H, m).

## 30 (4) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[3-(4-fluorofenoxi)bencil]-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,00g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,07 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,92(3H, t, J = 7,2Hz), 2,91-2,94(2H, m), 3,26-3,31(1H, m), 3,41-3,68(2H, m), 6,50-7,10(6H, m), 7,10-7,44(6H, m), 12,60(1H, brs).

## 35 (5) N-etil-2-[3-(4-fluorofenoxi)bencil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (260 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,00 g) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (450 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,88-0,95(3H, m), 2,84-2,92(1H, m), 2,98-3,06(1H, m), 3,45-3,54(2H, m), 3,54-3,65(1H, m), 6,59(1H, s), 6,74-6,82(2H, m), 6,98-7,03(4H, m), 7,12-7,60(11H, m), 7,76-7,82(2H, m), 11,74(1H, brs).

40 MS: 573 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 299 Síntesis de N-etil-2-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)bencil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

## (1) 2-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 144 (1), el compuesto del título (1,13 g) se obtuvo como un aceite utilizando alcohol 3-(1H-imidazol-1-ilmetil)bencilico (1,05 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,10 (9H, t, J =7,2Hz), 3,37(2H, s), 4,09(6H, q, J = 7,2Hz), 5,14(2H, s), 6,90(1H, s), 7,06(1H, s), 7,10-7,17(3H, m), 7,22-7,28(1H, m), 7,70(1H, s).

(2) 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)encil]-3-oxopropionato de etilo

- 5 El compuesto mencionado más arriba (1,10 g) se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 117 (2). De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando este y N-etilanilina (360 µl). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (655 mg) como un aceite.

10 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,02(3H, t, J = 7,2Hz), 1,25(3H, t, J =7,2Hz), 3,00-3,10(1H, m), 3,16-3,28(1H, m), 3,37-3,45(1H, m), 3,53-3,72(3H, m), 4,14(2H, q, J =7,2Hz), 5,04(2H, s), 6,58 (2H, m), 6,88-6,92(2H, m), 7,02-7,04(2H, m), 7,08(1H, s), 7,18-7,35(4H, m), 7,51(1H, s).

(3) N-etil-2-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)encil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

El compuesto mencionado más arriba (655 g) se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3). De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (440 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando este y trans-β-estirenosulfonamida (300 mg).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,82-0,93 (3H, m), 2,90(1H, dd, J = 13,2, 5,6Hz), 3,00(1H, dd, J = 13,2, 8,0Hz), 3-40-3-64(3H, m), 5,33(2H, s), 6,91-7,07(4H, m), 7,17-7,81(14H, m), 9,19(1H, s), 11,83(1H, brs).

MS: 543(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 300 Síntesis de N-etil-2-{3-[(2-metil-1H-benzimidazolil-1-il)metil]encil}-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

20 (1) 3-((2-metil-1H-benzimidazolil-1-il)metil)benzoato de metilo

A una solución de 2-metil-1H-benzimidazolilo (2,25 g) en THF (100 ml) se añadió hidróxido de sodio al 60% (750 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió 3-(bromometil)benzoato de metilo (3,90 g) a la mezcla de la reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,97 g) como un sólido marrón pálido.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,50 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,58(2H, s), 7,15-7,18(2H, m), 7,36(1H, d, J = 7,6Hz), 7,45-7,57(3H, m), 7,74 (1H, s), 7,87(1H, d, J = 8,0Hz).

(2) Alcohol 3-((2-metil-1H-benzimidazolil-1-il)metil)encilico

30 A una solución del compuesto mencionado más arriba (3,97 g) en THF (50 ml) se añadió en pequeñas cantidades hidruro de aluminio litio (540 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante 20 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,62 g) como un sólido amarillo pálido.

35 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,51 (3H, s), 4,43(2H, d, J = 5,7Hz), 5,16(1H, t, J = 5,7Hz), 5,45(2H, s), 6,95-7,00(1H, m), 7,12-7,30(5H, m), 7,44-7,56(2H, m).

(3) Cloruro de 3-((2-metil-1H-benzimidazolil-1-il)metil)encilo

40 A una solución del compuesto mencionado más arriba (2,61 g) en cloroformo (50 ml) se añadió cloruro de tionilo (4,0 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 horas. Se añadieron agua con hielo (200 ml), carbonato hidrógeno de sodio saturado (100 ml) y cloroformo (100 ml) para extraer la mezcla de la reacción. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se trató con carbón activado, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,92 g) como un sólido marrón pálido.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,52 (3H, s), 4,72(2H, s), 5,49(2H, s), 7,00-7,17(3H, m), 7,25(1H, s), 7,27-7,35(2H, m), 7,45-7,57(2H, m).

45 (4) 2-(3-((2-metil-1H-benzimidazolil-1-il)metil)encil)fenil)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,65 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2,68 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) 1,15 (9H, t, J v 7,1Hz), 2,56(3H, s), 4,08(6H, q, J = 7,1Hz), 5,27(2H, s), 6,90-7,00(2H, m),

7,08-7,33(5H, m), 7,65-7,76(1H, m).

(5) 3-[(2-metil-1H-benzimidazolil-1-il)metil]bencil]malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,65 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (800 mg) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 60,99-1,06 (3H, m), 2,85(3H, s), 2,97-3,09(2H, m), 3,67-3,71(1H, m), 3,92-4,00(2H, m), 5,67(2H, s), 7,16-7,31(4H, m), 7,49-7,56(2H, m), 7,78-7,82(2H, m).

(6) 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-{3-E(2-metil-1H-benzimidazolil-1-il)metil]bencil}-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (800 mg) y N-etilanilina (300 µl). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (600 mg) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,08 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,50(3H, s), 2,84-2,96(2H, m), 3,35-3,47(3H, m) r 3,94(2H, q, J = 7,2Hz), 5,39(2H, s), 6,62(2H, brs), 6-84(1H, s), 6,90(1H, d, J = 8,0Hz), 7,02(1H, d, J = 7,9Hz), 7,13-7,31(6H, m), 7,41-7,44(1H, m), 7,53-7,55(1H, m).

(7) ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-(3-[(2-metil-1H-benzimidazolil-1-il)metil]bencil)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (430 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (655 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,51(3H, s), 2,80-2,97(2H, m), 3,23-3,45(3H, m), 5,39(2H, s), 6,60(2H, brs), 6,86-6,90(2H, m), 7,01(1H, d, J = 7,5Hz), 7,13-7,36(6H, m), 7,43-7,57(2R, m), 12,61(1H, brs).

(8) N-etil-2-(3-[(2-metil-1H-benzimidazolil-1-il)metil]bencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo I (2), el compuesto del título (182 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (427 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (177 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,80-0,90 (3H, m), 2,83(3H, s), 2,83-3,01(2H, m), 3,37-3,59(3H, m), 5,60(2H, s), 6,88-6,98(4H, m), 7,11(1H, d, J = 7,6Hz), 7,19(1H, t, J = 7,6Hz), 7,27-7,40(4H, m), 7,46-7,58(6H, m), 7,73-7,83(4H, m), 11,80(1H, brs).

MS: 607(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 301 Síntesis de N-etil-2-(4-nitrofenetil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (524 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (690 mg) obtenido en el Ejemplo 217 (2) y N-etilanilina (230 µl).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,97 (3H, t, J = 6,8Hz), 1,80-2,08(2H, m), 2,53-2,57(2H, m), 3,14(1H, t, J = 7,2Hz), 3,49-3,71(2H, m), 7,14-7,16(2H, m), 7,27(2H, d, J = 8,8Hz), 7,34-7,38(4H, m), 7,48-7,49(3H, m), 7,58(1H, d, J = 15,6Hz), 7,80-7,82(2H, m), 8,10(2H, d, J = 8,8Hz), 11,72(1H, brs).

MS: 522(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 302 Síntesis de 2-(4-aminofenetil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 137 (4), el compuesto del título (29 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (257 mg) obtenido en el Ejemplo 301 a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DM50-d<sub>6</sub>) δ 0,97 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,67-1,94(2H, m), 2,15-2,27(2H, m), 3,09-3,18(1H, m), 3,52-3,67(2H, m), 6,43(2H, d, J = 8,0Hz), 6,63(2H, d, J = 8,0Hz), 7,12-7,14(2H, m), 7,30-7,36(4H, m), 7,48-7,49(3H, m), 7,55(1H, d, J = 15,6Hz), 7,78-7,80(2H, m).

MS: 492 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 303 Síntesis de 2-(4-aminofenetil)-N-etil-N'-fenilsulfonil-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 221, se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (240 mg) obtenido en el Ejemplo 301. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (86 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,01 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,76-1,82(2H, m), 2,07-2,26(2H, m), 2,85-3,08(2H, m), 3,24(1H, t, J = 6,8Hz), 3,47-3,80(4H, m), 6,43(2H, d, J = 8,0Hz), 6,59(2H, d, J = 8,0Hz), 7,20-7,42(10H, m).

MS: 494 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 304 Síntesis de N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrofenil)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (710 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (850 mg) obtenido en el Ejemplo 144 (4) y N-etilnilina (290 µl).

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88-0,98 (3H, m), 1,72-1,98(2H, m), 2,35-2,48(2H, m), 3,11(1H, t, J = 6,8Hz), 3,43-3,67(2H, m), 7,69-7,08(2H, m), 7,14(2H, d, J = 8,8Hz), 7,18-7,38(3H, m), 7,70-,7,85(3H, m), 8,00(2H, d, J =8,8Hz), 8,06-8,11(1H, m), 8,20(1H, d, J = 8,8Hz), 8,26(10, d, J = 8,0Hz), 8,59(1H, s), 12,03(1H, brs).

MS: 546 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 305 Síntesis de 2-(4-aminofenil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (600 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (650 mg) obtenido en el Ejemplo 304 a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,60-1,85(2H, m), 2,09(2H, t, J = 7,6Hz), 3,11(1H, t, J = 6,8Hz), 3,45-3,63(2H, m), 6,41(2H, d, J = 8,4Hz), 6,51(2H, d, J = 8,4Hz), 6,99(2H, d, J = 7,6Hz), 7,18-7,35(3H, m), 7,70-7,83(3H, m), 8,09(1H, d, J = 8,0Hz), 8,19(1H, d, J = 8,8Hz), 8,24(1H, d, J =8,0Hz), 8,56(1H, s).

- 15 MS: 516(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 306 Síntesis de N-etil-N-fenil-2-(2-propinil)-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (1,04 g) obtenido en el Ejemplo 215 (2) y N-etilnilina (430 µl). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (95 mg) como un polvo blanco.

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,17 (3H, brs), 2,04(1H, s), 2,63-2,64(1H, m), 2,65-2,71(1H, m), 3,35-3,39(1H, m), 3,74-3,84(2H, m), 7,02(1H, d, J = 15,2Hz), 7,15-7,17 (2H, m), 7,39-7,47(7H, m), 7,51-7,53(2H, m), 7,71(1E, d, J = 15,2Hz).

MS: 411(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 307 Síntesis de N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenil-2-(2-propinil)malonamida

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (4,00 g) obtenido en el Ejemplo 152 (4) y N-etilnilina (1,53 ml). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (98 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10 (3H, brs), 1,18-1,20(1H, m), 1,88 (1H, s), 2,49-2,62(1H, m), 2,63-2,88(1H, m), 3,67-3,85(2H, m), 6,67-7,19(2H, m), 7,35-7,42(3H, m), 7,60-7,69(2H, m), 7,90-8,01(4H, m), 8,66(1H, s).

MS: 435(M+H)<sup>+</sup>.

- 30 Ejemplo 308 Síntesis de N-etil-2-(4-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

(1) 2-(4-fluorobencil)-3-oxo-3-(((E)-estirilsulfonyl)amino)propionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del título (3,72 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (10,0 g) obtenido en el Ejemplo 118 (2) y trans-β-estirenosulfonamida (7,06 g).

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,07 (3H, t, J = 6,9Hz), 3,04(2H, d, J = 8,3Hz), 3,75(1H, t, J 7,6Hz), 4,05(2H, q, J = 6,8Hz), 6,80-7,80(11H, m), 12,20(1H, brs).

(2) Ácido 2-(4-fluorobencil)-3-oxo-3-(((E)-estirilsulfonyl)amino)propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (2,58 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,72 g).

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,91-3,11 (2H, m), 3,58-3,72(1H, m), 6,85-7,80(11H, m), 12,10(1H, brs), 12,50 (1H, brs).

(3) N-etil-2-(4-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (358 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (755 mg) y N-etil-4-fluoroanilina (334 mg).

- 45 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,78-3,08(2H, m), 3,11-3,67(3H, m), 6,80-7,38(9H, m), 7,38-7,61(4H, m), 7,64-1,89(2H, m), 11,70(1H, brs).

MS: 499(M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 309 Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (432 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (755 mg) obtenido en el Ejemplo 308 (2) y 4-fluoro-N-isopropilaniolina (368 mg).

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,69-1,00(6H, m), 2,76-2,93(1H, m), 2,93-3,10(1H, m), 3,12-3,45(1H, m), 4,52-4,80(1H, m), 6,60-7,19(7H, m), 7,19-7,40(2H, m), 7,40-7,63(4H, m), 7,69-7,89(2H, m), 11,67(1H, brs).

MS: 513 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 310 Síntesis de 2-(3-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 5-(3-fluorobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (1), el compuesto del título (9,96 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando 3-fluorobenzaldehído (8,60 g).

H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58 (3H, s), 1,76(3H, s), 3,48(2H, d, J = 4,9Hz), 3,73-3,76(1H, m), 6,91-6,96(1H, m), 7,01-7,11(2H, m), 7,23-7,28(1H, m).

(2) Ácido 3-[N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino]-2-(3-fluorobencil)-3-oxopropiónico

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (740 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,31 g) y 4-fluoro-N-isopropilaniolina (1,68 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,70-0,88(6H, m), 2,90-3,01(2H, m), 3,16-3,18(1H, m), 4,73-4,79(1H, m), 5,95-5,99(1H, m), 6,81-6,87(2H, m), 7,03-7,10(2H, m), 7,13-7,20(1H, m), 7,29-7,35(2H, m), 12,63(1H, brs).

(3) 2-(3-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (95 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (260 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (140 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,90 (6H, brs), 2,95-2,97(1H, m), 3,13-3,21(2H, m), 4,88-4,99 (1H, m), 5,69-5,73(1H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,81-7,19(5H, m), 7,22-7,26(2H, m), 7,34-7,56(6H, m), 7,71(1H, d, J = 15,0Hz).

MS: 513 (M+H)<sup>+</sup>.

- 25 Ejemplo 311 Síntesis de 2-(3-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (200 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (480 mg) obtenido en el Ejemplo 310 (2).

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89(6H, brs), 2,75-2,78(1H, m), 3,00-3,10(2H, m), 4,87-4,90(1H, m), 5,69-5,73(1H, m), 6,61-6,69(3H, m), 6,77-6,82(1H, m), 6,87-6,94(2H, m), 7,11-7,25(1H, m), 7,62-7,69(2H, m), 7,91-8,02(4H, m), 8,66(1H, s), 10,34(1H, s).

MS: 537 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 312 Síntesis de 2-(4-cianobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) Ácido 2-(4-cianobencil)-3-oxo-3-(((E)-estirilsulfonil)amino]propiónico

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto (1,57 g) obtenido en el Ejemplo 111 (2) y trans-β-estirenosulfonamida (1,25 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (2,30 g) como un polvo blanco.

(2) 2-(4-cianobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (395 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,30 g) y 4-fluoro-N-isopropilaniolina (920 mg).

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,96 (6H, m), 3,15-3,25(2H, m), 4,87-4,94(1H, m), 5,98-6,02 (1H, m), 6,89-7,13 (6H, m), 7,26-7,53(8H, m), 7,72(1H, d, J = 15,5Hz), 10,16(1H, brs).

MS: 520 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 313 Síntesis de 2-(4-cianobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) Ácido 2-(4-cianobencil)-3-oxo-3-((2-naftilsulfonyl)amino)propiónico

5 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto (1,57 g) obtenido en el Ejemplo 111 (2). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (2,51 g) como un polvo blanco.

(2) 2-(4-cianobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (969 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,51 g) y 4-fluoro-N-isopropilaniolina (940 mg).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96 (6H, brs), 2,82-2,86(1H, m), 3,02-3,14(2H, m), 4,84-4,91(1H, m), 6,04-6,08 (1H, m), 6,69-6,73(1H, m), 6,87-6,95(3H, m), 7,31-7,33(2H, m), 7,62-7,68(2H, m), 7,69-8,02(5H, m), 8,49(1H, s), 12,03(1H, brs).

MS: 544 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 314 Síntesis de 2-(3-cianobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

(1) (3-cianobencil)malonato de monoetilo

15 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando bromuro de 3-cianobencilo (4,22 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 117 (2) para dar el compuesto del título (6,32 g) como un aceite.

(2) Ácido 2-(3-cianobencil)-3-oxo-3-(((E)-estirilsulfonyl)amino)propiónico

20 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,16 g) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (2,47 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (4,04 g) como un polvo blanco.

(3) 2-(3-cianobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (668 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,04 g) y 4-fluoro-N-isopropilaniolina (1,61 g).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96 (6H, brs), 2,99-3,03(1H, m), 3,15-3,25(2H, m), 4,87-4,93(1H, m), 5,82-5,85(1H, m), 6,89-6,96(2H, m), 7,01-7,10(2H, m), 7,30-7,37(3H, m), 7,39-7,43(3H, m), 1,46-7,58(3H, m), 7,73(1H, d, J = 15,6Hz), 10,14(1H, brs).

MS: 520 (M+H)\*.

Ejemplo 315 Síntesis de 2-(3-cianobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

30 (1) Ácido 2-(3-cianobencil)-3-oxo-3-[(2-naftilsulfonyl) amino]propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto (3,16 g) obtenido en el Ejemplo 314 (1). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (3,96 g) como un polvo blanco.

(2) 2-(3-cianobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (2,05 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,96 g) y 4-fluoro-N-isopropilaniolina (1,49 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,97 (6H, brs), 2,85-2,97(1H, m), 3,03-3,14(2H, m), 4,84-4,91(1H, m), 5,90-5,86(1H, m), 6,65-6,69(1H, m), 6,86-6,94(2H, m), 7,10-7,12(1H, m), 7,21-7,24(1H, m), 7,44-7,50(2H, m), 7,62-7,69(3H, m), 7,71-8,07(4H, m), 8,70(1H, s).

40 MS: 544(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 316 Síntesis de 2-(4-clorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (358 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (4,18 mg) obtenido en el Ejemplo 267 (1) y 4-fluoro-N-isopropilaniolina (184 mg).

45  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,62-0,98(6H, m), 2,60-2,82(1H, m), 2,82-3,13(1H, m), 3,15-3,45(1H, m), 4,49-4,78(1H, m), 6,60-7,00(5H, m), 7,00-7,19(2H, m), 7,19-7,40(1H, m), 7,60-7,85(3H, m), 7,97-8,35(3H, m), 8,54(1H, s),

11,9B(1H, brs).

MS: 553(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 317 Síntesis de hidrocioruro de 2-(4-clorobencil)-N-isopropil-N'-(2-naftil sulfonil)-N-(3-piridil)malonamida

5 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto (418 mg) obtenido en el Ejemplo 267 (1) y 3-(isopropilamino)piridina (163 mg). Este se disolvió en etanol, se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l, y la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (74 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,60-1,08(6H, m), 2,39-3,10(2H, m), 3,20-3,53(1H, m), 4,48-4,79(1H, m), 6,60-7,20(4H, m), 7,25-7,90(5H, m), 7,95-8,30(3H, m), 8,30-8,60(2H, m), 8,68-8,91(1H, m), 12,00(1H, brs).

10 MS: 536(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 318 Síntesis de 2-(3-clorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) (3-clorobencil)malonato de monoetilo

15 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando bromuro de 3-clorobencilo (3,46 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 117 (2) para dar el compuesto del título (5,72 g) como un aceite.

(2) Ácido 2-(3-clorobencil)-3-oxo-3-(((E)-estirilsulfonil) amino)propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,86 g) y trans-β-estirenosulfonamida (2,16 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (4,36 g) como un polvo blanco.

20 (3) 2-(3-clorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (1,89 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,36 g) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (1,70 g).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,92 (6H, brs), 1,55-2,98(1H, m), 3,12-3,20(2H, m), 4,89-4,93(1H, m), 5,63-5,67(1H, m), 6,83-6,95(3H, m), 7,01-7,07(3H, m), 7,18-7,26(1H, m), 7,27-7,29(1H, m), 7,40-7,45(3H, m), 7,52-7,54(2H, m), 7,73(1H, d, J = 15,4Hz), 10,24(1H, brs).

MS: 531 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 319 Síntesis de 2-(3-clorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

(1) ácido 2-(3-clorobencil)-3-oxo-3-[(2-naftilsulfonil)amino]propiónico

30 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto (2,86 g) obtenido en el Ejemplo 318 (1). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (4,37 g) como un polvo blanco.

(2) 2-(3-clorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (970 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,37 g) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (1,61 g).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88(6H, brs), 2,73-2,76(1H, m), 2,99-3,09(2H, m), 4,86-4,89(1H, m), 5,62-5,66(1H, m), 6,65-6,70(1H, m), 6,79-6,84(2H, m), 6,88-6,93(2H, m), 7,09-7,21(1H, m), 7,22-7,26(1H, m), 7,61-7,70(2H, m), 7,91-8,00(5H, m), 8,67(1H, s), 10,37(1H, brs).

MS: 555(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 320 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)-2-(3-trifluorometilbencil)malonamida

40 (1) (3-trifluorometilbencil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando bromuro de 3-trifluorometilbencilo (5,00 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 117 (2) para dar el compuesto del título (6,72 g) como un aceite.

45 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19-1,27(3H, at), 3,30-3,34(2H, m), 3,69-3,77(1H, m), 4,10-4,21(2H, m), 7,41-7,51(4H, m).

(2) Ácido 3-[N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino]-3-oxo-2-(3-trifluorometilbencil)propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (6,72 g) y 4-fluoro-N-isopropilamino (3,55 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título {348 mg} como un polvo blanco. 10771]

5 (3) N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)-2-(3-trifluorometilbencil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (47 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (800 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (370 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,92-0,94(6H, m), 3,05-3,06(1H, m), 3,17-3,23(2H, m), 4,90-4,91(1H, m), 6,80-6,82(1H, m), 6,93(2H, m), 7,00-7,05(2H, m), 7,12-7,14(2H, m), 7,41-7,57(7H, m), 7,73(1H, d, J = 15,4Hz).

10 MS: 563 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 321 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(3-trifluorometilbencil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (193 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (800 mg) obtenido en el Ejemplo 320 (2)..

15 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88-0,93(6H, m), 1,56-2,86(1H, m), 3,02-3,12(2H, m), 5,82-5,85(1H, m), 6,70-6,72(1H, m), 6,73-6,83(1H, m), 6,89-6,95(3H, m), 7,32-7,34(2H, m), 7,62-7,71(3H, m), 7,89-8,00(4H, m), 8,50(1H, s), 8,66(1H, brs).

MS: 587 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 322 Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-N-isopropil-N-(3-piridil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (390 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo 308 (2) y 3-(isopropilamino)piridina (433 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0,69-0,97(6H, m), 2,70-3,43(3H, m), 4,57-4,80(1H, m), 6,80-7,60(11H, m), 7,60-7,86(2H, m), 7,91-8,32(1H, m), 8,66(1H, s), 11,10-12,40(1H, m).

MS: 496(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 323 Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-(3-pentil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (250 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (377 mg) obtenido en el Ejemplo 308 (2) y 4-fluoro-N-(3-pentil)anilina (218 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,59(3H, t, J = 7,2Hz), 0,78(3H, t, J = 7,2Hz), 0,90-1,33(4H, m), 2,69-2,90(1H, m), 2,90-3,10(1H, m), 3,15-3,50(1H, m), 4,20-4,43(1H, m), 6,58-7,84(13H, m), 7,84-7,96(2H, m), 11,69(1H, brs).

MS: 541(M+H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 324 Síntesis de N-ciclohexil-2-(4-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (217 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (377 mg) obtenido en el Ejemplo 308 (2) y 4-fluoro-N-ciclohexilamino (232 mg).

35 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,60-0,98(3H, m), 1,02-1,35(2H, m), 1,35-1,75(5H, m), 2,70-2,90(1H, m), 2,90-3,10(1H, m), 3,18-3,47(1H, m), 4,14-4,37(1H, m), 6,68-6,90(1H, m), 6,90-7,17(6H, m), 7,17-7,40(2H, m), 7,40-7,68(4H, m), 7,69-7,90(2H, m), 11,68(1H, brs).

MS: 553 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 325 Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)-N-(4-tetrahidropiraniil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (184 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (377 mg) obtenido en el Ejemplo 308 (2) y 4-fluoro-N-(4-tetrahidropiraniil)anilina (234 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,90-1,20(2H, m), 1,33-1,68(2H, m), 2,74-2,92(1H, m), 2,92-3,10(1H, m), 3,15-3,54(3H, m), 3,64-3,85(2H, m), 4,19-4,30(1H, m), 6,70-7,16(7H, m), 7,16-7,38(2H, m), 7,38-7,67(4H, m), 7,67-7,90(2H, m), 11,70(1H, brs).

MS: 555(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 326 Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N'-((E)-estirilsulfonyl)-N-(1-metil-4-piperidinil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (250 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (377 mg) obtenido en el Ejemplo 308 (2) y 4-fluoro-N-(1-metil-4-piperidinil)anilina (250 mg).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,00-1,40 (2H, m), 1,51-1,70(1H, m), 1,70-1,90(1H, m), 2,60(3H, s), 2,70-3,70(7H, m), 4,45-4,70(1H, m), 6,10(1H, brs), 6,77-7,25(8H, m), 7,25-7,63(6H, m), 8,80(1H, brs).

MS: 568 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 327 Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-N-isobutil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (160 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (377 mg) obtenido en el Ejemplo 308 (2) y 4-fluoro-N-isobutilanilina (201 mg).

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,67 (3H, t, J = 6,6Hz), 0,77(3H, t, J = 6,6Hz), 1,37-1,60(1H, m), 2,77-2,92(1H, m), 2,92-3,10(1H, m), 3,14-3,55(3H, m), 6,80-7,37(9H, m), 7,37-7,65(4H, m), 7,68-7,89(2H, m), 11,72(1H, brs).

MS: 527(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 328 Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonyl)-N-(3-trifluorometilfenil)malonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (158 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (377 mg) obtenido en el Ejemplo 308 (2) y N-isopropil-3-trifluorometilanilina (244 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,68-1,03(6H, m), 2,75-3,53(3H, m), 4,59-4,89(1H, m), 6,74-7,96(15H, m), 11,70(1H, brs).

MS: 563(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 329 Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-N,N-diisopropil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (88 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (870 mg) obtenido en el Ejemplo 308 (2) y diisopropilamina (646  $\mu\text{l}$ ).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,01(6H, d, J = 6,6Hz), 1,09-1,30(6H, m), 2,89-3,10(2H, m), 3,19-3,48(1H, m), 3,74-3,89(1H, m), 3,89-4,05(1H, m), 6,98(2H, t, J = 8,7Hz), 7,10-7,34(3H, m), 7,37-7,60(4H, m), 7,60-7,92(2H, m), 11,94(1H, brs).

25 MS:461 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 330 Síntesis de N-etil-2-(4-fluorobencil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (104 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (377 mg) obtenido en el Ejemplo 308 (2) y N-etilisopropilamina (174 mg).

30  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,75-1,15(9H, m), 2,90-3,25(4H, m), 3,68-4,40(2H, m), 6,91-7,08(2H, m), 7,12-7,38(3H, m), 7,38-7,58(4H, m), 7,64-7,80(2H, m), 12,01(1H, brs).

MS: 447(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 331 Síntesis de N-etil-N'-[(5-isobutil-2-bifenil)sulfonyl]-2-(4-nitrobencil)-N-fenilmalonamida

(1) ácido 3-([(5-isobutil-2-bifenil)sulfonyl]amino)-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropiónico

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto (1,01 g) obtenido en el Ejemplo 178 (2) y 5-isobutilbifenil-2-sulfonamida (1,09 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (1,58 g) como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,85-0,98 (6H, m), 1,90-1,94(1H, m), 2,54-2,59(2H, m), 3,19-3,23(1H, m), 3,35-3,37(2H, m), 7,05-7,07(2H, m), 7,11-7,43(6H, m), 8,06-8,15(2H, m), 8-17-8,20(2H, m).

(2) N-etil-N'-[(5-isobutil-2-bifenil) sulfonyl]-2-(4-nitrobencil)-N-fenilmalonamida

40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (323 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,58 g) y N-etilanilina (380 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,85-0,92(9H, m), 1,85-1,87(1H, m), 2,54(2H, d, J = 6,9Hz), 2,75-2,76(1H, m), 2,88-2,91(1H, m), 3,19-3,20(1H, m), 3,31-3,39(1H, m), 3,64-3,65(1H, m), 7,02-7,05(7H, m), 7,27-7,42(7H, m), 7,95-8,05(3H, m), 11,68(1H, brs).

MS: 614 (M+H) <sup>+</sup>.

Ejemplo 332 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N-etil-N'-((5-isobutil-2-bifenil)sulfonil)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (183 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (250 mg) obtenido en el Ejemplo 331 a temperatura ambiente.

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86-0,93 (9H, m), 1,86-1,93(2H, m), 2,55-2,57(2H, m), 2,69-2,76(2H, m), 3,64-3,71(1H, m), 3,97-4,02(1H, m), 6,75(2H, d, J = 8,1Hz), 7,05-7,07(6H, m), 7,19-7,43(8H, m), 7,97(1H, d, J = 8,1Hz).

MS: 584 (M+H) <sup>+</sup>.

Ejemplo 333 Síntesis de N'-(3-bifenilsulfonil)-N-etil-2-(4-nitrobencil)-N-fenilmalonamida

(1) ácido 3-[(3-bifenilsulfonil)amino]-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropiónico

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo I (2), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto (1,01 g) obtenido en el Ejemplo 178 (2) y bifenil-3-sulfonamida (880 mg). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (1,17 g) como un aceite.

(2) N'-(3-bifenilsulfonil)-N-etil-2-(4-nitrobencil)-N-fenilmalonamida

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (382 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,17 g) y N-etilanilina (330 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,94-2,96 (1H, m), 3,02-3,05(1H, m), 3,37-3,58(3H, m), 6,94(2H, d, J = 7,2Hz), 7,10(2H, d, J = 8,4Hz), 7,27-7,30(3H, m), 7,45-7,53(3H, m), 7,68-7,79(4H, m), 7,95-7,98(2H, m), 8,04-8,05(2H, m), 12,07(1H, brs).

MS; 558 (M+H) <sup>+</sup>.

- 20 Ejemplo 334 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N'-(3-bifenilsulfonil)-N-etil-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (237 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (280 mg) obtenido en el Ejemplo 333 a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87-0,88(3H, brs), 2,67-2,68(2H, m), 3,55-3,57(3H, m), 6,29-6,41(4H, m), 6,94-6,50(2H, m), 7,29-7,30(3H, m), 7,44-7,51(3H, m), 7,71-7,79(4H, m), 8,01-8,06(2H, m).

- 25 MS: 528 (M+H) <sup>+</sup>.

Ejemplo 335 Síntesis de N-etil-2-(4-nitrobencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropionato de etilo

- 30 A una solución del compuesto (3,00 g) obtenido en el Ejemplo 178 (2) en cloruro de metileno (10 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (1,43 ml) y DMF en cantidad catalítica bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se disolvió en THF (10 ml), se añadió N-etilanilina (1,55 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron ácido clorhídrico 1 mol/l (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) para extraer la mezcla de la reacción, y la capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2,43 g) como un aceite.

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,0 1-1,06(3H, m), 1,23-1,28(3H, m), 3,18-3,20(1H, m), 3,46-3,47(1H, m), 3,60-3,63(1H, m), 3,68-3,71(2H, m), 4,12-4,16(2H, m), 7,21-7,32(7H, m), 8,10-8,13(2H, m).

(2) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-(4-nitrobencil)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,35 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,43 g).

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,04-1,09 (3H, m), 1,13-3,18(1H, m), 3,26-3,29(1H, m), 3,52-3,65(2H, m), 3,75-3,77(1H, m), 7,17-7,20(3H, m), 7,34-7,36(4H, m), 8,11-8,14(2H, m).

(3) N-etil-2-(4-nitrobencil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 45 A una solución del compuesto mencionado más arriba (340 mg) en cloruro de metileno (10 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (500 µl) y DMF en cantidad catalítica bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se disolvió en THF (10 ml) bajo enfriamiento con hielo, se añadieron trans-β-estirenosulfonamida (180 mg) e hidróxido de sodio al 60% (80 mg), y la mezcla se agitó

durante 1 hora. Se añadieron ácido clorhídrico 1 mol/l (100 ml) y acetato de etilo (50 ml) para extraer la mezcla de la reacción, y la capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (270 mg) como un polvo blanco.

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,89 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,97-3,01(1H, m), 3,11-3,19(1H, m), 3,48-3,60(3H, m), 7,00-7,07(2H, m), 7,21-7,28(3H, m), 7,38-7,39(3H, m), 7,45-7,47(4H, m), 7,74-7,75(2H, m), 8,02-8,04(2H, m), 11,73(1H, brs).

Ejemplo 336 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 137 (4), el compuesto del título (93 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (110 mg) obtenido en el Ejemplo 335 a temperatura ambiente.

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,89(3H, brs), 2,70-2,71(1H, m), 2,86-2,87(1H, m), 3,00-3,04(1H, m), 3,54-3,55(2H, m), 7,01-7,10(4H, m), 7,12-7,13(2H, m), 7,28(1H, d, J = 15,3Hz), 7,37-7,38(3H, m), 7,48-7,49(3H, m), 7,56(1H, d, J = 15,3Hz), 7,92-7,93(2H, m).

MS: 478 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 337 Síntesis de 2-[4-(benzoilamino)bencil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (32 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (33 mg) obtenido en el Ejemplo 336.

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,93 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,82-3,03(2H, m), 3,43-3,57(2H, m), 2,57-2,69(1H, m), 6,88(2H, d, J = 8,0Hz), 7,10(2H, brs), 7,28(1H, d, J = 15,2Hz), 7,36-7,63(12H, m), 7,73-7,83(2H, m), 7,93(2H, d, J = 7,2Hz), 10-13(1H, s), 11,76(1H, brs).

20 MS: 582 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 338 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N-etil-N'-fenetil sulfonil-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (118 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (130 mg) obtenido en el Ejemplo 335 a temperatura ambiente.

25  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,89(3H, brs), 2,84-3,00(3H, m), 3,55-3,62(6H, m), 6,89-7,03(3H, m), 7,14-7,31(4H, m), 7,38-7,44(3H, m), 7,49-7,59(3H, m), 7,78-7,79(1H, m).

MS: 480(M+H) $^+$ .

Ejemplo 339 Síntesis de N'-bencilsulfonil-N-etil-2-(4-nitrobencil)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (112 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 335 (2) y bencilsulfonamida (50 mg).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,95(3H, brs), 2,90-2,95(1H, m), 3,08-3,19(1H, m), 3,44-3,64(2H, m), 3,66-3,73(1H, m), 4,63(2H, s), 7,12-7,21(2H, m), 7,30-7,32(4H, m), 7,34-7,37(3H, m), 7,47-7,50(3H, m), 8,12-8,22(2H, m), 11,57(1H, brs).

MS: 496(M+H) $^+$ .

Ejemplo 340 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N'-bencilsulfonil-N-etil-N-fenilmalonamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (310 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (490 mg) obtenido en el Ejemplo 339 a temperatura ambiente.

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,95(3H, brs), 2,74-2,79(2H, m), 3,38-3,43(1H, m), 3,46-3,55(1H, m), 3,66-3,15(1H, m), 4,58(2H, s), 6,38-6,52(4H, m), 7,10-7,28(4H, m), 7,30-7,37(3H, m), 7,45-7,48(3H, m).

MS: 466 (M+H) $^+$ .

40 Ejemplo 341 Síntesis de N-etil-2-(4-nitrobencil)-N-fenil-N'-propilsulfonilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (379 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 335 (2) y propilsulfonamida (180 mg).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,95(6H, m), 1,46-1,61(2H, m), 3,01-3,05(1H, m), 3,13-3,19(1H, m), 3,23-3,32(2H, m), 3,49-3,56(1H, m), 3,61-3,67(2H, m), 7,17(2H, d, J = 6,4Hz), 7-23(2H, d, J = 8,4Hz), 7,48-7,51(3H, m), 8,12(2H, d, J = 8,4Hz), 11,59(1H, brs).

MS: 448 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 342 Síntesis de 2-(4-aminobencil)-N-etil-N-fenil-N'-propilsulfonilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (127 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 341 a temperatura ambiente.

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,95 (6H, m), 1,56-1,70(2H, m), 2,76(2H, d, J = 6,8Hz), 3,21-3,25(2H, m), 3,37-3,66(2H, m), 3,68-3,71(1H, m), 6,36(2H, d, J = 8,0Hz), 6,48(2H, d, J = 8,0Hz), 7,17-7,28(2H, m), 7,43-7,49(3H, m).

MS: 418 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 343 Síntesis de 2-(3-bromobencil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

(1) (3-bromobencil)malonato de dietilo

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 6 (1), el compuesto del título (12,5 g) se obtuvo como un aceite utilizando bromuro de 3-bromobencilo (35,0 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15-1,31(6H, m), 3,16-3,19(2H, m), 3,60-3,62(1H, m), 4,09-4,22(4H, m), 7,10-7,15(2H, m), 7,30-7,34(1H, m), 7,63-7,39(1H, m).

(2) (3-bromobencil)malonato de monoetilo

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (1), el compuesto del título (6,54 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (7,00 g).

(3) Ácido 2-(3-bromobencil)-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 335 (1), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (6,54 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (5,36 g) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20-1,27(3H, m), 2,99-3,03(1H, m), 3,13-3,19(1H, m), 3,45-3,49(1H, m), 3,66-3,71(2H, m), 6,99-7,00(1H, m), 7,14-7,26(3H, m), 7,33-7,47(5H, m).

(4) 2-(3-bromobencil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (284 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (300 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,94-0,97(3H, m), 2,92-2,95(2H, m), 3,49-3,54(2H, m), 3,62-3,70(1H, m), 6,83-6,89(2H, m), 6,97-7,04(2H, m), 7,13-7,53(5H, m), 7,60-7,80(3H, m), 8,10-8,30(3H, m), 12,12(1H, brs).

MS: 567 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 344 Síntesis de 2-(3-bromobencil)-N-etil-N-fenil-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (307 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (540 mg) obtenido en el Ejemplo 343 (3) y trans-nestirenosulfonamida (260 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,17(3H, t, J = 7,2Hz), 2,86-2,90(1H, m), 2,97-3,03(1H, m), 3,39-3,57(3H, m), 6,95-6,97(1H, m), 7,03(2H, brs), 7,08-7,15(2H, m), 7,22-7,35(2H, m), 7,42-7,50(3H, m), 7,50-7,59(4H, m), 7,80-7,89(2H, m), 11,78(1H, brs).

- 35 MS: 545 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 345 Síntesis de 2-(4-bromobencil)-N-etil-N-fenil-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) (4-bromobencil)malonato de monoetilo

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 6 (1), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando bromuro de 4-bromobencilo (25,0 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (1) para dar el compuesto del título (12,9 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21-1,28(3H, m), 3,18-3,21(2H, m), 3,80-3,83(1H, m), 4,08-4,16(2H, m), 7,07-7,10(2H, m), 7,39-7,43(2H, m).

(2) Ácido 2-(4-bromobencil)-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto

mencionado más arriba (5,00 g) y N-etilanilina (2,40 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (5,28 g) como un polvo blanco.

(2) 2-(4-bromobencil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (965 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,00 g) y trans-β-estirenosulfonamida (970 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,09(3H, t, J = 7,2Hz), 2,83-2,88(1H, m), 2,95-3,00(1H, m), 3,44-3,59(2H, m), 3,61-3,66(1H, m), 6,90(2H, d, J = 8,4Hz), 7,08(2H, brs), 7,27-7,50(6H, m), 7,50-7,80(4H, m), 8,31-8,32(2H, m), 11-77(1H, brs).

MS: 543(M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 346 Síntesis de 2-(4-bromobencil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (825 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (2,00 g) obtenido en el Ejemplo 345 (2).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85(3H, t, J = 7,2Hz), 2,76-2,84(2H, m), 3,40-3,52(3H, m), 6,74(2H, d, J = 8,1Hz), 6,92(2H, d, J = 7,5Hz), 7,19-7,30(5H, m), 7,71-7,78(3H, m), 8,07-8,23(3H, m), 8,53(1H, s), 12,06(1H, brs).

15 MS: 567 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 347 Síntesis de 2-(2-bromobencil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) (2-bromobencil)malonato de monoetilo

20 De la misma manera que en el Ejemplo 6 (1), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando bromuro de 2-bromobencilo (25,0 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (1) para dar el compuesto del título (25,9 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18-1,26 (3H, m), 3,35-3,39(2H, m), 3,88-3,93(1H, n), 4,11-4,20(2H, m), 7,08-7,14(1H, m), 7,20-7,24(2H, m), 7,53-7,56(1H, m).

(2) Ácido 2-(2-bromobencil)-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (5,00 g) y N-etilanilina (2,40 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (4,22 g) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00-1,06 (3H, m), 3,22-3,28(2H, m), 3,61-3,62(1H, m), 3,71-3,74(2H, m), 7,14-7,24(3H, m), 7-32-7-48(1H, m).

(3) 2-(2-bromobencil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (1,02 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,17 g) y trans-β-estirenosulfonamida (1,05 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93(3H, t, J = 6,8Hz), 2,98-3,02(2H, m), 3,56-3,81(3H, m), 7,09-7,12(4H, m), 7,19-7,37(2H, m), 7,47-7,48(3H, m), 7,50-7,55(5H, m), 7,78-7,78(2H, m), 11,63(1H, brs).

MS: 543 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 348 Síntesis de 2-(2-bromobencil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (1,18 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (2,04 g) obtenido en el Ejemplo 347 (2).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,90(3H, brs), 2,91-2,92(1H, m), 3,05-3,06(1H, m), 3,62-3,79(3H, m), 6,82-7,05(5H, m), 7,19-7,28(3H, m), 7,33-7,44(1H, m), 7,74-7,78(3H, m), 8,10-8,13(3H, m), 8,52(1H, s), 11,97(1H, brs).

40 MS: 567 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 349 Síntesis de N-etil-2-[2-(1-naftil)etil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2,2-dimetil-5-[2-(1-naftil)etil]-1,3-dioxano-4,6-diona

De la misma manera que en el Ejemplo 132 (1), el compuesto del título (3,02 g) se obtuvo como un polvo amarillo pálido utilizando ácido 1-naftalenoacético (3,72 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,76 (3H, s), 1,79(3H, s), 2,51-2,56(2H, m), 3,27-3,31(2H, m), 3,57-3,60(1H, m), 7,37-7,58(4H, m), 7,34-7,76(1H, m), 7,85-7,87(1H, m), 8,19-8,21(1H, m).

(2) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[2-(1-naftil)etil]-3-oxopropiónico

5 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (2,50 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,05 g) y N-etilanilina (3,50 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11-1,23(3H, m), 1,23-1,25(1H, m), 2,89-2,93(1H, m), 3,09-3,16(1H, m), 3,29-3,31(1H, m), 3,45-3,49(1H, m), 3,63-3,70(1H, m), 3,82-3,87(1H, m), 6,96-6,97(2H, m), 7,29-7,32(5H, m), 7,48-7,51(2H, m), 7,66-7,69(1H, m), 7,82-7,84(2H, m).

(3) N-etil-2-[2-(1-naftil)etil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (44 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,00 g) y trans-β-estirenosulfonamida (530 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07 (3H, brs), 2,14-2,23(2H, m), 2,60-2,71(2H, m), 3,18-3,22(1H, m), 3,64-3,77(1H, m), 3,79-3,82(1H, m), 6,91(2H, m), 7,04-7,16(4H, m), 7,39-7,52(6H, m), 7,53-7,54(2H, m), 7,65-7,68(3H, m), 7,73-7,78(2H, m), 10,49(1H, brs).

15 MS: 527 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 350 Síntesis de N-etil-2-[2-(1-naftil)etil]-N-fenil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (251 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo 349 (2).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10(3H, brs), 2,08-2,19(2H, m), 2,68-2,81(1H, m), 2,85-2,88(1H, m), 3,12-3,16(1H, m), 3,59-3,68(1H, m), 3,76-3,84(1H, m), 6,81-6,83(2H, m), 6,99-7,02(1H, m), 7,15-7,26(4H, m), 7,36-7,59(2H, m), 7,60-7,70(4H, m), 7,75-7,95(3H, m), 8,05-8,15(2H, m), 8,79(1H, s), 10,80(1H, brs).

MS: 551 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 351 Síntesis de N-etil-2-[2-(2-naftil)etil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2,2-dimetil-5-[2-(2-naftil)etil]-1,3-dioxano-4,6-diona

25 De la misma manera que en el Ejemplo 132 (1), el compuesto del título (6,55 g) se obtuvo como un polvo amarillo pálido utilizando ácido 2-naftalenoacético (3,72 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,72 (3H, s), 1,76(3H, s), 2,49-2,54(2H, m), 3,01-3,05(2H, m), 3,50-3,53(1H, m), 7,38-7,48(3H, m), 7,67(1H, s), 7,78-7,83(3H, m).

(2) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[2-(2-naftil)etil]-3-oxopropiónico

30 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (2,19 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,09 g) y N-etilanilina (3,50 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12-1,20(3H, m), 2,17-2,22(1H, m), 2,23-2,28(1H, m), 2,63-2,71(1H, m), 2,74-2,80(1H, m), 3,27-3,30(1H, m), 3,61-3,70(1H, m), 3,81-3,90(1H, m), 6,98-7,00(2H, m), 7,05-7,09(1H, m), 7,15-7,20(3H, m), 7,41-7,48(3H, m), 7,67-7,72(2H, m), 7,78-7,80(1H, m).

35 (3) N-etil-2-[2-(2-naftil)etil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (185 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,00 g) y trans-β-estirenosulfonamida (910 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12 (3H, brs), 2,14-2,23(2H, m), 2,60-2,71(2H, m), 3,18-3,22(1H, m), 3,64-3,77(1H, m), 3,78-3,82(1H, m), 6,90-6,92(2H, m), 7,04-7,16(5H, m), 7,26-7,52(6H, m), 7,53-7,54(2H, m), 7,65-7,68(2H, m), 7,73-7,78(2H, m), 10,49(1H, brs).

MS:527 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 352 Síntesis de N-etil-2-[2-(2-naftil)etil]-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (284 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo 351 (2).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10 (3H, brs), 2,03-2,10(2H, m), 2,42-2,52(2H, m), 3,06-3,09(1H, m), 3,58-3,65(1H, m),

3,74-3,81(1H, m), 6,75-6,77(2H, m), 7,00-7,02(4H, m), 7,30-7,35(1H, m), 7,41-7,44(2H, m), 7,59-7,76(4H, m), 7,89-7,91(1H, m), 7,95-7,97(1H, m), 8,01-8,03(1H, m), 8,04-8,05(2H, s), 8,70 (1H, s), 10,62(1H, brs).

MS: 551(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 353 Síntesis de N-etil-2-[2-(4-metoxifenil)etil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

5 (1) 5-[2-(4-metoxifenil)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

De la misma manera que en el Ejemplo 132 (1), el compuesto del título (4,59 g) se obtuvo como un polvo amarillo pálido utilizando ácido 4-metoxifenilacético (3,32 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,73 (3H, s), 1,79(3H, s), 2,34-2,41(2H, NO), 2,77-2,83(2H, m), 3,44-3,47(1H, m), 3,79(3H, s), 6,83-6,86(2H, m), 7,16-7,25(2H, m).

10 (2) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (2,10 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,00 g) y N-etilnilina (3,50. g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10-1,15(3H, m), 1,92-2,05(2H, m), 2,31-2,45(1H, m), 2,49-2,55(1H, m), 3,23-3,27(1H, m), 3,64-3,72(1H, m), 3,79(3H, s), 3,82-3,88(1H, m), 6,72-6,76(2H, m), 6,90-7,02(2H, m), 7,11-7,15(2H, m), 7,37-7,43(3H, m).

15

(3) N-etil-2-[2-(4-metoxifenil)etil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (303 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,00 g) y trans-β-estirenosulfonamida (940 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15(3H, brs), 2,06-2,08(2H, m), 2,09-2,49(2H, m), 3,17(1H, t, J = 7,2Hz), 3,67-3,84(5H, m), 6,69-6,73(2H, m), 6,90-6,93(2H, m), 7,00-7,08(3H, m), 7,33-7,34(3H, m), 7,39-7,44(3H, m), 7,51-7,53(2H, m), 7,71-7,75(1H, m), 10,44(1H, brs).

20

MS: 507(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 354 Síntesis de N-etil-2-[2-(4-metoxifenil)etil]-N'-((2-naftilsulfonil)-N-fenil)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (527 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo 353 (2).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09 (3H, brs), 1,95-1,97(2H, m), 2,20-2,30(2H, m), 3,04(1H, t, J = 7,6Hz), 3,59-3,67 (1H, m), 3,75-3,83(4H, m), 6,64-6,67(2H, m), 6,77-6,79(2H, m), 6,84-6,86(2H, m), 7,22-7,30(3H, m), 7,60-7,90(2H, m), 7,92-8,68(4H, m), 8,68 (1H, s), 10,56(1H, brs).

MS: 531(M+H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 355 Síntesis de 2-[2-(3-bromofenil)etil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 5-(2-(3-bromofenil)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

De la misma manera que en el Ejemplo 132 (1), el compuesto del título (4,74 g) se obtuvo como un polvo amarillo pálido utilizando ácido 3-bromofenilacético (4,30 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,77(6H, s), 2,37-2,42(2H, m), 2,79-2,83(2H, m), 3,45-3,51(1H, m), 7,17-7,20(2H, m), 7,34-7,39(2H, m).

35

(2) Ácido 2-(2-(3-bromofenil)etil)-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (2,31 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,30 g) y N-etilnilina (3,50 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09-1,17 (3H, m), 1,91-2,09(1H, m), 2,10-2,18(1H, m), 2,43-2,50(1H, m), 2,55-2,61(1H, m), 3,20-3,23(1H, m), 3,64-3,71(1H, m), 6,98-7,00(1H, m), 7,04-7,68(3H, m), 7,08(1H, s), 7,27-7,29(2H, m), 7,38-7,41(3H, m).

40

(3) 2-(2-(3-bromofenil)etil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (11 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,00 g) y trans-β-estirenosulfonamida (810 mg).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10(3H, brs), 2,02-2,12(2H, m), 2,40-2,50(2H, m), 3,11-3,15(1H, m), 3,65-3,78(1H, m),

3,79-3,85(1H, m), 6,93-6,99(5H, m), 7,01-7,05(1H, m), 7,16-7,36(4H, m), 7,40-7,45(3H, m), 7,52-7,54(2H, m), 7,73(1H, d, J = 15,6Hz), 10,47(1H, brs).

MS: 555(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 356 Síntesis de 2-[2-(3-bromofenil)etil]-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (56 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo 355 (2).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09(3H, brs), 1,90-2,02(2H, m), 2,19-2,34(2H, m), 2,98-3,02(1H, m), 3,57-3,66(1H, m), 3,77-3,86(1H, m), 6,78-6,85(3H, m), 6,95-6,99(2H, m), 7,03-7,30(4H, m), 7,60-7,69(2H, m), 7,90-8,04(4H, m), 8,68(1H, m), 10,59(1H, brs).

- 10 MS: 579(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 357 Síntesis de 2-(2-(4-bromofenil)etil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

(1) 5-[2-(4-bromofenil)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

De la misma manera que en el Ejemplo 132 (1), el compuesto del título (3,72 g) se obtuvo como un polvo amarillo pálido utilizando ácido 4-bromofenilacético (4,30 g).

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,76 (3H, s), 1,71(3H, s), 2,36-2,41(2H, m), 2,78-2,82(2H, m), 3,45-3,51(1H, m), 7,10-7,14(2H, m), 7,41-7,44(2H, m).

(2) Ácido 2-[2-(4-bromofenil)etil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (2,57 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,30 g) y N-etilanilina (3,50 g).

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09-1,15 (3H, m), 1,92-1,99(1H, m), 2,08-2,18(1H, m), 2,42-2,49(1H, m), 2,54-2,61(1H, m), 3,18-3,21(1H, m), 3,62-3,69(1H, m), 3,83-3,92(1H, m), 6,89-6,91(2H, m), 7,01-7,03(2H, m), 7,27-7,41(5H, m).

(3) 2-(2-(4-bromofenil)etil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (57 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,00 g) y trans-β-estirenosulfonamida (810 mg).

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10 (3H, brs), 1,90-2,07(1H, m), 2,09-2,19(1H, m), 2,36-2,44(1H, m), 2,48-2,62(1H, m), 3,11-3,14(1H, m), 3,64-3,71(1H, m), 3,76-3,83(1H, m), 6,87(2H, d, J = 8,0Hz), 6,94-6,96(2H, m), 7,06(1H, d, J = 15,6Hz), 7,29-7,39(5H, m), 7,40-7,45(3H, m), 7,52-7,54(2H, m), 7,73(1H, d, J = 15,6Hz), 10,51(1H, brs).

MS: 555(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 358 Síntesis de 2-[2-(4-bromofenil)etil]-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (52 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo 357 (2).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07(3H, brs), 1,90-2,01(2H, m), 2,20-2,32(2H, m), 2,98-3,02(1H, m), 3,58-3,63(1H, m), 3,77-3,82(1H, m), 6,73(2H, d, J = 8,4Hz), 6,81(2H, d, J = 7,6Hz), 7,19-7,26(4H, m), 7,29-7,32(1H, m), 7,61-7,69(2H, m), 7,90-8,04(4H, m), 8,68(1H, s), 10,63(1H, brs).

- 35 MS: 579(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 359 Síntesis de 2-(3-bifenilmetil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

- 40 A una solución mixta del compuesto (131 mg) obtenido en el Ejemplo 344 en tolueno (10 ml)/etanol (5 ml) se añadieron ácido fenilborónico (29 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (12 mg) y carbonato de sodio (133 mg), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 8 horas. Se añadieron ácido clorhídrico 1 mol/l (10 ml) y acetato de etilo (30 ml) para extraer la mezcla de la reacción, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (20 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,94-1,04(3H, m), 2,98-3,09(1H, m), 3,17-3,78(1H, m), 3,31-3,34(1H, m), 3,61-3,67(2H, m), 6,83-7,02(5H, m), 7,21-7,25(7H, m), 7,44-7,53(8H, m), 7,69-7,75(2H, m), 10,40(1H, brs).

- 45 MS: 539 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 360 Síntesis de 2-(3-bifenilmetil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 359, el compuesto del título (21 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (239 mg) obtenido en el Ejemplo 343.

5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,90-1,03(3H, m), 2,85-3,30(3H, m), 3,56-3,64(2H, m), 6,81-6,99(2H, m), 7,01-7,03(2H, m), 7,12-7,13(1H, m), 7,15-7,37(4H, m), 7,40-7,49(4H, m), 7,61-7,69(2H, m), 7,90-8,03(4H, m), 8,70(1H, s), 10,60(1H, brs).

MS: 563(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 361 Síntesis de N-etil-2-[(4'-metoxi-4-bifenil) metil]-N-fenil-N'-(E)-estirilsulfonyl)malonamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 359, el compuesto del título (60 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (228 mg) obtenido en el Ejemplo 345 y ácido (4-metoxifenil)borónico (456 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,92 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,94-3,01(2H, m), 3,32-3,46(2H, m), 3,61-3,76(1H, m), 3,83(3H, s), 6,90-6,98(4H, m), 7,10-7,20(2H, m), 7,30-7,56(12H, m), 7,74-7,77(2H, m), 11,76(1H, brs).

MS: 569(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 362 Síntesis de N-etil-2-[(4'-metoxi-4-bifenil)metil]-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 359, el compuesto del título (167 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (239 mg) obtenido en el Ejemplo 346 y ácido (4-metoxifenil)borónico (456 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,88(3H, t, J = 6,9Hz), 2,85(2H, d, J = 6,9Hz), 3,43-3,50(2H, m), 3,55-3,57(1H, m), 3,77(3H, s), 6,75(2H, d, J = 8,1Hz), 6,95-7,01(4H, m), 7,19-7,22(2H, m), 7,31-7,44(5H, m), 7,68-7,78(3H, m), 8,03-8,04(1H, m), 8,12-8,19(2H, m), 8,53(1H, m), 12,07(1H, brs).

20 MS: 593(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 363 Síntesis de N-etil-2-((4'-metoxi-4-bifenil)metil)-N'-fenetilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (43 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (115 mg) obtenido en el Ejemplo 361 a temperatura ambiente.

25  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,92 { 3H, t, J = 6,9Hz), 2,94-2,95(2H, m), 3,39-3,44(5H, m), 3,47-3,60(2H, m), 3,77(3H, s), 6,89-6,98(3H, m), 7,11-7,51(13H, m), 7,75(2H, d, J = 6,9Hz), 11,77(1H, brs).

MS: 571(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 364 Síntesis de 2-(2-bifenilmetil)-N-etil-N-fenil-N'-(E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 359, el compuesto del título (263 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (228 mg) obtenido en el Ejemplo 347.

30  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,86 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,70-2,90(1H, m), 2,92-3,12(1H, m), 3,15-3,34(1H, m), 3,47-3,46(2H, m), 6,71-6,74(2H, m), 6,97-7,16(2H, m), 7,18-7,19(1H, m), 7,21-7,23(3H, m), 7,32-7,46(4H, m), 7,47-7,75(6H, m), 8,28-8,29(2H, m), 9,30(1H, s), 11,67(1H, brs).

MS: 539(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 365 Síntesis de 2-(2-bifenilmetil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 359, el compuesto del título (264 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (239 mg) obtenido en el Ejemplo 348.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,84 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,61-2,78(1H, m), 2,80-3,01(1H, m), 3,44-3,50(3H, m), 6,74(2H, d, J = 8,1Hz), 6,85-6,86(2H, m), 7,07-7,18(5H, m), 7,31-7,35(1H, m), 7,56-7,63(4H, m), 7,67-7,72(3H, m), 8,12-8,20(2H, m), 8,49(1H, s), 9,31(1H, s), 11,86(1H, brs).

40 MS: 563(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 366 Síntesis de 2-[(2-bifenil)metil]-N-etil-N'-fenetil sulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (44 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (63 mg) obtenido en el Ejemplo 364.

45  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,99-1,04 (3H, m), 1,45-1,58(2H, m), 3,01-3,23(4H, m), 3,51-3,57(2H, m), 3,69-3,74(1H, m), 6,70-6,76(2H, m), 6,80-7,00(1H, m), 7,13-7,49(15H, m), 7,60-7,62(1H, m), 9,89-9,93(1H, m).

MS: 541(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 367 Síntesis de 2-[2-(3-bifenil)etil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 359, el compuesto del título (29 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (279 mg) obtenido en el Ejemplo 355.

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09-1,12 (3H, m), 2,12-2,78(2H, m), 2,49-2,62(2H, m), 3,21(1H, t, J = 7,2Hz), 3,66-3,77(1H, m), 3,79-3,84(1H, m), 6,98-7,01(3H, m), 7,07(1H, d, J = 15,6Hz), 7,23-7,28 (5H, <sup>m</sup>), 7,32-7,43(7H, m), 7,44-7,53(4H, m), 7,73 (1H, d, J = 15,6Hz), 10,44(1H, brs).

MS: 553 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 368 Síntesis de 2-[2-(4-bifenil)etil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 359, el compuesto del título (18 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (279 mg) obtenido en el Ejemplo 357.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09-1,11(3H, m), 2,09-2,17(2H, m), 2,46-2,62(2H, m), 3,21(1H, t, J = 6,0Hz), 3,66-3,84(2H, m), 6,98-6,99(2H, m), 7,01-7,09(3H, m), 7,29-7,36(4H, m), 7,39-7,46(7H, m), 7,52-7,56(4H, m), 7,74(1H, d, J = 15,6Hz), 10,48(1H, brs).

- 15 MS: 553 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 369 Síntesis de 2-(2-(4-bifenil)etil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 359, el compuesto del título (50 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 358.

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10-1,12 (3H, m), 2,00-2,10(2H, m), 2,30-2,41(2H, m), 3,06-3,09(1H, m), 3,51-3,68(1H, m), 3,76-3,85(1H, m), 6,84-6,85(2H, m), 6,93-6,95(2H, m), 7,18-7,22(3H, m), 7,31-7,36(3H, m), 7,41-7,45(2H, m), 7,52-7,62(2H, m), 7,64-7,65(2H, m), 7,68-7,66(1H, m), 7,89-7,82(1H, m), 7,96-8,06(2H, m), 8,72(1H, s), 10,6(1H, brs).

MS: 577 (M+H) +.

Ejemplo 370 Síntesis de 2-(2-(3-bifenil)etil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 359, el compuesto del título (55 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 356.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,02-1,09 (3H, m), 2,03-2,07(2H, m), 2,30-2,42(2H, m), 3,08(1H, t, J = 7,2Hz), 3<sup>5</sup>-8-3,67(1H, m), 3,76-3,85(1H, m), 6,83-6,87(3H, m), 7,12(1H, s), 7,16-7,24(4H, m), 7,32-7,36(2H, m), 7,41-7,48(2H, m), 7,49-7,50(2H, m), 7,58-7,87(2H, m), 7,89-7,94(1H, m), 7,96-7,99(1H, m), 8,02-8,05(2H, m), 8,69(1H, s), 10,56(1H, brs).

- 30

MS: 577(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 371 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 1-(terc-butoxicarbonil)pirazol-4-carboxilato de etilo

- 35 A una solución de etil pirazolcarboxilato (20,5 g) en etanol (150 ml) se añadieron una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (32,0 g) en etanol (150 ml) y trietilamina (22 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, se añadió solución acuosa de ácido cítrico al 10% (500 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mlx2) y se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (34,7 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,37(3H, t, J = 7,2Hz), 1,67(9H, s), 4,33(2H, q, J = 7,2Hz), 8-06(1H, s), 8-56(1H, s).

- 40 (2) 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il]metanol

- A una solución del compuesto mencionado más arriba (34,7 g) en éter (400 ml) se añadió en gotas 1 mol/l solución de hidruro de diisobutilaluminio-hexano (300 ml) a -78°C durante 1 hora, y se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La mezcla de la reacción se lavó con solución acuosa saturada de tartrato de sodio (t)-potasio (500 ml), y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (4,15 g) como un aceite.

- 45

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,57(9H, s), 4,38(2H, d, J = 5,6Hz), 5,07(1H, t, J = 5,6Hz), 7,73(1H, s), 8,09(1H, s).

(3) 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)etano-1, 1, 1-tricarboxilato de trietilo

A una solución del compuesto mencionado más arriba (4,12 g) en cloruro de metileno (100 ml) se añadieron cloruro de mesilo (1,69 ml) y trietilamina (3,19 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que la mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en DMF (50 ml). Se añadieron metanotricarboxilato de trietilo (4,83 g), carbonato de potasio (4,31 g) y yoduro de potasio en cantidad catalítica a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadieron agua (300 ml) y hexano/acetato de etilo (1/1) (200 mlx2) para extraer la mezcla de la reacción, y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,87 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,17 (9H, t, J = 7,2Hz), 1,56(9H, s), 3,24(2H, s), 4,18(6H, q, J = 7,2Hz), 7,61(1H, s), 7,99(1H, s).

(4) 2-(4-pirazolil)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

A una solución del compuesto mencionado más arriba (2,72 g) en cloruro de metileno (50 ml) se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 17 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (100 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con cloroformo (100 mlx2). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,06 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,16(9H, t, J = 7,2Hz), 3,20(2H, s), 4,14(M q, J = 7,2Hz), 7,37(2H, brs), 12,58(1H, brs).

(5) 2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

A una solución del compuesto mencionado más arriba (710 mg) en DMF (10 ml) se añadieron bromuro de bencilo (325 µl) y carbonato de potasio (380 mg), y la mezcla se agitó a 60°C durante 24 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (350 mg) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19(9H, t, J = 7,2Hz), 3,29(2H, s), 4,16(6H, q, J = 7,2Hz), 5,21(2H, s), 7,15-7,16(2H, m), 7,25-7,32(3H, m), 7,36(1H, s), 7,40(1H, s).

(6) [(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (248 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (330 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16 (3H, t, J = 7,2Hz), 3,01-3,69(2H, m), 3,51-3,56(1H, m), 4,08-4,17(2H, m), 5,22(2H, s), 7,11-7,17(2H, m), 7,24(1H, s), 7,24-7,31(4H, m), 7,43(1H, s), 10,07(1H, brs).

(7) 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (200 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (248 mg) y N-etilanilina (124 µl).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01(3H, t, J = 7,2Hz), 1,23(3H, t, J = 7,2Hz), 2,87(1H, dd, J = 14,4, 4,8Hz), 3,10(1H, dd, J = 14,4, 10,4Hz), 3,33(1H, dd, J = 10,4, 4,8Hz), 3,56-3,72(2H, m), 4,11(2H, q, J = 7,2Hz), 5,23(2H, dd, J = 16,8, 14,8Hz), 6,12(2H, brs), 7,17(1H, s), 1,21(1H, s), 7,26-7,36(8H, m).

(8) Ácido 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (167 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (180 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89 (3H, t, J = 7,2Hz), 7,68-2,85(2H, m), 3,10-3,18(1H, m), 3,47-3,57(2H, m), 5,26(2H, s), 6,71(2H, brs), 7,07(1H, s), 7,27-7,39(8H, m), 7,39 (1H, s).

(9) 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil] -N-etil-N-fenil-N' -(E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (90 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (168 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (82 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,8 9-0,96 (3H, m), 2,70(1H, dd, J = 13,6, 5,2Hz), 2,87(1H, dd, J = 13,6, 8,4Hz), 3,30-3,33(1H, m), 3,48-3,63(2H, m), 5,19(2H, s), 7,00(3H, brs), 7,15(2H, d, J 7,2Hz), 7,26-7,32(8H, m), 7,45-7,52(3H, m), 7,57(1H, d, J = 15,2Hz), 7,78-7,80(2H, m), 11,73(1H, brs).

MS: 543(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 372 Síntesis de N-etil-2-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 371 (5), el compuesto del título (240 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (710 mg) obtenido en el Ejemplo 371 (4) y yoduro de etilo (440 µl).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,24 {9H, t, J = 7,2Hz}, 1,43(3H, t, J = 7,2Hz), 3,30(2H, s), 4,09(2H, q, J = 7,2Hz), 4,22(6H, q, J = 7,2Hz), 7,33(1H, s), 7,37(10, s).

(2) ((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (151 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (240 mg).

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,27 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,44(3H, t, J = 7,1Hz), 3,10(2H, d, J = 7,3Hz), 3,57(1H, t, J = 7,3Hz), 4,10-4,25(4H, m), 5,62(1H, brs), 7,28(1H, s), 7,38(1H, s).

(3) 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (90 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (151 mg) y N-etilanilina (95 µl).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,04-1,10(3H, m), 1,22-1,28(3H, m), 1,46(3H, t, J = 7,2Hz), 2,86-3,94(1H, m), 3,08(1H, dd, J = 14,0, 10,0Hz), 3,37(1H, dd, J = 10,0, 5,2Hz), 3,71(2H, q, J = 7,2Hz), 4,07-4,19(4H, m), 6,83(2H, brs), 7-17(2H, s), 7,29-7,38(3H, m).

(4) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-oxopropiónico

20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (82 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (90 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,05-1,12 (3H, m), 1,46(3H, t, J = 7,2Hz), 2,91(1H, dd, J = 15,0, 5,2Hz), 3,10(1H, dd, J = 15,0, 10,0Hz), 3,42(1H, dd, J = 10,0, 5,2Hz), 3,68-3,77(2H, m), 4,09-4,18(2H, m), 6,85(2H, brs), 7,19(1H, s), 7,21(1H, s), 7,31-7,42(3H, m), 8,76(1H, brs).

(5) N-etil-2-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (87 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (82 mg) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (50 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,96 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,65-2,83(2H, m), 3,50-3,69(2H, m), 3,94(2H, q, J = 7,2Hz), 6,88(1H, s), 7,10-7,16(2H, m), 7,17(1H, s), 7,28-7,60(8H, m), 7,75-7,85(2H, m), 11,72(1H, brs).

30 MS: 481 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 373 Síntesis de N-etil-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 371 (5), el compuesto del título (220 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (710 mg) obtenido en el Ejemplo 371 (4) y yoduro de metilo (340 µl).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (3H, t, J = 7,2Hz), 3,29(2H, s), 3,83(3H, s), 4,22(2H, q, J = 7,2Hz), 7,33(1H, s), 7,36(1H, s).

(2) [(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (120 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (220 mg).

40 (3) 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (90 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (120 mg) y N-etilanilina (80 µl).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,08 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,25(3H, t, J = 7,2Hz), 2,90(1H, dd, J = 14,0, 5,6Hz), 3,06(1H, dd, J = 14,0, 10,0Hz), 3,38(1H, dd, J = 10,0, 5,6Hz), 3,67-3,75(2H, m), 3,85(3H, s), 4,13(2H, q, J = 7,2Hz), 6,89(2H, brs), 7,12(1H, s), 7,15(1H, s), 7,31-7,38(3H, m).

## (4) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (77 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (90 mg).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,09 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,91(1H, d, J = 14,4, 5,6Hz), 3,06(1H, dd, J = 14,4, 9,6Hz), 3,43(1H, dd, J = 9,6, 5,6Hz), 3,67-3,79(2H, m), 3,87(3H, s), 6,91(2H, brs), 7,14(1H, s), 7,19(1H, s), 7,33-7,41(3H, m), 8,57(1H, brs).

## (5) N-etil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (54 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (77 mg) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (50 mg).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,95 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,67-2,71(1H, m), 2,79(1H, dd, J = 14,0, 7,6Hz), 3,25-3,39(1H, m), 3,46-3,59(1H, m), 3,59-3,72(1H, m), 3,65(3H, s), 6,87 (1H, s), 7,14(3H, brs), 7,30(1H, d, J = 15,6Hz), 7,35-7,51(6H, m), 7,56(1H, d, J = 15,6Hz), 7,74-7,82(2H, m), 11,73(1H, brs).

MS: 467(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 374 Síntesis de 2-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

## 15 (1) 2-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del título (1,71 g) se obtuvo como un aceite utilizando 4-(clorometil)-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol (920 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,16(9H, t, J = 7,2Hz), 3,28(2H, s), 4,18(2H, q, J = 7,2Hz), 7,54(2H, d, J=8,8Hz), 7-56(1H, s), 7,79(2H, d, J = 8,8Hz), 8,25(1H, s)

## 20 (2) ([1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (1,31 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,71 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,13 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,97(2H, d, J = 8,0Hz), 3,69(1H, t, J = 8,0Hz), 4,10(2H, q, J = 7,2Hz), 7,54(2H, d, J = 8,8Hz), 7,61(1H, s), 7,80(2H, d, J=8,8Hz), 8,34(1H, s), 12,98(1H, brs).

## 25 (3) 2-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (310 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (410 mg) y N-etilanilina (176  $\mu\text{l}$ ).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,96(3H, t, J = 7,2Hz), 1,12(3H, t, J = 7,2Hz), 2,85-2,97(2H, m), 3,34-3,40(1H, m), 3,52-3,68(2H, m), 3,96-4,07(2H, m), 6,90(2H, brs), 7,33-7,42(4H, m), 7,55(2H, d, J = 8,8Hz), 7,80(2H, d, J = 8,8Hz), 8,14(1H, s).

## (4) Ácido 2-[[1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (247 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (310 mg).

35  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,95(3H, t, J = 7,8Hz), 2,83-2,95(2H, m), 3,18-3,33(1H, m), 3,56-3,65(2H, m), 6,88(2H, brs), 7,36(3H, brs), 7,37(1H, s), 7,55(2H, d, J = 8,8Hz), 7,80(2H, d, J = 8,8Hz), 8,11(1H, s), 12,63(1H, brs).

## (5) 2-[[1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (135 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (240 mg) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (110 mg).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,97 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,84(1H, dd, J = 14,4, 6,0Hz), 2,95(1H, dd, J = 14,4, 7,6Hz), 3,46-3,70(3H, m), 7,17-7,19(2H, m), 7,29(1H, s), 7,30(1H, d, J = 15,6Hz), 7,36-7,51(8H, m), 7,57(1H, d, J = 15,6Hz), 7,71-7,78(4H, m), 8,01(1H, s), 11,76(1H, brs).

MS: 563(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 375 Síntesis de N-etil-2-[[1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

## (1) 1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

45 A una solución de pirazolcarboxilato de etilo (10,1 g) en THF (200 ml) se añadió lentamente hidróxido de sodio al

60% (3,17 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Una solución de bromuro de 4-fluorobencilo (14,3 g) en THF (25 ml) se añadió a la mezcla de la reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de la reacción, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (11,9 g) como un sólido amarillo pálido.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_5$ )  $\delta$  81,25 (3H, t, J = 7,2Hz), 4,20(2H, q, J = 7,2Hz), 5,35(2H, s), 7,16-7,21(2H, m), 7,33-7,36(2H; m), 7,87(1H, s), 8,48 (1H, s).

(2) (1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metanol

De la misma manera que en el Ejemplo 128 (2), el compuesto del título (4,99 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (6,00 g).

- 10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,57(2H, s), 5,24(2H, s), 7,00-7,06(2H, m), 7,19-7,27(2H, m), 7,38(1H, s), 7,53(1H, s).

(3) 4-(clorometil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol

A una solución del compuesto mencionado más arriba (4,99 g) en cloroformo (100 ml) se añadió cloruro de tionilo (2,10 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5,44 g) como un aceite.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,53 (2H, s), 5,24(2H, s), 7,01-7,07(2H, m), 7,19-7,26(2H, m), 7,41(1H, s), 7,56(1H, s).

(4) 2-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del título (10,1 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (5,44 g).

- 20  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,21 (9H, t, J = 7,2Hz), 3,29(2H, s), 4,18(6H, q, J = 7,2Hz), 5,19(2H, s), 6,97-7,02(2H, m), 7,13-7,16(2H, m), 7,35(1H, s), 7,38(1H, s).

(5) {(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (7,75 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (5,44 g).

- 25  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,08 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,84-2,89(2H, m), 3,54(1H, t, J = 7,2Hz), 5,23(2H, s), 7,12-7,17(2H, m), 7,21-7,24(2H, m), 7,28(1H, s), 7,57(1H, s), 12,84(1H, brs).

(6) 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[[1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (1,40 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,49 g) y N-etilanilina (700  $\mu\text{l}$ ).

- 30  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,91(3H, t, J = 7,2Hz), 1,10(3H, t, J = 7,2Hz), 2,73-2,89(2H, m), 3,22(1H, dd, J = 9,6, 5,6Hz), 3,50-3,59(2H, m), 3,98(2H, q, J = 7,2Hz), 5,24(2H, s), 6,76(2H, brs), 7,08(1H, s), 7,14-7,19 (2H, m), 7,21-7,37(5H, m), 7,40(1H, s).

(7) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[[1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,21 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,37 g).

- 35  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,89 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,72(1H, dd, J = 14,0, 5,2Hz), 2,82(1H, dd, J = 14,0, 9,6Hz), 3,15(1H, d, J = 9,6, 5,2Hz), 3,50-3,57(2H, m), 5,24(2H, s), 6,70(2H, brs), 7,06(1H, s), 7,15-7,20(2H, m), 7,30-7,39(5H, m), 7,39(1H, s), 12,53(1H, brs).

(8) N-etil-2-((1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (730 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,20 g) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (550 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,92(3H, t, J = 6,8Hz), 2,70(1H, dd, J = 13,6, 4,4Hz), 2,86(1H, dd, J = 13,6, 8,4Hz), 3,25-3,38(1H, m), 3,51-4,04 (2H, m), 5,18(2H, s), 7,00(3H, brs), 7,12-7,42(9H, m), 7,49(3H, brs), 7,58(1H, d, J = 15,6Hz), 7,79(2H, brs), 11,69(1H, brs).

MS:561(M+H) $^+$ .

Ejemplo 376 Síntesis de 2-1-[1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

(1) 1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 375 (1), el compuesto del título (6,29 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando bromuro de 2,4-difluorobencilo (5,02 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,26 (3H, t, J = 6,9Hz), 4,21(2H, q, J = 6,9Hz), 5,41(2H, s), 7,07-7,15(1H, m), 7,24-7,40(2H, m), 7,87(1H, s), 8,44(1H, s).

(2) [1-(2, 4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metanol

De la misma manera que en el Ejemplo 128 (2), el compuesto del título (3,76 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,69 g).

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,58 (2H, s), 5,28(2H, s), 6,78-6,90(2H, m), 7,16-7,24(1H, m), 7,45(1H, s), 7,52(1H, s).

(3) 4-(clorometil)-1-(2, 4-difluorobencil)-1H-pirazol

De la misma manera que en el Ejemplo 375 (3), el compuesto del título (3,01 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,72 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,69(2H, s), 5,33(2H, s), 7,03-7,14(1H, m), 7,24-7,35(2H, m), 7,52(1H, s), 7,90(1H, s).

15 (4) 2-[1-(2, 4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del título (5,32 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,88 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22(9H, t, J = 7,2Hz), 3,29(2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,2Hz), 5,23(2H, s), 6,78-6,84(2H, m), 7,05-7,10(1H, m), 7,38(1H, s), 7,41(1H, s).

20 (5) {[1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil}malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (4,09 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (5,32 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,10 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,87(2H, d, J = 7,8Hz), 3,55(1H, t, J = 7,8Hz), 4,05(2H, q, J = 7,2Hz), 5,27(2H, s), 7,01-7,09(1H, m), 7,16-7,28(2H, m), 7,30(1H, s), 7,57(1H, s), 12,87(1H, brs).

25 (6) 2-[1-(2, 4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo I (4), el compuesto del título (2,40 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,70 g) y N-etilanilina (1,20 ml).

30  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,92 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,10(3H, t, J = 7,1Hz), 2,70-2,89(2H, m), 3,23(1H, dd, J = 9,0, 6,0Hz), 3,55(2H, q, J = 7,1Hz), 3,98(2H, q, J = 7,1Hz), 5,29(2H, s), 6,77(2H, brs), 7,07(1H, s), 7,07-7,12(1H, m), 7,23-7,43(5H, m), 7,38(1H, s).

(7) ácido 2-([1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil)-3-(N-etil-N-fenilamino)- 3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (2,25 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,40 g).

35  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,91 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,68-2,87(2H, m), 3,13-3,20 (1H, m), 3,55(2H, q, J = 7,1Hz), 5,29(2H, s), 6,73(2H, brs), 7,06(1H, s), 7,06-7,13(1H, m), 7,25-7,40(5H, m), 7,36(1H, s), 12,50(1H, brs).

(8) 2-((1-(2, 4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (1,01 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,25 g) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (1,00 g).

40  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,92 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,60-2,76(1H, m), 2,79-2,95(1H, m), 3,21-3,32(1H, m), 3,46-3,78(2H, m), 5,22(2H, s), 6,92-7,13 (4H, m), 7,13-7,62(11H, m), 7,78-7,81(2H, m), 11,72(1H, brs).

MS:579 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 377 Síntesis de 2-[[1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2-[1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 371 (5), el compuesto del título (1,12 g) se obtuvo como un aceite utilizando sal de hidrocloreto (2,15 g) del compuesto obtenido en el Ejemplo 371 (4) y bromuro de 2-clorobencilo (800 µl).

5 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (9H, t, J = 7,2Hz), 3,31(2H, s), 4,19(2H, q, <sup>J</sup> = 7,2Hz), 5,35(2H, s), 6,89-6,91(1H, m), 7,17-7,24(2H, m), 7,35-7,38(1H, m), 7,42(2H, s).

(2) ((1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (840 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,12 g).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (3H, t, J = 7,2Hz), 3,10-3,13(2H, m), 3,55-3,59(1H, m), 4,15-4,22(2H, m), 5,38 (2H, s), 6,95-6,97(1H, m), 7,18-7,24(2H, m), 7,31(1H, s), 7,34-7,39(1H, m), 7,41(1H, s).

(3) 2-((1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil)-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (430 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (400 mg) y N-etilanilina (180 µl).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,03(3H, t, J = 7,2Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,89(1H, dd, J = 14,4, 5,2Hz), 3,10(1H, dd, J = 14,4, 10,0Hz), 3,35(1H, dd, J = 10,0, 5,2Hz), 4,12(2H, q, J = 7,2Hz), 5,37(2H, s), 6,80(2H, brs), 7,10-7,12(1H, m), 7,21-7,29(7H, m), 7,38-7,40(1H, m)

(4) Ácido 2-[[1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (260 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (430 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91(3H, t, J = 7,2Hz), 2,70-2,87(2H, m), 3,13-3,21(1H, m), 3,50-3,60(2H, m), 5,37(2H, s), 6,81(2H, brs), 7,05-7,14(1H, m), 7,10(1H, s), 7,28-7,43(5H, m), 7,37(1H, s), 7,47-7,52(1H, m), 12,54(1H, brs)

(5) 2-[[1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (107 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (255 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (106 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,70(1H, dd, J = 14,0, 4,8Hz), 2,87(1H, dd, J = 14,0, 8,4Hz), 3,29-3,38(1H, m), 3,48-3,66(2H, m), 5,29(2H, s), 6,91(1H, d, J = 7,6Hz), 7,01-7,04(3H, m), 7,29-7,36(7H, m), 7,43-7,51(4H, m), 7,56(1H, d, J = 15,6Hz), 7,76-7,82(2H, m), 11,67(1H, brs).

MS: 577 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 378 Síntesis de 2-((1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 375 (1), el compuesto del título (9,93 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando 2-cloro-5-(clorometil)piridina (10,1 g).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,33 (3H, t, J = 7,2Hz), 4,29(2H, q, J = 7,2Hz), 5,30(2H, s), 7,33(1H, d, J = 8,4Hz), 7,54(1H, dd, J = 8,4, 1,6Hz), 7,91(1H, s), 7,95(1H, s), 8,35(1H, d, J = 1,6Hz).

(2) [1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metanol

40 De la misma manera que en el Ejemplo 128 (2), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (9,90 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (4,87 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,69 (1H, t, J = 5,1Hz), 4,59(2H, d, J = 5,1Hz), 5,27(2H, s), 7,31(1H, d, J = 8,4Hz), 7,43(1H, s), 7,52(1H, s), 7,55(1H, s), 8,30(1H, d, J = 2,4Hz).

(3) 4-(clorometil)-1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol

45 De la misma manera que en el Ejemplo 375 (3), el compuesto del título (4,59 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,84 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,69 (2H, s), 5,37(2H, s), 7,52(1H, d, J=8,2Hz), 7,56(1H, s), 7,71(1H, dd, J = 8,2, 2,3Hz), 7,98(1H, s), 8,35(1H, d, J = 2,3Hz).

(4) 2-[1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

5 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,52 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7,33 g) como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22 (9H, t, J = 7,2Hz), 3,29(2H, s), 4,19(6H, q, J = 7,2Hz), 5,22(2H, s), 7,28(1H, d, J = 8,1Hz), 7,38-7,47(1H, m), 7,38(1H, s), 7,43(1H, s), 8,25(1H, s).

(5) {[1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil}malonato de monoetilo

10 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (5,54 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (7,23 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,08 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,87(2H, d, J = 7,8Hz), 3,56(1H, t, J = 7,8Hz), 4,05(2H, q, J = 7,1Hz), 5,32(2H, s), 7,32(1H, s), 7,49(1H, d, J = 7,6Hz), 7,62-7,65(1H, s), 7,65(1H, s), 8,27(1H, d, J = 2,0Hz), 12,91 (1H, brs).

15 (6) 2-4[1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (3,84 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,87 g) y N-etilanilina (1,73 ml).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,03 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,240H, t, J = 7,2Hz), 2,10(1H, dd, J = 14,4, 5,6Hz), 3,07(1H, dd, J = 14,4, 9,6Hz), 3,35(1H, dd, J = 9,6, 5,6Hz), 3,61-3,73(2H, m), 4,11(2H, q, J = 7,2Hz), 5,22(2H, s), 6,80(2H, brs), 7,20-7,32(6H, m), 7,53(1H, dd, J = 8,0, 2,4Hz), 8,31(1H, d, J = 2,4Hz).

(7) Ácido 2-([1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil)-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (3,10 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,83 g).

25  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,87 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,66-2,87(2H, m), 3,13-3,16(1H, m), 3,42-3,62(2H, m), 5,33(2H, s), 6,71(2H, brs), 7,10(1H, s), 7,33(3H, brs), 7,48(1H, s), 7,52(1H, d, J = 8,4Hz), 7,76(1H, dd, J = 8,4, 2,4Hz), 8,37(1H, d, J = 2,4Hz), 12,56(1H, brs).

(8) 2-([1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (1,23 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,06 g) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (1,35 g).

30  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,92(3H, t, J = 7,2Hz), 2,62-2,96(2H, m), 3,30-3,36(1H, m), 3,46-3,65(2H, m), 5,27(2H, s), 7,00-7,03(3H, m), 7,30-7,67(11H, m), 7,79-7,81(2H, m), 8,25(1H, d, J = 2,1Hz), 11,73(1H, brs).

MS:578 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 379 Síntesis de N-etil-N-fenil-2-([1-(3-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida hidrocloreuro

35 A una solución del compuesto (340 mg) obtenido en el Ejemplo 378 en ácido acético (20 ml) se añadió zinc en polvo (780 mg), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se eliminó el material insoluble por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (10 ml) al residuo, y se recolectó el precipitado por filtración. Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del objeto, y este se convirtió en a sal de hidrocloreuro con 1 mol/l ácido clorhídrico-acetato de etilo para dar el compuesto del título (83 mg) como un sólido blanco.

40  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,92 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,71(1H, dd, J = 14,0, 5,2Hz), 2,85(1H, dd, J = 14,0, 8,0Hz), 3,33-3,36(1H, m), 3,48-3,65(4H, m), 5,40(2H, s), 7,04-7,06(3H, m), 7,29(1H, d, J = 15,6Hz), 7,36-7,38(3H, m), 7,46-7,49(4H, m), 7,56(1H, d, J = 15,6Hz), 7,78-7,83(3H, m), 8,03(1H, d, J = 8,0Hz), 8,65(1H, s), 8,74(1H, d, J = 5,6Hz), 11,69(1H, brs).

45 MS: 544 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 380 Síntesis de hidroclicuro de N-etil-N-fenil-2-[[1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil]-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2-[1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

5 De la misma manera que en el Ejemplo 371 (5), el compuesto del título (600 mg) se obtuvo como un aceite utilizando sal de hidroclicuro (2,00 g) del compuesto obtenido en el Ejemplo 371 (4) y hidroclicuro de 2-(clorometil)piridina (990 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,23(9H, t, J = 7,2Hz), 3,16(2H, s), 4,20(6H, q, J = 7,2Hz), 5,37(2H, s), 6,89(1H, d, J = 7,6Hz), 7,16-7,21(1H, m), 7,44(1H, s), 7,49(1H, s), 7,59-7,64(1H, m), 8,54-8,56(1H, m).

(2) ([1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil)malonato de monoetilo

10 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (300 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (600 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,12 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,90(2H, d, J = 8,0Hz), 3,56(1H, t, J = 8,0Hz), 5,34(2H, s), 6,90(1H, d, J = 7,6Hz), 7,29(1H, dd, J = 7,6, 4,8Hz), 7,31(1H, s), 7,62(1H, s), 7,71-7,75(1H, m), 8,52(1H, d, J = 4,8Hz), 12,85(1H, brs).

15 (3) 3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxo-2-([1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil)propionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (340 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (297 mg) y N-etilanilina (150  $\mu\text{l}$ ).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,04 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,23(3H, t, J = 7,2Hz), 2,91(1H, dd, J = 14,4, 5,2Hz), 3,11(1H, dd, J = 14,4, 9,6Hz), 3,37(1H, dd, J = 9,6, 5,2Hz), 3,60-3,78(2H, m), 4,12(2H, q, J = 7,2Hz), 5,37(2H, s), 6,84(2H, brs), 7,06(1H, d, J = 7,6Hz), 7,17-7,23(1H, m), 7,23-7,30(5H, m), 7,59-7,66(1H, m), 8,56(1H, d, J = 4,4Hz).

(4) hidroclicuro de N-etil-N-fenil-2-((1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il)metil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

25 El compuesto mencionado más arriba (330 mg) se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3). La mezcla de la reacción se neutralizó con ácido clorhídrico diluido y se concentró bajo presión reducida. De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el residuo y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (150 mg). Este se convirtió en a sal de hidroclicuro con ácido clorhídrico 1 mol/l-acetato de etilo para dar el compuesto del título (80 mg) como un sólido blanco.

30  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,87-0,98(3H, m), 2,73(1H, dd, J = 14,0, 5,6Hz), 2,88(1H, dd, J = 14,0, 7,6Hz), 3,38(1H, dd, J = 7,6, 5,6Hz), 3,51-3,64(2H, m), 5,52(2H, s), 7,07-7,09(3H, m), 7,17(1H, d, J = 8,0Hz), 7,29(1H, d, J = 15,6Hz), 7,37-7,38(3H, m), 7,45-7,49(4H, m), 7,56(1H, d, J = 15,6Hz), 7,62-7,66(1H, m), 7,78-7,94(2H, m), 8,10-8,14(1H, m), 8,71(1H, d, J = 4,8Hz), 11,72(1H, brs).

MS: 544 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 381 Síntesis de 2-([1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil)-N-etil-N-(4-fluorofenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2-([1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil)-3-[N-etil-N-(4-fluorofenil)amina]-3-oxopropionato de etilo

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (2,12 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (2,51 g) obtenido en el Ejemplo 378 (5) y N-etil-4-fluoroanilina (1,24 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,99-1,03 (3H, m), 1,23(3H, t, J = 7,2Hz), 2,89(1H, dd, J = 14,4, 5,2Hz), 3,09(1H, dd, J = 14,4, 10,0Hz), 3,32(1H, dd, J = 10,0, 5,2Hz), 3,60-3,70(2H, m), 4,09-4,14(2H, m), 5,23(2H, s), 6,94-7,05(2H, m), 7,22-7,31(5H, m), 7,52-7,55(1H, m), 8,31(1H, d, J = 1,6Hz).

40 (2) Ácido 2-([1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil)-3-[N-etil-N-(4-fluorofenil)amino]-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,93 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,11 g).

45  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,88 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,69-2,87(2H, m), 3,14-3,20(1H, m), 3,41-3,63(2H, m), 5,33(2H, s), 6,76(2H, brs), 7,04-7,21(3H, m), 7,49-1,53(2H, m), 7,76(1H, dd, J = 8,3, 2,3Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,3Hz), 12-53(1H, brs).

(3) 2-([1-(2-cloro-5-piridilmetil)-2H-pirazol-4-il]metil)-N-etil-N-(4-fluorofenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (1,27 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,91 g) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (810 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,90 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,63-2,92(2H, m), 3,19-3,31(1H, m), 3,47-3,60(2H, m), 5,25(2H, s), 7,00-7,21(5H, m), 7,31(1H, d, J = 15,4Hz), 7,41-7,59 (7H, m), 7,77-7,80(2H, m), 8,24(1H, d, J 2,1Hz), 11,65(1H, brs).

MS: 596 (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 Ejemplo 382 Síntesis de hidrocloreto de N-etil-N-(4-fluorofenil)-2-([1-(3-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 379, el compuesto del título (51 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (1,24 g) obtenido en el Ejemplo 381.

- 10 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,64-2,90(2H, m), 3,30-3,37(1H, m), 3,48-3,60(2H, m), 5,38(2H, s), 7,08-7,21(5H, m), 7,31(1H, d, J = 15,6Hz), 7,48-7,49(4H, m), 7,56(1H, d, J = 15,6Hz), 7,73-7,80(3H, m), 7,96(1H, d, J=7,6Hz), 8,61(1H, s), 8,71(1H, d, J=0,8Hz), 11,68(1H, brs).

MS: 562 (M+H) +.

Ejemplo 383 Síntesis de 2-1(1-(2-aminobencil)-1H-pirazol-il]metil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2-[1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 371 (5), el compuesto del título (810 mg) se obtuvo como un aceite utilizando sal de hidrocloreto (1,13 g) del compuesto obtenido en el Ejemplo 371 (4) y bromuro de 2-nitrobencilo (700 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (9H, t, J = 1,8Hz), 4,22(6H, q, J = 1,8Hz), 5,67(2H, s), 6,69(1H, d, J = 7,6Hz), 7-43-7-53(2H, m), 7,46(1H, s), 7,51(1H, s), 8,09-8,11(1H, m).

(2) ((1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]metil}malonato de monoetilo

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (630 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (810 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,12 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,91(2H, d, J = 8,0Hz), 3,54-3,60(1H, m), 4,07(2H, q, J = 7,2Hz), 5,64(2H, s), 6,70-6,75(1H, m), 7,37(1H, s), 7,51-7,70(2H, m), 7,63(1H, s), 8,06-8,11(1H, m), 12,85(1H, brs).

(3) 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-([1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]metil)-3-oxopropionato de etilo

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (568 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (630 mg) y N-etilanilina (280 µl).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08(3H, t, J = 7,1Hz), 1,24(3H, t, J = 7,1Hz), 2,88-3,17(2H, m), 3,35-3,42(1H, m), 3,60-3,82(2H, m), 4,13(2H, q, J = 7,1Hz), 5,67(2H, s), 6,83-6,95(3H, m), 7,26-7,36(5H, m), 7,40-7,56(2H, m), 8,11(1H, d, J = 7,8Hz).

- 30 (4) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-([1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]metil)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (450 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (568 mg).

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93(3H, t, J = 7,2Hz), 2,72-2,89(2H, m), 3,18-3,25(1H, m), 3,52-3,61(2H, m), 5,64(2H, s), 6,87(2H, brs), 6,92-7,00(1H, m), 7,14(1H, s), 7,36(3H, brs), 7,45(1H, s), 7,53-7,61(1H, m), 7,64-7,72(1H, m), 8,05-8,10(1H, m), 12,56(1H, brs).

(5) N-etil-2-([1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]metil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (450 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (450 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (200 mg).

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88-0,98(3H, m), 2,66-3,93(2H, m), 3,30-3,42(1H, m), 3,49-3,65(2H, m), 5,58(2H, s), 6,70-6,77(1H, m), 7,03-7,12(3H, m), 7,27-7,69(11H, m), 7,74-7,81(2H, m), 8,06-8,11(1H, m), 11,70(1H, brs).

(6) 2-([1-(2-aminobencil)-1H-pirazol-4-il]metil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 45 A una solución del compuesto mencionado más arriba (430 mg) en etanol (20 ml) se añadieron ácido acético (1,0 ml) y zinc en polvo (500 mg), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 30 minutos. Se eliminó el material insoluble por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (30 ml) al residuo, y la mezcla se agitó. Se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (187 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,84(3H, t, J = 7,1Hz), 2,58-2,90(2H, m), 3,24-3,28(1H, m), 3,39-3,50(2H, m), 5,09(2H,

s), 5,24(2H, brs), 6,48-6,55(1H, m), 6,63-6,69(1H, m), 6,80(2H, brs), 6,95-7,42(12H, m), 7,49-7,54(2H, m).

MS: 558 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 384 Síntesis de 2-[[1-(3-aminobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2-[[1-(3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 371 (5), el compuesto del título (600 mg) se obtuvo como un aceite utilizando sal de hidrocloreto (1,13 g) del compuesto obtenido en el Ejemplo 371 (4) y bromuro de 3-nitrobencilo (560 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23 (9H, t, J = 7,2Hz), 3,31(2H, s), 4,20(2H, q, J = 7,2Hz), 5,33(2H, s), 7,42-7,52(4H, m), 8,01(1H, s), 8,12-8,16(1H, m).

(2) [[1-(3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]malonato de monoetilo

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (465 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (600 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,09 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,89(2H, d, J = 8,0Hz), 3,56(1H, t, J = 8,0Hz), 4,05(2H, q, J = 7,2Hz), 5,42(2H, s), 7,34(1H, s), 7,58-7,69(3H, m), 8,05(1H, s), 8,14(1H, d, J = 7,6Hz), 12,88(1H, brs).

(3) 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[[1-(3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-3-oxopropionato de etilo

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (400 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (465 mg) y N-etilanilina (210 µl).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,02 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,91(1H, dd, J = 14,4, 5,6Hz), 3,10(1H, dd, J = 14,4, 9,6Hz), 3,37(1H, dd, J = 9,6, 5,6Hz), 3,61-3,72(2H, m), 4,12(2H, q, J = 7,2Hz), 5,34(2H, s), 6,83(2H, brs), 7,24-7,38(5H, m), 7,50-7,56(2H, m), 8,09(1H, s), 8,15-8,17(1H, m).

- 20 (4) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[[1-(3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (384 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (400 mg).

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,69-2,89(2H, m), 3,12-3,20(1H, m), 3,42-3,63(2H, m), 4,03(2H, q, J = 7,2Hz), 5,44(2H, s), 6,71(2H, brs), 7,13(1H, s), 7,21-7,36(3H, m), 7,50(1H, s), 7,62-7,77(2H, m), 8,13-8,17(2H, m), 12,55(1H, brs).

(5) N-etil-2-[[1-(3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (272 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (375 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (163 mg).

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,62-2,93(2H, m), 7,15-3,31(1H, m), 3,45-3,62(2H, m), 5,37(2H, s), 6,90-7,08(3H, m), 7,20-7,64(11H, m), 7,70-7,82(2H, m), 8,03(1H, s), 8,01-8,18(1H, m), 11,68(1H, brs).

(6) 2-[[1-(3-aminobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 383 (6), el compuesto del título (107 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (260 mg).

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,58-2,94(2H, m), 3,24-3,30(1H, m), 3,40-3,57(2H, m), 5,02(2H, s), 5,06(2H, s), 6,32-6,50(3H, m), 6,75-7,22(10H, m), 7,29-7,43(3H, m), 7,49-7,56(2H, m).

MS: 558 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 385 Síntesis de 2-[[1-(bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2-1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropionato de etilo

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (3,52 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (3,48 g) obtenido en el Ejemplo 371 (6).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86-0,92(6H, m), 1,12(3H, t, J = 7,1Hz), 2,87(2H, d, J = 7,4Hz), 3,15-3,24(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,4Hz), 4,04(2H, q, J = 7,4Hz), 5,23(2H, s), 7,15(2H, d, J = 7,2Hz), 7,26-7,33(4H, m), 7,50(1H, s).

(2) Ácido 2-[[1-(bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (3,32 g) se obtuvo como un aceite utilizando el

compuesto mencionado más arriba (3,62 g)

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,82-0,91(6H, m), 2,81-2,89(2H, m), 3,11-3,30(4H, m), 3,75(1H, t, J = 7,2Hz), 5,23(2H, s), 7,15(2H, d, J = 6,4Hz), 7,25-7,33(4H, m), 7,49(1H, s), 12,56(1H, brs).

(3) 2-[[1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (2,02 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,32 g) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (1,85 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,90-0,96 (6H, M), 2,86(2H, d, J = 7,2Hz), 3,11-3,27(4H, m), 3,73(1H, t, J = 7,2Hz), 5,17(2H, s), 7,13(2H, d, J = 7,2Hz), 7,23-7,32(5H, m), 7,43-7,50(4H, m), 7,56(1H, d, J = 15,2Hz), 7-72(2H, d, J = 7,2Hz), 11,99(1H, brs).

- 10 MS: 495(M+H) $^+$ .

Ejemplo 386 Síntesis de N,N-dietil-2-[[1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il)metil]-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 3-(N,N-dietilamino)-2-[[1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (1,71 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (2,12 g) obtenido en el Ejemplo 375 (5).

- 15  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93-1,07(6H, m), 1,26(3H, t, J = 7,2Hz), 3,00-3,17(3H, m), 3,24-3,40(3H, m), 3,62-3,66(1H, m), 4,15(2H, q, J = 7,2Hz), 5,18(2H, s), 6,97-7,03(2H, m), 7,14-7,20(2H, m), 7,21(1H, s), 7,36(1H, s).

(2) Ácido 3-(N,N-dietilamino)-2-[[1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,48 g) se obtuvo como un sólido amarillo pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,70 g).

- 20  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,83-0,90 (6H, m), 2,83(2H, d, J = 7,2Hz), 3,05-3,32(4H, m), 3,74(1H, t, J = 7,2Hz), 5,22(2H, s), 7,11-7,25(5H, m), 7,49(1H, s), 12,58(1H, brs).

(3) N,N-dietil-2-[[1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il)metil]-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (740 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,48 g) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (780 mg).

- 25  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,89-0,95(6H, m), 2,86(2H, d, J = 7,2Hz), 3,11-3,27(4H, m), 3,72(1H, t, J = 7,2Hz), 5,16(2H, s), 7,09-7,23(5H, m), 7,30(1H, d, J = 15,2Hz), 7,43-7,48(4H, m), 7,56(1H, d, J = 15,2Hz), 7,73(2H, dd, J = 7,6, 1,6Hz), 11,99(1H, brs).

MS: 513(M+H) $^+$ .

Ejemplo 387 Síntesis de 2-[[1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-il)metil]-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 30 (1) 1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 375 (1), el compuesto del título (33,8 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando cloruro de 4-clorobencilo (25,0 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,26 (3H, t, J = 7,2Hz), 4,21(2H, q, J = 7,2Hz), 5,37(2H, s), 7,29(2H, d, J = 8,4Hz), 7,42(2H, d, J = 8,4Hz), 7,87(1H, s), 8,47(1H, s).

- 35 (2) (1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-il)metanol

De la misma manera que en el Ejemplo 128 (2), el compuesto del título (8,20 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,00 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,58 (2H, d, J = 4,0Hz), 5,24(2H, s), 7,16(2H, d, J = 8,4Hz), 7,30-7,34(2H, m), 7,38(1H, s), 7,53(1H, s).

- 40 (3) 1-(4-clorobencil)-4-(clorometil)-1H-pirazol

De la misma manera que en el Ejemplo 375 (3), el compuesto del título (8,19 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (7,97 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,52 (2H, s), 5,24(2H, s), 7,15 (2H, d, J = -8,4Hz), 7,29-7,34(2H, m), 7,40(1H, s), 7,55(1H, s).

(4) 2-[1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (8,18 g). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (12,3 g) como un aceite.

5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,21(9H, t, J = 7,2Hz), 3,29(2H, s), 4,18(6H, q, J = 7,2Hz), 5,19(2H, s), 7,09(2H, d, J = 8,4Hz), 7,28(2H, d, J = 8,4Hz), 7,36(1H, s), 7,39(1H, s).

(5) {[1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil}malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (9,30 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (12,3 g).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,21(3H, t, J = 6,8Hz), 3,07-3,09(2H, m), 3,55(1H, t, J = 7,2Hz), 4,15-4,20(2H, m), 5,21(2H, s), 7,09(2H, d, J = 8,0Hz), 7,24-7,28(2H, m), 7,29(1H, s), 7,39(1H, s).

(6) 2-[1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (3,90 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,71 g).

15  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,98 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,04(3H, t, J = 7,1Hz), 1,22(3H, t, J = 7,1Hz), 3,00-3,39(6H, m), 4,15 (2H, q, J = 7,1Hz), 5,18(2H, s), 7,11(2H, d, J = 8,3Hz), 7,22(1H, s), 7,28(2H, d, J = 8,3Hz), 7,36(1H, s).

(7) Ácido 2-[1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (3,60 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,88 g).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,04(6H, t, J = 7,2Hz), 2,95-3,22(5H, m), 3,46-3,55(1H, m), 3,60-3,66(1H, m), 5,20(2H, s), 7,10-7,15(2H, m), 7,22-7,36(4H, m).

(8) 2-[1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (1,79 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,51 g) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (1,76 g).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,89-0,96(6H, m), 2,86(2H, d, J = 7,2Hz), 3,09-3,28(4H, m), 3,73(1H, t, J = 7,2Hz), 5,18(2H, s), 7,15(2H, d, J = 8,0Hz), 7,24-7,36(4H, m), 7,43-7,49(4H, m), 7,56(1H, d, J = 15,6Hz), 7,37(2H, d, J = 8,0Hz), 11,99(1H, brs).

MS: 529(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 388 Síntesis de 2-[1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

30 (1) 2-[1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (1,15 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (1,63 g) obtenido en el Ejemplo 378 (5).

35  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,99 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,22(3H, t, J = 7,2Hz), 3,00-3,44(6H, m), 3,62-3,69(1H, m), 4-16(2H, q, J = 7,2Hz), 5,21(2H, s), 7,26-7,29(2H, m), 7,38(1H, s), 7,47(1H, dd, J = 8,1, 2,4Hz), 8,25(1H, d, J = 2,4Hz).

(2) Ácido 2-[1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (850 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,15 g).

40  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,81-0,89 (6H, m), 2,83(2H, d, J = 7,2Hz), 3,10-3,31(4H, m), 3,75(1H, t, J = 7,2Hz), 5,30(2H, s), 7,27(1H, s), 7,49(1H, d, J = 8,1Hz), 7,56(1H, s), 7,64(1H, dd, J = 8,1, 2,4Hz), 8,26(1H, d, J = 2,4Hz), 12,56(1H, brs).

(3) 2-[1-(2-cloro-5-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (442 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (850 mg) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (430 mg).

45  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,86-0,94 (6H, m), 2,86(2H, d, J = 6,6Hz), 3,07-3,30(4H, m), 3,71(1H, t, J = 6,6Hz),

5,25(2H, s), 7,26(1H, s), 7,34(1H, d, J = 15,6Hz), 7,45-7,47(4H, m), 7,54-7,61(2H, m), 7,73-7,76(2H, m), 8,25(1H, d, J = 2,1Hz), 12,07(1H, brs).

MS: 530 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 389 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (2,05 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (2,14 g) obtenido en el Ejemplo 358 (2).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,78-0,98 (6H, m), 2,73(2H, m), 3,06-3,21(4H, m), 3,70(1H, t, J = 7,2Hz), 5,08(1H, d, J = 10,2Hz), 5,14(1H, d, J = 10,2Hz), 7,11(2H, d, J = 6,8Hz), 7,15(1H, s), 7,23-7,32(3H, m), 7,34(1H, s), 7,68-7,77(2H, m), 7,81(1H, dd, J = 8,4, 1,6Hz), 8,07(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,4Hz), 8,21(1H, d, J = 8,0Hz), 8,57(1H, d, J = 1,6Hz), 12,29(1H, brs).

MS: 519 (M+H) +.

Ejemplo 390 Síntesis de N,N-dietil-2-[[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 375 (1), el compuesto del título (1,90 g) se obtuvo como un aceite utilizando bromuro de 2-fluorobencilo (1,53 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,33(3H, t, J = 7,2Hz), 4,28(2H, q, J = 7,2Hz), 5,36(2H, s), 7,06-7,38(4H, m), 7,92(1H, s), 7,93(1H, s).

(2) [1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metanol

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 128 (2), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,90 g), y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (860 mg) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54 (3H, t, J = 5,2Hz); 4,57(2H, d, J = 5,2Hz), 5,33(2H, s), 7,05-7,13(2H, m), 7,17-7,20(1H, m), 7,25-7,33(1H, m), 7,44(1H, s), 7,52(1H, s).

(3) 1-(2-fluorobencil)-4-(clorometil)-1H-pirazol

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 375 (3), el compuesto del título (937 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (860, mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,53 (2H, s), 5,33(2H, s), 7,06-7,34(4H, m), 7,47(1H, s), 7,54(1H, s).

(4) 2-(1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del título (1,70 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (937 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21(9H, t, J = 7,2Hz), 3,30(2H, s), 4,18(6H, q, J = 7,2Hz), 5,28(2H, s), 7,03-7,09(3H, m), 7,25-7,28(1H, m), 7,39(1H, s), 7,40(1H, s).

(5) [[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]malonato de monoetilo

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (1,24 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,68 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23(3H, t, J = 7,2Hz), 3,09-3,14(2H, m), 3,56(1H, t, J = 7,2Hz), 4,17(2H, q, J = 7,2Hz), 5,30(2H, s), 7,04-7,13(3H, m), 7,26-7,30(1H, m), 7,30(1H, s), 7,38(1H, s).

(6) 3-(N,N-dietilamino)-2-[[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-3-oxopropionato de etilo

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (1,06 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,24 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) 80,85-0,92 (6H, m), 1,12(3H, t, J = 7,0Hz), 2,87(2H, d, J = 7,4Hz), 3,15-3,23(4H, m), 3,86(1H, t, J = 7,4Hz), 4,04(2H, q, J = 7,0Hz), 5,29(2H, s), 7,03-7,22(3H, m), 7,26(1H, s), 7,30-7,39(1H, m), 7,49(1H, s).

(7) Ácido 3-(N,N-dietilamino)-2-[[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-3-oxopropiónico

- 45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (962 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el

compuesto mencionado más arriba (1,04 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83-0,91(6H, m), 2,83-2,85(2H, m), 3,12-3,27(4H, m), 3,74(1H, dd, J = 8,0, 7,2Hz), 5,28(2H, s), 7,07-7,22(3H, m), 7,24(10, s), 7,32-7,36(1H, m), 7,47(1H, s).

(8) N,N-dietil-2-[[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (577 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (930 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,77-0,88 (6H, m), 2,71-2,82 (2H, m), 3,04-3,20(4H, m), 3,70(1H, t, J = 7,2Hz), 5,15(1H, d, J = 10,2Hz), 5,29(1H, d, J = 10,2Hz), 7,01-7,05(10, m), 7,10-7,21(3H, m), 7,31-7,37(2H, m), 7,6B-7,76(2H, m), 7,82(1H, dd, J = 8,8, 1,6Hz), 8,06(10, d, J = 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,8Hz), 8,21(1H, d, J = 8,0Hz), 8,57(1H, d, J = 1,6Hz), 12,31(1H, brs).

10

MS:537(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 391 Síntesis de 2-((1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il)metil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) 2-[[1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropionato de etilo

15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (389 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (410 mg) obtenido en el Ejemplo 377 (2).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,99-1,07(6H, m), 1,22(3H, t, J = 7,2Hz), 3,03-3,18(3H, m), 3,23-3,42(3H, m), 3,66(1H, dd, J = 9,6, 6,0Hz), 4,16(2H, q, J = 7,2Hz), 5,34(2H, s), 6,98(1H, dd, J = 7,2, 1,2Hz), 7,19-7,28(3H, m), 7,36-7,38(2H, m).

(2) Ácido 2-[[1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropiónico

20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (351 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (378 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,90 (6H, t, J = 7,2Hz), 2,83-2,90(2H, m), 3,10-3,30(4H, m), 3,73-3,79(1H, m), 5,33(2H, s), 6,85-6,92(1H, m), 7,24-7,36(3H, m), 7,45-7,52(2H, m), 12,52(1H, brs).

(3) 2-[[1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]metil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (150 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (351 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,75-0,88(6H, m), 2,74-2,84(2H, m), 3,07-3,21(4H, m), 3,73(1H, t, J = 7,2Hz), 5,22(2H, s), 6,84(1H, d, J = 7,6Hz), 7,20(1H, s), 7,23-7,33(2H, m), 7,36(1H, s), 7,45(1H, d, J = 8,0Hz), 7,67-7,84(3H, m), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,20(1H, d, J = 8,0Hz), 8,57(1H, s), 12,30(1H, brs).

30 MS: 553 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 392 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-[[1-((2E)-3-fenil-2-propen-1-il)-1H-pirazol-4-il]metil]malonamida

(1) 2-[[1-((2E)-3-fenil-2-propen-1-il)-1H-pirazol-4-il]metil]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

35 De la misma manera que en el Ejemplo 371 (5), el compuesto del título (1,04 g) se obtuvo como un aceite utilizando sal de hidrocioruro (1,50 g) del compuesto obtenido en el Ejemplo 371 (4) y cloruro de trans-cinamilo (630 µl).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23 (9H, t, J = 7,1Hz), 3,31(2H, s), 4,20(6H, q, J = 7,1Hz), 4,82(1H, d, J = 8,8Hz), 6,26-6,54(2H, m), 7,22-7,42(7H, m).

(2) ((1-((2E)-3-fenil-2-propen-1-il)-1H-pirazol-4-il]metil)malonato de monoetilo

40 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (540 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,04 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,11(3H, t, J = 7,2Hz), 2,99(2H, d, J = 7,6Hz), 3,55(1H, t, J = 7,6Hz), 4,05(2H, q, J = 7,2Hz), 4,83(1H, d, J = 5,6Hz), 6,37-6,52(2H, m), 7,22-7,46(6H, m), 7,53(1H, s), 12,79(1H, brs).

(3) 3-(N,N-dietilamino)-3-oxo-2-[[1-((2E)-3-fenil-2-propen-1-il)-1H-pirazol-4-il]metil]propionato de etilo

45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (496 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (530 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,98-1,11 (6H, m), 1,22(3H, t, J = 7,2Hz), 3,04-3,20(3H, m), 3,31-3,38(3H, m), 3,67(1H, dd, J = 8,8, 6,4Hz), 4,16(2H, q, J = 7,2Hz), 4,81(2H, d, J = 6,4Hz), 6,27-6,34(1H, m), 6,54(1H, d, J = 16,0Hz), 7,23-7,37(7H, m).

(4) Ácido 3-(N,N-dietilamino)-3-oxo-2-((1-((2E)-3-fenil-2-propen-1-il)-1H-pirazol-4-il)metil)propiónico

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (430 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (493 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92 (6H, t, J = 7,2Hz), 2,86(2H, d, J = 7,2Hz), 3,10-3,26(4H, m), 3,71-3,79(1H, m), 4,81(2H, d, J = 6,0Hz), 6,33-6,53(2H, m), 7,25-7,41(6H, m), 7,45(1H, s), 12,48(1H, brs).

(5) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-t[1-((2E)-3-fenil-2-propen-1-il)-1H-pirazol-4-il]metil}malonamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (315 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (423 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83-0,88(6H, m), 2,78(2H, d, J = 7,2Hz), 3,07-3,25(4H, m), 3,71(1H, t, J = 7,2Hz), 4,68-4,71(2H, m), 6,27-6,35(1H, m), 6,47(1H, d, J = 16,0Hz), 7,15(1H, s), 7,25-7,41(6H, m), 7,65-7,83(3H, m), 8,06(1H, d, J = 8,0Hz), 8,13(1H, d, J = 8,8Hz), 8,21(1H, d, J = 8,0Hz), 8,56(1H, s), 12,28(1H, brs).

- 15 MS: 545 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 393 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-([1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]metil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (150 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (170 mg) obtenido en el Ejemplo 392 a temperatura ambiente.

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83-0,87(6H, m), 1,85-1,99(2H, m), 2,44(2H, t, J = 7,8Hz), 2,75(2H, d, J = 7,2Hz), 3,06-3,27(4H, m), 3,70(1H, t, J = 7,2Hz), 3,77-3,92(2H, m), 7,13-7,29(7H, m), 7,65-7,83(3H, m), 8,05-8,23(3H, m), 8,57(1H, s), 12,34(1H, brs).

MS: 547 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 394 Síntesis de 2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 5-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 132 (1), el compuesto del título (12,6 g) se obtuvo como un sólido amarillo utilizando ácido 1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (10,0 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30(3H, t, J = 7,2Hz), 1,58(3H, s), 1,78(3H, s), 3,08(2H, d, J = 4,4Hz), 4,03(2H, q, J = 7,2Hz), 4,71(1H, t, J = 4,4Hz), 7,18(1H, s), 7,43(1H, s).

(2) Ácido 2-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino]-3-oxopropiónico

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,19 g) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (5,33 g). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,77 g) como un polvo blanco.

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,86-0,96(6H, m), 1,33(3H, t, J = 7,2Hz), 2,71(1H, dd, J = 14,0, 5,6Hz), 2,80(1H, dd, J = 14,0, 9,6Hz), 3,01(1H, dd, J = 9,6, 5,6Hz), 4,07(2H, q, J = 7,2Hz), 4-75-4,83(1H, m), 6,26-6,34(1H, m), 7-03(1H, s), 7,15-7,24(2H, m), 7,26-7,32(1H, m), 7,32(1H, s), 12,52(1H, brs).

(3) 2-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (843 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,76 g) y trans-β-estirenosulfonamida (930 mg).

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,82-0,96(6H, m), 1,24(3H, t, J = 7,2Hz), 2,70(1H, dd, J = 14,0, 5,6Hz), 2,84(1H, dd, J = 14,0, 8,0Hz), 3,18(1H, dd, J = 8,0, 5,6Hz), 3,95(2H, q, J = 7,2Hz), 4-70-4,77(1H, m), 6,97(1H, s), 6,97-7,15(3H, m), 7,22(1H, s), 7,26-7,36(1H, m), 7,31(1H, d, J = 15,2Hz), 7,46-7,50(3H, m), 7,56(1H, d, J = 15,2Hz), 7,79-7,81(2H, m), 11,61(1H, brs).

MS: 513(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 395 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-[(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil]-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 5-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

5 De la misma manera que en el Ejemplo 132 (1), el compuesto del título (11,2 g) se obtuvo como un sólido amarillo utilizando ácido 1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (7,98 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,34 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,57(3H, s), 1,78(3H, s), 3,08(2H, d, J = 4,5Hz), 4,40(1H, sept, J = 6,9Hz), 4,69(1H, t, J = 4,5Hz), 7,18(1H, s), 7,44(1H, s).

(2) Ácido 3-[N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino]-2-[(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-oxopropiónico

10 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (2,31 g) se obtuvo como un polvo amarillo pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,06 g) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (7,04 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,82-0,95 (6H, m), 1,38(6H, d, J = 6,4Hz), 2,71(1H, dd, J = 14,0, 5,2Hz), 2,81(1H, dd, J = 14,0, 9,6Hz), 3,01(1H, dd, J = 9,6, 5,2Hz), 4,44(1H, sept, J = 6,4Hz), 4,76-4,83(1H, m), 6,22-6,26(1H, m), 7,04(1H, s), 7,11-7,21(2H, m), 7,27-7,32(1H, m), 7,35(1H, s), 12,52(1H, brs).

(3) N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-[(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil]-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (1,53 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,29 g) y trans-β-estirenosulfonamida (1,16 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86-0,92(6H, m), 1,29(6H, d, J = 6,5Hz), 2,64-2,89(2H, m), 3,14-3,20(1H, m), 4,32(1H, sept, J = 6,5Hz), 4,68-4,79(1H, m), 6,96(1H, s), 6,96-7,16(3H, m), 7,23(1H, s), 7,27-7,39(1H, m), 7,31(1H, d, J = 15,4Hz), 7,43-7,52(3H, m), 7,56(1H, d, J = 15,4Hz), 7,79-7,81(2H, m), 11,61(1H, brs).

20 MS: 527(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 396 Síntesis de N-isopropil-2-[(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-(3-trifluorometilfenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) Ácido 3-[N-isopropil-N-(3-trifluorometilfenil)amino]-2-[(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-oxopropiónico

25 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (931 mg) se obtuvo como un polvo amarillo pálido utilizando el compuesto (2,00 g) obtenido en el Ejemplo 395 (1) y N-isopropil-3-trifluorometilfenilamino (6,10 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87-0,96(6H, m), 1,28-1,46(6H, m), 2,64-3,00(3H, m), 4,32-4,50(1H, m), 4,65-4,90(1H, m), 6,42-6,60(1H, m), 7,03(1H, d, J = 5,7Hz), 7,35-7,82(4H, m), 12,94(1H, brs).

(2) N-isopropil-2-[(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-(3-trifluorometilfenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (643 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (931 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (410 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85-1,01(6H, m), 1,27(6H, d, J = 6,4Hz), 2,68-2,91(2H, m), 3,08-3,17(1H, r), 4,29(1H, Sept, J = 6,4Hz), 4,78(1H, sept, J = 6,7Hz), 6,83-6,93(1H, m), 7,14-7,86(12H, m), 11,65(1H, brs).

MS: 577(M+H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 397 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-[(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil]-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (1,00 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (1,38 g) obtenido en el Ejemplo 395 (2).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,78-0,90 (6H, m), 1,29-1,32(6H, m), 2,62(1H, dd, J = 14,0, 5,8Hz), 2,75(1H, dd, J = 14,0, 7,6Hz), 3,10-3,18(1H, m), 4,24(1H, sept, J = 6,6Hz), 4,68(1H, sept, J = 6,7Hz), 6,79-6,97 (3H, m), 6,89 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,25-7,34(1H, m), 7,67-7,82(3H, m), 8,07-8,28(3H, m), 8,56(1H, s), 11,92(1H, brs).

MS: 551(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 398 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-2-(2-tiazolil)etenil)sulfonil}malonamida

(1) N-terc-butil-2-hidroxi-2-(2-tiazolil)etanosulfonamida

45 A una solución de N-(terc-butil)metanosulfonamida (3,44 g) en THF (30 ml) se añadió una solución 2,0 mol/l de diisopropilamida de litio en heptano/THF/etilbenceno a -78°C, y la mezcla se agitó a -40°C durante 45 minutos. La

mezcla de la reacción se enfrió nuevamente hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , y se añadió en gotas una solución de 2-tiazolcarboxialdehído (2,57 g) en THF (20 ml). La mezcla de la reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 1 hora, y se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l (50 ml) que contenía hielo, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadieron ácido clorhídrico 1 mol/l (50 ml) y acetato de etilo (300 ml) para extraer el residuo, y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,05 g) como un polvo marrón pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,41(9H, s), 3,40-3,57(1H, m), 3,80-3,92(1H, m), 4,28(1H, brs), 4,42(1H, brs), 5,48-5,60(1H, m), 7,37(1H, d, J = 3,6Hz), 7,76(1H, d, J = 3,3Hz).

(2) N-terc-butyl-((E)-2-(2-tiazolil)etileno)sulfonamida

A una solución del compuesto mencionado más arriba (3,05 g) en cloruro de metileno (30 ml) se añadieron trietilamina (4,80 ml) y cloruro de metanosulfonilo (1,34 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas. Se añadieron ácido clorhídrico 1 mol/l (100 ml) y cloruro de metileno para extraer la mezcla de la reacción, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2,84 g) como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,39(9H, s), 4,40(1H, brs), 7,20(1H, d, J = 15,0Hz), 7,48(1H, d, J = 3,3Hz), 7,56(1H, d, J = 15,0Hz), 7,94(1H, d, J = 3,3Hz).

(3) [(E)-2-(2-tiazolil)etileno)sulfonamida

Al compuesto mencionado más arriba (2,84 g) se añadió ácido trifluoroacético (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se ajustó hasta pH = 8-9 mediante la adición de solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio bajo enfriamiento con hielo. Se añadió acetato de etilo (100 ml) para extraer la mezcla, y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,39 g) como un polvo rojo.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,29(2H, brs), 7,36(1H, d, j = 14,5Hz), 7,49(1H, d, J = 15,3Hz), 7,94(1H, d, J = 3,1Hz), 8,00(1H, d, J = 3,1Hz).

(4) 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-etil-N-fenil-N'-[(E)-2-(2-tiazolil)etenil]sulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), un producto condensado se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (380 mg) y el compuesto (604 mg) obtenido en el Ejemplo 371 (6). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar un sólido blanco (578 mg), este y N-etilanilina (156 mg) se condensaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 (4) para dar un producto crudo, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (60 mg) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,89-0,92(3H, m), 2,50-2,70(1H, m), 2,76-2,82(1H, m), 2,95-2,97(1H, m), 3,25-3,57(2H, m), 5,22(2H, s), 6,86-6,88(2H, m), 7,04(1H, s), 7,15-7,39(11H, m), 7,84-7,94(2H, m).

MS: 550(M+H) $^+$ .

Ejemplo 399 Síntesis de 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-2-(3-piridil)etenil) sulfonil)malonamida

(1) N-terc-butyl-2-hidroxi-2-(3-piridil)etanosulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 398 (1), el compuesto del título (2,93 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando 3-piridinacarboxialdehído (2,43 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,41(9H, s), 3,21-3,52(2H, m), 4-06(1H, brs), 4,56(1H, brs), 5,28-5,41(1H, m), 7,28-1,39(1H, m), 7,70-7,81(1H, m), 8,49-8,68(2H, m).

(2) N-terc-butyl- ((E)-2-(3-piridil)etileno)sulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 398 (2), el compuesto del título (2,43 g) se obtuvo como un polvo marrón pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,93 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,38 (9H, s), 4,41(1H, brs), 6,90(1H, d, J = 15,7Hz), 7,29-7,40(1H, m), 7,46(1H, d, J = 15,5Hz), 7,72-7,88(1H, m), 8,56-8,69(1H, m), 8,72(1H, d, J = 2,1Hz)

(3) ((E)-2-(3-piridil)etileno) sulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 398 (3), el compuesto del título (433 mg) se obtuvo como un polvo marrón pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,43 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,19 (2H, brs), 7,25-7,53(3H, m), 8,17(1H, dd, J = 6,1, 2,0Hz), 8,59(1H, dd, J = 4,5,

1,3Hz), 8,85(1H, d, J = 1,9Hz).

(4) 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-2-(3-piridil)etenil]sulfonil]malonamida

5 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), un producto condensado se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (368 mg) y el compuesto (604 mg) obtenido en el Ejemplo 371 (6). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar un sólido blanco (228 mg). Este y N-etilanilina (66 mg) se condensaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 (4) para dar un producto crudo, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (28 mg) como un polvo blanco.

10  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,90 (3H, t, J = 6,8Hz), 2,67-2,72(2H, m), 2,82-2,88(1H, m), 3,38-3,40(2H, m), 5,20(2H, s), 6,98-6,99(3H, m), 7,13-7,15(2H, m), 7,28-7,36(7H, m), 7,54-7,65(3H, m), 8,35-8,36(1H, m), 8,68-8,69(1H, m), 8,97-8,98(1H, m), 11,78(1H, brs).

MS: 544 (M+H)  $^+$ .

Ejemplo 400 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-2-(4-fluorofenil)etenil]sulfonil]malonamida

15 (1) N-terc-butil-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietanosulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 398 (1), el compuesto del título (9,27 g) se obtuvo como un polvo marrón pálido utilizando 4-fluorobenzaldehído (5,49 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,38(9H, s), 3,29-3,31(1H, m), 3,35-3,38(1H, m), 4,11-4,13(1H, m), 4,66-4,68(1H, m), 5,24-5,30(1H, m), 7,02-7,09(2H, m), 7,32-7,38(2H, m).

20 (2) N-terc-butil-[(E)-2-(4-fluorofenil)etilenosulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 398 (2), el compuesto del título (6,58 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (9,27 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,38 (9H, s), 4,20(1H, brs), 6,73(1H, d, J = 15,2Hz), 7,04-7,12(2H, m), 7,39-7,40(1H, m), 7,44-7,48(2H, m).

25 (3) [(E)-2-(4-fluorofenil)etilenosulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 398 (3), el compuesto del título (1,56 g) se obtuvo como un polvo rojo utilizando el compuesto mencionado más arriba (6,58 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400Hz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,09(2H, brs), 7,19-7,34(4H, m), 7,74-7,78(2H, m).

(4) 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-2-(4-fluorofenil)etenil]sulfonil]malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (548 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (302 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 371 (8).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,04(3H, t, J = 6,8Hz), 2,85-2,89(1H, m), 3,01-3,07(1H, m), 3,35-3,39(1H, m), 3,55-3,57(1H, m), 3,73-3,76(1H, m), 4,73-4,75(2H, m), 5,24(2H, s), 6,85(1H, d, J = 15,6Hz), 7,08-7,21(3H, m), 7,28-7,35(8H, m), 7,47-7,52(4H, m).

35 MS: 561 (M+H)  $^+$ .

Ejemplo 401 Síntesis de N-etil-N-fenil-2-([1-(1-feniletil)-1H-pirazol-4-il]metil)-N'-((E)-estirilsulfonil]malonamida

(1) (1-bencil-1H-pirazol-4-il)metoxi-terc-butildimetilsilano

40 A una solución de (1-bencil-1H-pirazol-4-il)metanol (3,84 g) en cloruro de metileno (100 ml) se añadieron trietilamina (2,80 ml), 4-dimetilaminopiridina (100 mg) y cloruro de terc-butildimetilsililo (3,80 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio a la mezcla de la reacción, y se eliminó el material insoluble por filtración. Se añadió acetato de etilo (100 ml) para extraer el filtrado, y la capa orgánica se lavó con solución salina. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (6,00 g).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,08-0,10(6H, m), 0,87-0,89(9H, m), 0,91-0,94(3H, m), 1,87-1,89(2H, m), 4,57-4,61(2H, m), 7,17-7,26(2H, m), 7,29-7,33(2H, m), 7,41-7,52(2H, m).

## (2) [1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]metanol

5 A una solución del compuesto mencionado más arriba (1,00 g) en THF (50 ml) se añadió 2,6 mol/l solución de n-butí  
 litio-hexano (1,70 ml) bajo enfriamiento hasta -78°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió yoduro de metilo  
 (1,20 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de permitir que se calentara hasta  
 10 temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100  
 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El  
 residuo se disolvió en THF (20 ml), se añadió fluoruro de tetrabutamonio (5,0 ml) a temperatura ambiente, y la  
 mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de  
 etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica se concentró bajo presión  
 reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2,76  
 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,88-1,90 (3H, m), 2,35(2H, s), 4,52-4,56(2H, m), 5,46-5,49(1H, m), 7,13-7,25(3H, m),  
 7,29-7,41(2H, m), 7,55(2H, s).

## (3) 4-(clorometil)-1-(1-feniletíl)-1H-pirazol

15 De la misma manera que en el Ejemplo 375 (3), el compuesto del título (1,57 g) se obtuvo utilizando el compuesto  
 mencionado más arriba (2,16 g).

## (4) ((1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]metil)malonato de monoetilo

20 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto  
 mencionado más arriba (1,57 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 117 (2) para dar  
 el compuesto del título (1,59 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) 81,23-1,33 (3H, m), 1,84(3H, s), 3,15(2H, s), 3,54-3,57(1H, m), 4,25-4,27(2H, m), 5,49-  
 5,51(2H, m), 7,11-7,13(2H, m), 7,28-7,40(4H, m).

## (5) Ácido 3-oxo-2-((1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]metil)-3-[(E)-estirilsulfonyl]amino]propiónico

25 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto  
 mencionado más arriba (1,57 g) y trans-β-estirenosulfonamida (1,35 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma  
 manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (2,02 g) como un sólido blanco.

## (6) N-etil-N-fenil-2-[(1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]metil]-N'-(E)-estirilsulfonylmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (69 mg) se obtuvo como un polvo blanco  
 utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,46 g) y N-etilanilina (400 mg).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00-1,03(3H, m), 1,84-1,87(3H, m), 2,81-2,86(1H, m), 3,01-3,07(1H, m), 3,22-3,26(1H,  
 m), 3,51-3,59(1H, m), 3,65-3,71(1H, m), 5,38-5,44(1H, m), 7,02(1H, d, J = 15,6Hz), 7,16-7,20(3H, m), 7,24-7,35(5H,  
 m), 7,39-7,41(5H, m), 7,43-7,52(3H, m), 7,71(1H, d, J = 15,6Hz), 10,20(1H, brs).

MS: 557 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 402 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il]metil]-N-etil-N-fenil-N'-(4-tolilsulfonyl)malonamida

35 (1) Ácido 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il]metil]-3-oxo-3-[(4-tolilsulfonyl) amino]propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), un producto condensado se obtuvo utilizando p-toluenosulfonamida  
 (283 mg) y el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 371 (6). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera  
 que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título {670 mg) como un sólido blanco.

## (2) 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il]metil]-N-etil-N-fenil-N'-(4-tolilsulfonyl)malonamida

40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (170 mg) se obtuvo como un polvo blanco  
 utilizando el compuesto mencionado más arriba (670 mg) y N-etilanilina {190 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,99 (3H, t, J = 7,6Hz), 2,42(3H, s), 2,65-2,70(1H, m), 2,90-2,96(1H, m), 3,11-3,14(1H,  
 m), 3,46-3,53(1H, m), 3,64-3,72(1H, m), 5,20(2H, m), 7,02(1H, s), 7,11(1H, s), 7,20-7,25(2H, m), 7,25-7,37(10H, m),  
 7,93(2H, d, J = 8,0Hz), 10,24(1H, brs).

45 MS: 531 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 403 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N'-(4-clorofenilsulfonil)-N-etil-N-fenilmalonamida

(1) Ácido 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-((4-clorofenilsulfonil)amino)-3-oxopropiónico

5 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), un producto condensado se obtuvo utilizando 4-clorobencenosulfonamida (317 mg) y el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 371 (6). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (617 mg) como un sólido blanco.

(2) 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N'-(4-clorofenilsulfonil)-H-etil-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (94 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (617 mg) y N-etilanilina (167 mg).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,01-1,03(3H, m), 2,63-2,72(1H, m), 2,88-2,93(1H, m), 3,13-3,17(1H, m), 3,45-3,61(1H, m), 3,65-3,72(1H, m), 5,24(2H, m), 6,95(1H, s), 6,96(1H, s), 7,00-7,26(4H, m), 7,31-7,47(6H, m), 7,48-7,52(2H, m), 7,98(2H, d,  $J = 8,8\text{Hz}$ ), 10,47(1H, brs).

MS: 551(M+H) $^+$ .

15 Ejemplo 404 Síntesis de N-etil-N-(4-fluorofenil)-2-[[1-(3-metil-2-buten-1-il)-1H-pirazol-4-il]metil]-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) [1-(3-metil-2-buten-1-il)-1H-pirazol-4-il]metanol

De la misma manera que en el Ejemplo 375 (1), el compuesto del objeto (7,98 g) se obtuvo utilizando 1-bromo-3-metil-2-buten-1-ol (5,00 g). De la misma manera que en el Ejemplo 128 (2), el compuesto del título (4,92 g) se obtuvo como un aceite utilizando este.

20  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,84-0,88(1H, m), 1,77(3H, s), 1,79(3H, s), 4,57(2H, s), 4,69-4,71(2H, m), 5,42-5,45(1H, m), 7,39(1H, s), 7,49(1H, s).

(2) 4-(clorometil)-1-(3-metil-2-buten-1-il)-1H-pirazol

De la misma manera que en el Ejemplo 375 (3), el compuesto del título (4,95 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,92 g).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,77(3H, s), 1,79(3H, s), 4,54(2H, s), 4,68-4,71(2H, m), 5,41-5,45(1H, m), 7,42(1H, s), 7,51(1H, s).

(3) {(1-(3-metil-2-buten-1-il)-1H-pirazol-4-il)metil}malonato de monoetilo

30 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,95 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 117 (2) para dar el compuesto del título (6,04 g) como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25-1,33 (3H, m), 1,74(3H, s), 1,77(3H, s), 3,09-3,11(2H, m), 3,54-3,58(1H, m), 4,20-4,29(2H, m), 4,66-4,68(2H, m), 5,37-5,41(1H, m), 7,23(1H, s), 7,35(1H, s).

(4) Ácido 2-[[1-(3-metil-2-buten-1-il)-1H-pirazol-4-il]metil]-3-[(E)-estirilsulfonil]amino]-3-oxopropiónico

35 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), un producto condensado se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,00 g) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (1,96 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (2,35 g) como un sólido blanco.

(5) N-etil-N-(4-fluorofenil)-2-[[1-(3-metil-2-buten-1-il)-1H-pirazol-4-il]metil]-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (158 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (834 mg) y N-etil-4-fluoroanilina (218 mg).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1-08(3H, brs), 1,72-1,79(6H, m), 2,85-2,89(1H, m), 3,02-3,08(1H, m), 3,22-3,26(1H, m), 3,64-3,71(2H, m), 4,65(2H, d,  $J = 7,2\text{Hz}$ ), 5,37-5,41(1H, m), 7,00-7,05(4H, m), 7,12(1H, s), 7,18(1H, s), 7,31-7,46(3H, m), 7,48-7,54(3H, m), 7,72(1H, d,  $J = 15,6\text{Hz}$ ), 10,23(1H, brs).

MS: 539(M+H) $^+$ .

Ejemplo 405 Síntesis de 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)-N-etil-N-(1-naftil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(N-etil-N-(1-naftil)amino)-3-oxopropionato de etilo

5 A una solución del compuesto (4,70 g) obtenido en el Ejemplo 371 (6) en tolueno (80 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,36 ml), y la mezcla se agitó a 85°C durante 2 horas. Después de finalizar la reacción, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadieron 1,28 g del residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml), trietilamina (666 µl) y N-etil-1-naftilamina (685 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico diluido para extraer la mezcla de la reacción, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con 1 mol/l ácido clorhídrico, solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,23 g) como un aceite.

10 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88-1,33(6H, m), 2,70-3,40(4H, m), 3,75-4,40(3H, m), 5,00-5,35(2H, m), 6,20-8,00(14H, m).

(2) Ácido 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-IN-etil-N-(1-naftil)amino)-3-oxopropiónico

15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,18 g) se obtuvo como un sólido amarillo pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,23 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,80-1,10(3H, m), 2,55-3,40(4H, m), 3,90-4,20(1H, m), 5,05-5,45(2H, m), 6,25-8,10(14H, m), 12,50(1H, brs).

(3) 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)-N-etil-N-(1-naftil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (33 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (622 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (246 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,96(3H, t, J = 6,9Hz), 2,78-3,06(2H, m), 3,06-3,48(2H, m), 3,95-4,09(1H, m), 5,23(2H, s), 6,96(1H, s), 7,00-8,09(20H, m), 11,49(1H, brs).

MS: 593(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 406 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-etil-N-(2-naftil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

25 (1) 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[N-etil-N-(2-naftil)amino]-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 405 (1), el compuesto del título (1,27 g) se obtuvo como un aceite utilizando hidrobromuro de N-etil-2-naftilamina (1,01 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,04 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,4Hz), 2,75-2,90(1H, m), 3,03-3,20(1H, m), 3,30-3,44(1H, m), 3,70(2H, brs), 4,01-4,20(2H, m), 5,17-5,35(2H, m), 7,10-7,89(14H, m).

30 (2) Ácido 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-[N-etil-N-(2-naftil) amino]-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,15 g) se obtuvo como un sólido amarillo pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,27 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,95 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,60-2,78(1H, m), 2,78-2,98(1H, m), 3,09-3,30(1H, m), 3,48-3,84(2H, m), 5,28(2H, s), 6,35-8,00(14H, m), 12,55(1H, brs).

35 (3) 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-etil-N-(2-naftil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (140 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (630 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (249 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,97 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,57-3,02(2H, m), 3,25-3,80(3H, m), 5,18(2H, s), 6,90-7,65(16H, m), 7,69-8,00(5H, m), 11,60(1H, brs).

40 MS: 593 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 407 Síntesis de 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3-oxo-N-((E)-estirilsulfonil)propanamida

(1) 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-oxo-3-(((E)-estirilsulfonil)aminol)propionato de etilo

45 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del título (4,31 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (3,00 g) obtenido en el Ejemplo 371 (6) y trans-β-estirenosulfonamida (1,68 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,06 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,78-2,95(2H, m), 3,54-3,68(1H, m), 3,92-4,10(2H, m), 5,00-5,32(2H, m), 6,90-7,80(14H, m), 12,25(1H, brs).

(2) Ácido 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-oxo-3-[(E)-estirilsulfonil]amino]propiónico

5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (2,32 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,31 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,85 (2H, d, J = 7,5Hz), 3,55(1H, t, J = 7,2Hz), 5,00-5,30(2H, m), 7,00-7,95(14H, m), 12,18(1H, brs), 12,80(1H, brs).

(3) 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3-oxo-N-((E)-estirilsulfonil)propanamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (47 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (110 mg) e indolina (32 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,80-4,22(7H, m), 5,16(2H, s), 6,90-7,66(15H, m), 7,66-7,76(2H, m), 8,00-8,15(1H, m), 12,15(1H, brs).

MS: 541 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 408 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-etil-N-(4-fluorofenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (111 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (220 mg) obtenido en el Ejemplo 407 (2) y N-etil-4-fluoroanilina (84 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,90 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,5B-2,92(2H, m), 3,18-3,64(3H, m), 5,18(2H, s), 6,90-7,64(16H, m), 7,66-7,85(2H, m), 11,68(1H, brs).

MS: 561 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 409 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-3-oxo-N-((E)-estirilsulfonil)propanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (235 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (310 mg) obtenido en el Ejemplo 407 (2) y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (113 mg).

25 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,52-1,83(2H, m), 1,86-2,98(4H, m), 3,18-4,10(3H, m), 5,17(2H, s), 6,40-7,65(16H, m), 7,65-7,85(2H, m), 12,05(1H, brs).

MS: 555 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 410 Síntesis de hidrocloreto de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-etil-N-(3-piridil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto (220 mg) obtenido en el Ejemplo 407 (2) y 3-(etilamino)piridina (73 mg). El compuesto se convirtió en a sal de hidrocloreto con solución de ácido clorhídrico-metanol para dar el compuesto del título (151 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN(300mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,65-2,95(2H, m), 3,20-3,80(3H, m), 5,16(2H, s), 6,95-7,86(14H, m), 7,93-8,08(2H, m), 8,54(1H, brs), 8,66-8,79(1H, s), 11,70(1H, brs).

MS: 544 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 411 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-etil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (338 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (439 mg) obtenido en el Ejemplo 407 (2) y 4-(etilamino)benzoato de etilo (232 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,31(3H, t, J = 7,2Hz), 2,58-2,95(2H, m), 3,10-3,45(1H, m), 3,59(2H, q, J = 6,9Hz), 4,32(2H, q, J = 7,2Hz), 5,19(2H, s), 6,82-7,38(10H, m), 7,40-7,58(4H, m), 7,69-7,81(2H, m), 7,89(2H, d, J = 8,4Hz), 11,68(1H, brs).

MS: 615(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 412 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-(4-carboxifenil)-N-etil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 121, el compuesto del título (191 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 411.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,58-2,92(2H, m), 3,10-3,78(3H, m), 5,18(2H, s), 6,88-7,62(14H, m), 7,65-7,81(2H, m), 7,91(2H, d, J = 8,5Hz), 11,65(1H, brs), 13,10(1H, brs).

MS: 587(M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 413 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-N-(3-etoxicarbonilfenil)-N-etil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (165 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto {439 mg} obtenido en el Ejemplo 407 (2) y 3-(etilamino)benzoato de etilo {232 mg}.

10 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92 (3H, t, J = 6,9Hz), 1,32(3H, t, J w 7,2Hz), 2,60-2,94(2H, m), 3,16-3,45(1H, m), 3,59(2H, q, J 6,9Hz), 4,20-4,40(2H, m), 5,17(2H, s), 6,88-7,62(14H, m), 7,62-7,80(3H, m), 7,86-8,00(1H, m), 11,65(1H, brs).

MS: 615(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 414 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-(3-carboxifenil)-N-etil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 121, el compuesto del título (76 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 413.

15 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,55-2,95(2H, m), 3,15-3,80(3H, m), 5,16(2H, s), 6,85-7,82(17H, m), 7,85-8,00(1H, m), 11,71(1H, brs), 13,30(1H, brs).

5 MS: 587 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 415 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-etil-N-(4-(hidroximetil)fenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (108 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (220 mg) obtenido en el Ejemplo 407 (2) y alcohol 4-(etilamino)bencilico (108 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,90 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,55-2,97(2H, m), 5 3,20-3,65(3H, m), 4,36-4,56(2H, m), 5,19(2H, s), 5,18-5,36(1H, m), 6,74-7,65(16H, m), 7,65-7,89(2H, m), 11,72(1H, brs).

MS: 573(M+H)<sup>+</sup>

25 Ejemplo 416 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-etil-N-[3-(hidroximetil)fenil]-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (180 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (220 mg) obtenido en el Ejemplo 407 (2) y alcohol 3-(etilamino)bencilico (91 mg).

30 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,54-2,97(2H, m), 3,17-3,70(3H, m), 4,49(2H, s), 5,17(2H, s), 5,30(1H, brs), 6,77-7,62(16H, m), 7,67-7,83(2H, m), 11,72(1H, brs).

MS: 573 (M+H) 4.

Ejemplo 417 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-(2-hidroxietil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (172 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (220 mg) obtenido en el Ejemplo 407 (2) y N-feniletanolamina (82 mg).

35 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,60-2,98(2H, m), 3,19-3,70(5H, m), 4,63(1H, brs), 5,17(2H, s), 6,79-7,63(17H, m), 7,63-7,89(2H, m), 11,72(1H, brs).

MS: 559 (M+H) +.

Ejemplo 418 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-isopropil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

40 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (162 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (220 mg) obtenido en el Ejemplo 407 (2) y N-isopropilalanina (81 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DM50-d<sub>6</sub>) δ 0,75-0,95(6H, m), 2,50-2,70(1H, m), 2,75-2,98(1H, m), 3,00-3,20(1H, m), 4,59-4,80(1H, m), 5,20(2H, s), 6,63-6,81(1H, m), 6,83-7,64(16H, m), 7,67-7,90(2H, m), 11,63(1H, brs).

MS: 557(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 419 Síntesis de N-alil-2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-metil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (74 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (220 mg) obtenido en el Ejemplo 407 (2) y N-metilalilamina (143 µl).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,64-2,94 (5H, m), 3,67-3,96(3H, m), 4,86-5,10(2H, m), 5,17(2H, s), 5,50-5,70(1H, m), 7,09-7,62(12H, m), 7,66-7,80(2H, m), 12,04(1H, brs).

MS: 493 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 420 Síntesis de 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)-N-etil-N-(2-metoxietil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-((2-naftilsulfonyl)amino)-3-oxopropionato de etilo

10 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del título (4,62 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (3,00 g) obtenido en el Ejemplo 371 (6).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,93 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,69-2,88(2H, m), 3,50-3,70(1H, m), 2,82-4,20(2H, m), 4,98-5,32(2H, m), 6,90-8,65 (14H, m), 12,55 (1H, brs).

(2) Ácido 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[(2-naftilsulfonyl)amino]-3-oxopropiónico

15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (2,23 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,62 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,62-2,84 (2H, m), 3,40-3,60(1H, m), 4,94-5,18(2H, m), 7,00-8,20(13H, m), 8,56(1H, s), 12,65(2H, brs).

(3) 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-etil-N-(2-metoxietil)-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (62 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (232 mg) y N-(2-metoxietil)etilamina (62 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,70-0,90 (3H, m), 2,63-2,86(2H, m), 2,97-3,48(9H, m), 3,68-3,90(1H, m), 5,00-5,20(2H, m), 7,00-7,19(3H, m), 7,19-7,43(4H, m), 7,61-7,88(3H, m), 8,00-8,29(3H, m), 8,57(1H, s), 12,10(1H, brs).

MS: 549(M+H) $^+$ .

25 Ejemplo 421 Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-H-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto (232 mg) obtenido en el Ejemplo 420 (2) y N,N-dimetil-N'-etil-etilendiamina (70 mg). Este se trató con ácido trifluoroacético para dar el compuesto del título (41 mg) como un polvo blanco.

MS: 562 (M+H) $^+$ .

30 Ejemplo 422 Síntesis de 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (69 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (232 mg) obtenido en el Ejemplo 420 (2) y N-metiletanolamina (45 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,55-2,90(5H, m), 2,95-4,05(5H, m), 4,95-5,20(2H, m), 6,96-7,40(7H, m), 7,5B-7,86(3H, m), 7,97-8,30(3H, m), 8,56(1H, s), 12,30(2H, brs).

35 MS: 521(M+H) $^+$ .

Ejemplo 423 Síntesis de 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-morfolino-N-(2-naftilsulfonyl)-3-oxopropanamida.

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (160 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (232 mg) obtenido en el Ejemplo 420 (2) y morfina (52 mg).

40  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,55-2,80(2H, m), 2,97-3,50(8H, m), 3,79(1H, t, J = 6,9Hz), 5,00-5,25(2H, m), 6,89-7,49(7H, m), 7,78-7,87(3H, m), 7,92-8,23(3H, m), 8,58(1H, s), 12,30(1H, brs).

MS: 532(M+H) $^+$ .

Ejemplo 424 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (261 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 420 (2) y N-etilanilina (52 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,99(3H, t, J = 7,2Hz), 2,64-2,69(1H, m), 2,88-2,96(1H, m), 3,09-3,13(1H, m), 3,46-3,52(1H, m), 3,66-3,71(1H, m), 5,10(2H, s), 6,94(1H, s), 7,08(1H, s), 7,15-7,26(5H, m), 7,29-7,35(3H, m), 7,61-7,68(3H, m), 7,89-8,01(5H, m), 8,65(1H, s), 10,39(1H, brs).

MS: 567(M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 425 Síntesis de N-etil-2-([2-(2, 4-difluorofenil)-4-tiazolil]metil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) [2-(2, 4-difluorofenil)-4-tiazolil]metanol

De la misma manera que en el Ejemplo 128 (2), el compuesto del título (1,23 g) se obtuvo como un sólido naranja utilizando 2-(2, 4-difluorofenil)tiazolil-4-carboxilato de etilo (1,93 g).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4,66(2H, d, J = 6,0Hz), 5,43(1H, t, J = 6,0Hz), 7,25-7,30(1H, m), 7,48-7,54(1H, m), 7,61(1H, s), 8,21-8,27 (1H, m).

(2) ([2-(2, 4-difluorofenil)-4-tiazolil]metil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 371 (3), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,19 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 117 (2) para dar el compuesto del título (251 mg) como un sólido blanco.

15  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,13 (3H, t, J = 7,2Hz), 3,27(2H, d, J = 7,6Hz), 4,10(2H, q, J = 7,2Hz), 7,27-7,31(1H, m), 7,48-7,55(2H, m), 8,20-8,26(1H, m), 13,00 (1H, brs).

(3) 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-([2-(2, 4-difluorofenil)-4-tiazolil]metil)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 335 (1), el compuesto del título (157 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (250 mg) y N-etilanilina (200  $\mu\text{l}$ ).

20  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,94 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,13(3H, t; J = 7,1Hz), 3,10-3,30(3H, m), 3,58(2H, q, J = 7,1Hz), 3,69-3,78 (1H, m), 4,03(2H, q, J = 7,1Hz), 6,92(2H, brs), 7,22-7,55(6H, m), 7,96-8,06(1H, m).

(4) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-([2-(2, 4-difluorofenil)-4-tiazolil]metil)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (81 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (156 mg).

25  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,05 (3H, t, J = 7,2Hz), 3,31(1H, dd, J = 13,8, 4,8Hz), 3,43(1H, dd, J = 13,8, 9,3Hz), 3,60-3,79(2H, m), 3,89(1H, dd, J = 9,3, 4,8Hz), 6,85(2H, brs), 6,93-7,03(2H, m), 7,15(1H, s), 7,15-7,30(3H, m), 7,85(1H, brs), 8,04-8,12(1H, m).

(5) N-etil-2-([2-(2, 4-difluorofenil)-4-tiazolil]metil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (95 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (81 mg) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (36 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,96(3H, t, d = 7,1Hz), 3,07-3,30(2H, m), 3,46-3,72(2H, m), 3,80-3,91(1H, m), 7,08-7,50(12H, m), 7,57(1H, d, J = 16,1Hz), 7,64-7,85(2H, m), 8,06-8,20(1H, m), 11,85(1H, brs).

MS: 582 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 426 Síntesis de 2-([2-(2-anilino-4-tiazolil)metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

35 (1) 2-(2-anilino-4-tiazolil)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del título (940 mg) se obtuvo como un aceite utilizando 2-anilino-4-(clorometil)tiazol (920 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,14(9H, t, J = 7,2Hz), 3,38(2H, s), 4,17(6H, q, J = 7,2Hz), 6,55(1H, s), 6,87-6,94(1H, m), 7,19-7,30(2H, m), 7,56(2H, d, J = 8,4Hz), 10,01(1H, s).

40 (2) ((2-anilino-4-tiazolil)metil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (522 mg) se obtuvo como un polvo marrón pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (910 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,27(3H, t, J = 7,0Hz), 3,20-3,36(2H, m), 3,74(1H, t, J = 7,3Hz), 4,22(2H, q, J = 7,0Hz), 6,30 (1H, s), 7,10-7,20(1H, m), 7,26-7,40(5H, m).

45 (3) 2-([2-(2-anilino-4-tiazolil)metil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (317 mg) se obtuvo como un polvo marrón pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (510 mg) y N-etilanilina (320 µl).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,0Hz), 3,09(1H, dd, J = 13,9, 4,5Hz), 3,23(1H, dd, J = 13,9, 10,0Hz), 3,61-3,80(3H, m), 4,15{2H, q, J = 7,0Hz}, 6,32{1H, s). 6,90(2H, brs), 7,04-7,09(1H, m), 7,16-7,38(8H, m).

(4) ácido 2-[(2-anilino-4-tiazolil)metil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (292 mg) se obtuvo como un polvo marrón pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (313 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,95-3,24(2H, m), 3,57-3,75(3H, m), 6,26(1H, s), 6,94(2H, brs), 7,07-7,14(1H, m), 7,20-7,42(8H, m).

(5) 2-[(2-anilino-4-tiazolil)metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (81 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (292 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (135 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,95(3H, t, J = 7,2Hz), 2,83-3,05(2H, m), 3,47-3,53(1H, m), 3,66-3,76(2H, m), 6,27(1H, s), 6,92-6,95(1H, i), 7,18-7,20(2H, m), 7,27-7,38(6H, m), 7,47-7,58(6H, m), 7,71-7,79(2H, m), 10,04(1H, s), 11,80(1H, brs).

MS: 561(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 427 Síntesis de 2-[[2-(4-clorobencil)-4-tiazolil]metil]-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfanil) malonamida

(1) 2-(4-clorobencil)-4-(clorometil)tiazol

A una solución de 2-(4-clorofenil)tioacetamida (3,51 g) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron dicloroacetona (2,64 g) y carbonato hidrógeno de sodio (1,75 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 días. Se eliminó el material insoluble por filtración, se añadió cloruro de tionilo (1,52 ml) al filtrado, y la mezcla se calentó a 70°C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 8-9 mediante la adición de solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y se extrajo con acetato de etilo/hexano (1/1) (100 mlx2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4,19 g) como un sólido amarillo pálido.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,34 (2H, s), 4,78(2H, s), 7,36-7,42(4H, m), 7,61(1H, s).

(2) 2-[2-(4-clorobencil)-4-tiazolil]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del título (7,35 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,77 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,11 (9H, t, J = 7,2Hz), 3,48 (2H, s), 4,11(6H, q, J = 7,2Hz), 4,34(2H, s), 7,21(1H, s), 7,30-7,40(4H, m).

(3) [[2-(4-clorobencil)-4-tiazolil]metil]malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (4,56 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (7,35 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,08-1,13 (3H, m), 3,15 (2H, d, J = 7,6Hz), 3,77(1H, t, J = 7,6Hz), 4,00-4,11(2H, m), 4,28 (2H, s), 7,18(1H, s), 7,32-7,40(4H, m), 12,92(1H, brs).

(4) 2-1 [ 2-(4-clorobencil)-4-tiazolil ]metil} -3-(N,N-dietilamino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (570 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,16 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85(3H, t, J = 7,2Hz), 0,94(3H, t, J = 7,2Hz), 1,12(3H, t, J = 7,2Hz), 3,07-3,30(6H, m), 4,01-4,13(3H, m), 4,27(2H, s), 7,11(1H, s), 7,30-7,40(4H, m).

(5) Ácido 2-[[2-(4-clorobencil)-4-tiazolil3metil]-3-(N,N-dietilamina)-3-oxapropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (480 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (570 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,8 4 (3H, t, J = 7,2Hz), 0,9513H, t, J = 7,2Hz), 3,04-3,29(6H, m), 3,99-4,04(1H, m),

4,27(2H, s), 7,08(1H, s), 7,31-7,40(4H, m), 12,58(1H, brs).

(6) 2-[[2-(4-clorobencil)-4-tiazolil]metil]-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título {250 mg) se obtuvo como un polvo marrón pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (480 mg) y trans-nestirenosulfonamida (230 mg).

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,92 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,01(3H, t, J = 7,2Hz), 3,07-3,33(6H, m), 4,11(1H, t, J = 7,2Hz), 4,23(2H, s), 7,08(1H, s), 7,29-7,49(8H, m), 7,58(1H, d, J = 15,6Hz), 7,70(2H, d, J = 6,8Hz), 12,05(1H, brs).

MS: 546 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 428 Síntesis de N-etil-2-[[2-(4-fluorofenil)-4-oxazolil]metil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2-[[2-(4-fluorofenil)-4-oxazolil]etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del título (1,00 g) se obtuvo como un aceite utilizando 4-(clorometil)-2-(4-fluorofenil)oxazol (520 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,26 (9H, t, J = 7,2Hz), 3,49(2H, s), 4,27(6H, q, J = 7,2Hz), 7,09-7,14(2H, m), 7,57(1H, s), 7,95-7,98(2H, m).

(2) [[2-(4-fluorofenil)-4-oxazolil]metil]malonato de monoetilo

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (750 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,00 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,15 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,02(2H, d, J = 7,6Hz), 3,74(1H, t, J = 7,6Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,34-7,40(2H, m), 7,96(1H, s), 7,96-8,01(2H, m), 11,99(1H, brs)

(3) 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[[2-(4-fluorofenil)-4-oxazolil]metil]-3-oxopropionato de etilo

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (690 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (750 mg) y N-etilanilina (370  $\mu\text{l}$ ).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  50,96(3H, t, J = 7,2Hz), 1,31(3H, t, J = 7,2Hz), 2,84-3,08(2H, m), 3,57-3,68(3H, m), 4,03(2H, q, J = 7,2Hz), 7,06(2H, brs), 7,36-7,42(5H, m), 7,88(1H, s), 7,91-7,96(2H, m).

(4) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-[[2-(4-fluorofenil)-4-oxazolil]metil]-3-oxopropiónico

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (614 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (660 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,96 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,86(1H, dd, J = 14,4, 4,8Hz), 2,99(1H, dd, J = 14,4, 9,6Hz), 3,56-3,62(3H, m), 7,02(2H, brs), 7,34-7,43(5H, m), 7,86(1H, s), 7,92-7,96(2H, m), 12,75(1H, brs).

(5) N-etil-2-[[2-(4-fluorofenil)-4-oxazolil]metil]-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (311 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (614 mg) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (295 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,96(3H, t, J = 7,2Hz), 2,86(1H, dd, J = 15,0, 5,4Hz), 3,02(1H, dd, J = 15,0, 7,8Hz), 3,55-3,69(3H, m), 7,21(2H, brs), 7,29-7,48(9H, m), 7,56(1H, d, J = 15,6Hz), 7,73-7,78(3H, m), 7,88-7,93(2H, m), 11,77(1H, brs).

- 35 MS: 548(M+H) $^+$ .

Ejemplo 429 Síntesis de 2-((1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 1-bencil-1H-1, 2, 3-triazol-4-carboxilato de etilo

- 40 A un disolvente mixto de tolueno (100 ml)/ etanol (100 ml)/agua (50 ml) se añadieron bromuro de bencilo (10,7 g) y azida sódica (10,1 g), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 horas. Una solución de acrilato de etilo (38,8 ml) en etanol (200 ml) se añadió en gotas a la mezcla de la reacción, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (5,66 g) como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,37-1,40(3H, m), 4,40-4,42(2H, m), 5,58(2H, s), 7,28-7,56(5H, m), 7,96(1H, s).

## (2) 1-bencil-4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol

De la misma manera que en el Ejemplo 128 (2), el compuesto del título (4,15 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (5,32 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,43-2,46(1H, m), 4,75-4,77(2H, m), 5,52(2H, s), 7,27-7,28(2H, m), 7,34-7,40(3H, m), 7,44(1H, s).

## (3) 1-bencil-4-(clorometil)-1H-1,2,3-triazol

De la misma manera que en el Ejemplo 128 (3), el compuesto del título (3,66 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,15 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,68(2H, s), 5,52(2H, s), 7,27-7,29(2H, m), 7,36-7,41(3H, m), 7,48(1H, s).

## 10 (4) [(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,10 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 117 (2) para dar el compuesto del título (3,25 g) como un aceite.

15  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,23-1,31 (3H, m), 3,32-3,34(2H, m), 3,84-3,88(1H, m), 4,11-4,27(2H, m), 5,48(2H, m), 7,22-7,25(3H, m), 7,33(1H, s), 7,35-7,38(2H, m).

## (5) Ácido 2-[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-3-oxo-3-[(E)-estirilsulfonil]amino]propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,25 g) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (2,04 g). Esto se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (1,68 g) como un polvo blanco.

20  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,44-3,52(3H, m), 3,76-3,84(1H, m), 5,49(2H, s), 7,00(1H, d, J = 15,2Hz), 7,17-7,19(2H, m), 7,23-7,43(5H, m), 7,47-7,52(4H, m), 7,67(1H, d, J = 15,2Hz).

## (6) 2-[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (606 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,68 g) y N-etilanilina (479  $\mu\text{l}$ ).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,01-1,05(3H, m), 3,13-3,15(1H, m), 3,24-3,26(1H, m), 3,47-3,51(1H, m), 3,64-3,68(2H, m), 5,38-5,45(2H, m), 6,80-6,95(2H, m), 6,99(1H, d, J = 15,6Hz), 7,22-7,26(2H, m), 7,32-7,36(7H, m), 7,42-7,50(3H, m), 7,51-7,52(2H, m), 7,67(1H, d, J = 15,6Hz), 11,20(1H, brs).

MS: 544(M+H) $^+$ .

## 30 Ejemplo 430 Síntesis de 2-[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-N-etil-N-(4-fluorofenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida.

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (182 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (1,27 g) obtenido en el Ejemplo 429 (5) y N-etil-4-fluoroanilina (418 mg).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,01-1,09(3H, m), 3,09-3,14(1H, m), 3,25-3,31(1H, m), 3,49-3,53(1H, m), 3,57-3,68(2H, m), 5,36-5,46(2H, m), 6,88-6,89(1H, m), 6,94-7,06(3H, m), 7,23-7,25(1H, m), 7,26-7,33(3H, m), 7,39-7,44(3H, m), 7,40-7,44(3R, m), 7,46-7,52(2H, m), 7,68(1H, d, J = 15,2Hz), 10,11(1H, brs).

MS: 562(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 431 Síntesis de 2-[(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

## (1) 2-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

40 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del título (5,14 g) se obtuvo como un aceite utilizando 5-(clorometil)-1-ciclohexil-1H-tetrazol (2,91 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,17 (9H, t, J = 7,2Hz), 1,20-1,31(1H, m), 1,40-1,52(2H, m), 1,63-1,87(5H, m), 1,94-2,03(2H, m), 3,66(2H, s), 4,20(6H, q, J = 7,2Hz), 4,48-4,57(1H, m).

## (2) [(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)metil]malonato de monoetilo

45 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (3,85 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (5,14 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20-1,56(6H, m), 1,73-2,12(7H, m), 3,41(2H, d, J = 7,4Hz), 4,08-4,39(4H, m).

(3) 2-[(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)metil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (1,08 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,85 g) y N-etilnilina (2,00 ml).

5 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,96-1,04(3H, m), 1,07-1,30(4H, m), 1,37-1,52(2H, m), 2,63-2,02(7H, m), 3,22-3,42(2H, m), 3,55-3,71(2H, m), 3,87-3,95(1H, m), 3,95-4,07(2H, m), 4,40-4,50(1H, m), 7,29(2H, d, J = 7,2Hz), 7,36-7,51(3H, m).

(4) Ácido 2-[(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)metil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,00 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,07 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07 (3H, t, J = 7,6Hz), 1,23-1,52(3H, m), 1,73-2,11(7H, m), 3,25(1H, dd, J = 15,6, 5,2Hz), 3-48(1H, dd, J = 15,6, 9,6Hz), 3,69-4,09(2H, m), 4,12(1H, dd, J = 9,6, 5,2Hz), 4,20-4,33(1H, m), 7,21-7,29(2H, m), 7,37-7,50(3H, m).

(5) 2-[(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (168 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (970 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (480 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86-1,00(3H, m), 1,17-1,31(1H, m), 2,35-2,52(2H, m), 1,62-2,05(7H, m), 3,08(1H, dd, J = 16,0, 4,8Hz), 3,38(1H, dd, J = 16,0, 9,6Hz), 3,49-3,61(2H, m), 4,02(1H, dd, J = 9,6, 4,8Hz), 4,46-4,52(1H, m), 7,15-7,44(5H, m), 7,31(1H, d, J = 15,6Hz), 7,44-7,45(3H, m), 7,58(1H, d, J = 15,6Hz), 7,75-7,88(2H, m), 11,88(1H, brs).

20 MS: 537 (M+H) +.

Ejemplo 432 Síntesis de ácido 2-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)metil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 3,3,3-(trietoxicarbonil)propiónico

25 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando bromoacetato de terc-butilo (10,4 g). Este se disolvió en cloruro de metileno (100 μl), se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 20 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadieron agua (200 ml) y cloroformo (100 ml) para extraer el residuo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (9,90 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18(9H, t, J = 7,2Hz), 2,96(2H, s), 4,18 (6H, q, J = 7,2Hz), 12,52(1H, brs).

(2) N-bencil-3,3,3-(trietoxicarbonil)propanamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (2,99 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,45 g) y bencilamina (1,10 ml).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,17 (9H, t, J = 7,2Hz), 2,97(2H, s), 4,15(6H, q, J = 7,2Hz), 4,25(2H, d, J = 6,0Hz), 7,21-7,33(5H, m), 8,44(1H, t, J = 6,0Hz).

(3) 2-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

35 A una solución del compuesto mencionado más arriba (2,99 g) en cloruro de metileno (40 ml) se añadió pentacloruro de fósforo (1,64 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió trimetilsililazida (2,10 ml) a la mezcla de la reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 28 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 8 mediante la adición de solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y se extrajo con cloroformo (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,19 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (9H, t, J = 7,2Hz), 3,50(2H, s), 4,28(6H, q, J = 7,2Hz), 5,62(2H, s), 7,22-7,26(3H, m), 7,36-7,38(2H, m).

(4) [(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)metil]malonato de monoetilo

45 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (2,40 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,19 g)

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,11-1,20 (3H, m), 3,29-3,37(2H, m), 3,94-4,17(3H, m), 5,70(2H, s), 7,26-7,43(5H, m),

13,05(1H, brs).

(5) 2-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)metil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (1,19 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,40 g) y N-etilanilina (1,20 ml).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,06 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,22(3H, t, J = 7,2Hz), 3,12(1H, dd, J = 15,6, 5,6Hz), 3,39(1H, dd, J = 15,6, 10,0Hz), 3,65-3,75(2H, m), 4,02(1H, dd, J = 10,0, 5,6Hz), 4,11(2H, q, J = 7,2Hz), 5,56(1H, d, J = 15,6Hz), 5,66(1H, d, J = 15,6Hz), 7,21-7,26(4H, m), 7,32-7,45(6H, m).

(6) Ácido 2-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)metil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,08 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,17 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,94-1,02(3H, m), 3,22-3,28(2H, m), 3,56-3,70(2H, m), 3,76-3,80(1H, m), 5,60(1H, d, J = 15,6Hz), 5,65(1H, d, J = 15,6Hz), 7,22-7,27(4H, m), 7,34-7,49(6H, m), 12,89(1H, brs).

(7) 2-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)metil]-N-etil-N-fenil-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (460 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,08 g) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (520 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,94(3H, t, J = 7,1Hz), 3,01-3,14(1H, m), 3,36-3,45(1H, m), 3,51-3,64(2H, m), 3,95-4,04(1H, m), 5,65(2H, s), 7,16-7,51(14H, m), 7,58(1H, d, J = 15,6Hz), 7,78-7,88(2H, m), 11,88(1H, brs).

MS: 545(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 433 Síntesis de 2-[(1-etil-1H-tetrazol-5-il)metil]-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida

20 (1) N-etil-3,3,3-(trietoxycarbonil)propanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (2,04 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (2,31 g) obtenido en el Ejemplo 432 (1) y solución acuosa de etilamina al 70% (640 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,00(3H, t, J = 7,2Hz), 1,17(9H, t, J = 7,2Hz), 2,73(2H, s), 2,99-3,06(2H, m), 4,15(6H, q, J = 7,2Hz), 7,87-7,92(1H, m).

25 (2) 2-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 432 (3), el compuesto del título (2,13 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,97 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,29 (9H, t, J = 7,2Hz), 1,58(3H, t, J = 7,2Hz), 3,60(2H, s), 4,31(6H, q, J = 7,2Hz), 4,40(2H, q, J = 7,2Hz).

30 (3) ((1-etil-1H-tetrazol-5-il)metil)malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (1,07 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,13 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,22 (3H, t, J = 6,8Hz), 1,42(3H, t, J = 7,2Hz), 3,35-3,42(2H, m), 3,99(1H, t, J = 7,6Hz), 4,09-4,37(2H, m), 4,37-4,43(2H, m), 13,21(1H, brs).

35 (4) 2-[(1-etil-1H-tetrazol-5-il)metil]-3-[N-(4-fluorofenil)-H-isopropilamino]-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (940 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,05 g) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (800 mg).

40  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,90 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,00(3H, d, J = 6,9Hz), 1,14(3H, t, J = 7,2Hz), 1,38(3H, t, J = 7,2Hz), 3,24-3,27(2H, m), 3,71(1H, dd, J = 10,8, 6,9Hz), 3,94-4,10(2H, m), 4,35(2H, q, J = 7,2Hz), 4,75(1H, sept, J = 6,9Hz), 7,23-7,39(4H, m).

(5) Ácido 2-[(1-etil-1H-tetrazol-5-il)metil]-3-[N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino]-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (852 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (920 mg).

45  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,90 (3H, d, J = 6,7Hz), 0,96(3H, d, J = 6,7Hz), 1,34(3H, t, J = 7,2Hz), 3,13-3,29(2H, m), 3,58-3,67 (1H, m), 4,34(2H, q, J = 7,2Hz), 4,75(1H, sept, J = 6,7Hz), 7,18-7,36(4H, m), 12,96(1H, brs).

(6) 2-[(1-etil-1H-tetrazol-5-il)metil]-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (480 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (952 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (440 mg).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ ) δ 0,88(6H, t, J = 7,4Hz), 1,39(3H, t, J = 7,2Hz), 3,06(1H, dd, J = 15,9, 4,8Hz), 3,34-3,42(1H, m), 3,91(1H, dd, J = 9,5, 4,8Hz), 4,37(2H, q, J = 7,2Hz), 4,57-4,73(1H, m), 6,94-7,15(2H, m), 7,33-7,62(7H, m), 7,69-7,88(2H, m), 11,80(1H, brs).

MS: 515(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 434 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

10 (1) N-metil-3,3,3-(trietoxicarbonil)propanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (3,51 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (5,04 g) obtenido en el Ejemplo 432 (1) y 2 mol/L solución de metilamina-THF (9,55 ml)

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 1,29 (9H, t, J = 7,2Hz), 2,31(2H, s), 3,06(3H, s), 4,29(6H, q, J = 7,2Hz), 5,85(1H, brs).

(2) 2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

15 De la misma manera que en el Ejemplo 432 (3), el compuesto del título (1,47 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,45 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 1,29 (9H, t, J = 7,2Hz), 3,61(2H, s), 4,08(3H, s), 4,31(6H, q, J = 7,2Hz).

(3) [(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]malonato de monoetilo

20 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (760 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,47 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ ) δ 1,17 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,29-3,36(2H, m), 3,96(1H, t, J = 7,7Hz), 4,02(3H, s), 4,13(2H, q, J = 7,1Hz), 13,07(1H, brs).

(4) 3-(N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino)-2-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]-3-oxopropionato de etilo

25 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (1,09 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (760 mg) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (620 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 0,90 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,05(3H, d, J = 6,9Hz), 1,27(3H, t, J = 7,2Hz), 3,20(1H, dd, J = 15,3, 4,8Hz), 3,48(1H, dd, J = 15,3, 10,2Hz), 3,90(1H, dd, J = 10,2, 4,8Hz), 4,06(3H, s), 4,15 (2H, q, J = 7,2Hz), 4,84(1H, sept, J = 6,9Hz), 7,01-7,24(4H, m).

(5) Ácido 3-[N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino]-2-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]-3-oxopropiónico

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (820 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,08 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ ) δ 0,87-1,00 (6H, m), 3,17-3,31(2H, m), 3,60(1H, dd, J = 8,4, 6,4 Hz), 3,96(3H, s), 4,75(1H, sept, J = 6,8Hz), 7-14<sup>-7</sup>,36(4H, m), 12,91(1H, brs).

(6) N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (432 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (765 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (420 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ ) δ 0,86-0,91(6H, m), 3,06(1H, dd, J = 15,6, 5,2Hz), 3,35(1H, dd, J = 15,6, 9,2Hz), 3,62-3,81(1H, m), 3-98(3H, s), 4,67(1H, Sept, J = 6,8Hz), 7,00-7-10(2H, m), 7,27-7,43(3H, m), 7,43-7,52(3H, m), 7,57(1H, d, J = 15,6Hz), 7,78-7,87(2H, m), 11,77(1H, brs).

40 MS: 501 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 435 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)metil]-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

(1) N-fenil-3,3,3-(trietoxicarbonil)propanamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (2,22 g) se obtuvo como un sólido amarillo utilizando el compuesto (2,00 g) obtenido en el Ejemplo 432 (1) y anilina (750 μl)

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18(9H, t, J = 7,2Hz), 3,14(2H, s), 4,19 (6H, q, J = 7,2Hz), 7,03(1H, t, J = 7,6Hz), 7,25(2H, t, J 7,6Hz), 7,52(2H, d, J = 7,6Hz), 10,05(1H, s).

(2) 2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

5 De la misma manera que en el Ejemplo 432 (3), el compuesto del título (2,19 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,05 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28(9H, t, J = 7,2Hz), 3,63(2H, s), 4,30(6H, q, J = 7,2Hz), 7,47-7,50(2H, m), 7,57-7,61(3H, m).

(3) [(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)metil]malonato de monoetilo

10 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (1,40 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,19 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,13-1,19 (3H, m), 3,29-3,89(2H, m), 4,00-4,13(3H, m), 7,62-7,75(5H, m), 13,24(1H, brs).

(4) 3-(N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino]-3-oxo-2-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)metil] propionato de etilo

15 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (974 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,31 g) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (830 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,10(3H, t, J = 7,2Hz), 3,18-3,38(2H, m), 3,75-3,82(1H, m), 3,91-4,02(2H, m), 4,72(1H, Sept, J = 6,9Hz), 7,21-7,41(5H, m), 7,63-7,70(5H, m).

(5) Ácido 3-(N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino)-3-oxo-2-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)metil]propiónico

20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (690 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (974 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88-1,02 (6H, m), 3,18-3,32(2H, m), 3,72(1H, t, J = 7,6Hz), 4,68-4,78(1H, m), 7,21-7,40(5H, m), 7,62-7,69(5H, m), 12,93(1H, brs).

(6) N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)metil)-N'-(E)-estirilsulfonil]malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (255 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (690 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (320 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87 (6H, t, J = 7,2Hz), 3,09-3,30(2H, m), 3,87-3,96(1H, m), 4,64(1H, sept, J = 7,2Hz), 6,98-7,08(2H, m), 7,23-7,60(7H, m), 7,67(5H, brs), 7,80-7,82(2H, m), 11,87(1H, brs).

MS: 563(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 436 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)metil)malonamida

30 (1) 3-(N,N-dietilamino)-3-oxo-2-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)metil]propionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (1,82 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (2,96 g) obtenido en el Ejemplo 435 (3) y dietilamina (1,30 ml).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,33(3H, t, J = 7,2Hz), 3,19-3,30(1H, m), 3,36-3,70(5H, m), 4,17(2H, q, J = 7,2Hz), 4,63(1H, dd, J = 8,1, 5,7Hz), 7,59(5H, brs).

35 (2) Ácido 3-(N,N-dietilamino)-3-oxo-2-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)metil]propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,63 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,80 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88-0,96 (3H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,2Hz), 3,17-3,45(5H, m), 3,54-3,62(1H, m), 4,37-4,41(1H, m), 7,66-7,71(5H, m), 12,97(1H, brs).

40 (3) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)metil]malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (1,21 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,60 g).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,79 (3H, t, J = 7,0Hz), 0,98(3H, t, J = 7,0Hz), 3,06-3,25(6H, m), 4,41-4,45(1H, m), 7,52-7,62(5H, m), 7,68-7,82(3H, m), 8,06(1H, d, J = 7,9Hz), 8,11(1H, d, J = 8,7Hz), 8,20(1H, d, J = 7,9Hz), 8,55(1H, s), 12,73(1H, brs).

MS: 507 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 437 Síntesis de N-isopropil-2-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]-N'-(2-naftilsulfonil)-N-(3-trifluorometilfenil)malonamida

(1) 3-[N-isopropil-N-(3-trifluorometilfenil)amino]-2-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]-3-oxopropionato

5 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título

(1,22 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (1,23 g) obtenido en el Ejemplo 434 (3) y N-isopropil-3-trifluorometilfenil (1,32 g).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89-0,95 (3H, m), 0,96-1,04(3H, m), 1,12-1,20(3H, m), 3,23(1H, dd, J = 16,0, 5,9Hz), 3,33-3,42(1H, m), 3,97(3H, s), 4,00-4,08(2H, m), 4,79(1H, sept, J= 6,8Hz), 7,50-7,66(2H, m), 7,75-7,79(1H, m), 7,82-7,90(1H, m).

(2) Ácido 3-[N-isopropil-N-(3-trifluorometilfenil)amino]-2-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,01 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,22 g).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89-1,02 (6H, m), 3,17-3,38(2H, m), 3,51-3,55(1H, m), 3,95(3H, s), 4,79(1H, sept, J = 6,8Hz), 7,51-7,59(2H, m), 7,73-7,77(1H, m), 7,80-7,89(1H, m), 13,05(1H, brs).

(3) N-isopropil-2-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]-N'-(2-naftilsulfonil)-N-(3-trifluorometilfenil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (830 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,00 g).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,78-0,96(6H, m), 2,95-3,24(2H, m), 3,64-3,80(1H, m), 3,91(3H, s), 4,60-4,75(1H, m), 6,94-7,32(1H, m), 7,42-7,92(6H, m), 8,02-8,30(3H, m), 8,56(1H, s), 12,12(1H, brs).

MS: 575 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 438 Síntesis de N-etil-2-(2-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-oxoetil)-N-fenil -N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 3-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-3-oxopropano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (1,86 g) se obtuvo como un sólido amarillo utilizando el compuesto (1,23 g) obtenido en el Ejemplo 432 (1) y 4-(4-nitrofenil)piperazina (930 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18 (9H, t, J = 7,2Hz), 3,17 (2H, s), 3,42-3,71(8H, m), 4,16(6H, q, J = 7,2Hz), 7,02(2H, d, J = 9,6Hz), 8,08(2H, d, J = 9,6Hz).

(2) {2-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-oxoetil}malonato de monoetilo

30 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (1,47 g) obtenido como un sólido amarillo utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,86 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,92(2H, d, j = 8,0Hz), 3,48-3,71(9H, m), 4,05-4,15(2H, m), 7,02(2H, d, J = 9,6Hz), 8,08(2H, d, J = 9,6Hz), 12,95(1H, brs).

(3) 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-(2-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-oxoetil)-3-oxopropionato de etilo

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (330 mg) se obtuvo como un polvo amarillo utilizando el compuesto mencionado más arriba (500 mg) y N-etilfenilamina (175 µl).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15(3H, t, J = 7,2Hz), 1,24(3H, t, J = 7,2Hz), 2,82(1H, dd, J = 16,4, 4,8Hz), 3,15(1H, dd, J = 16,4, 9,2Hz), 3,40-3,57(4H, m), 3,70-3,83(6H, m), 3,92(1H, dd, J = 9,2, 4,8Hz), 4,11(2H, q, J = 7,2Hz), 6,79-6,83(2H, m), 7,34-7,47(5H, m), 8,08-8,12(2H, m).

(4) Ácido 3-(N-etil-N-fenilamino)-2-(2-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-oxoetil)-3-oxopropiónico

40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (260 mg) se obtuvo como un polvo amarillo utilizando el compuesto mencionado más arriba (330 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,00 (3H, t, J = 7,2Hz), <sup>2,73-2,90</sup>(2H, m), 3,46-3,66(11H, m), 7,01(2H, d, J = 9,6Hz), 7,37-7,48(5H, m), 8,08(2H, d, J = 9,6Hz), 12,57(1H, brs).

(5) N-etil-2-(2-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-oxoetil)-N-fenil-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (153 mg) se obtuvo como un sólido amarillo utilizando el compuesto mencionado más arriba (251 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (100 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,96 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,56-2,66(1H, m), 2,8B-2,98(1H, m), 3,40-3,69(11H, m), 7,01(2H, d, J = 9,6Hz), 7,19-7,60(10H, m), 7,72-7,88(2H, m), 8,08(2H, d, J = 9,6Hz), 11,72(1H, brs).

5 MS: 620 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 439 Síntesis de hidrocloreto de 2-{2-(4-(4-aminofenil)-1-piperazinil)-2-oxoetil}-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 137 (4), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto (135 mg) obtenido en el Ejemplo 438. Este se convirtió en a sal de hidrocloreto con 4 mol/l ácido clorhídrico-dioxano para dar el compuesto del título (45 mg) como un sólido marrón pálido.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,95 (3H, t, J = 7,2Hz), 2-61(1H, dd, j = 16,4, 4,4Hz), 2,92-3,20(5H, m), 3,46-3,68(7H, m), 7,05(2H, d, J = 9,2Hz), 7,22-7,58(12H, m), 7,80-7,82(2H, m), 9,98(3H, brs), 11,70(1H, brs).

MS: 590 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 440 Síntesis de 2-(2-(4-(5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil)-2-oxoetil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 3-[4-(5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-3-oxopropano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (2,08 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (1,31 g) obtenido en el Ejemplo 432 (1) y 1-(5-ciano-2-piridil)piperazina (1,02 g).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18 (9H, t, J = 7,2Hz), 3,17(2H, s), 3,53-3,74(8H, m), 4,15(6H, q, J = 7,2Hz), 6,94(2H, d, J = 9,2Hz), 7,89(1H, dd, J = 9,2, 2,4Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,4Hz).

(2) 2-{2-(4-(5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil)-2-oxoetil}-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (2,08 g). Este y N-etilnilina (625 μl) se condensaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 (4) para dar el compuesto del título (422 mg) como un aceite.

25 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15(3H, t, J = 7,1Hz), 1,22-1,29(3H, m), 2,76-2,87(1H, m), 3,07-3,19(1H, m), 3,68-3,96(11H, m), 4,07-4,14(2H, m), 6,63-6,67(1H, m), 7,35-7,45(5H, m), 7,63-7,68(1H, m), 8,40(1H, d, J = 1,9Hz).

(3) Ácido 2-{2-[4-(5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-oxoetil}-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (140 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (400 mg).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15(3H, t, J = 7,2Hz), 2,82-2,90(1H, m), 3,07-3,15(1H, m), 3,62-3,86(11H, m), 6,59(2H, d, J = 9-2Hz), 7,35-7,45(5H, m), 7,65(1H, dd, J = 9,2, 2,0Hz), 8,42(1H, d, J = 2,0Hz).

(4) 2-{2-[4-(5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-oxoetil}-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (50 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (140 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (60 mg).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,96 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,56-2,64(1H, m), 2,90-2,98(1H, m), 3,40-3,77(11H, m), 6,92(1H, d, J = 8,8Hz), 7,19-7,60(10H, m), 7,80(2H, brs), 7,85-7,92(1H, m), 8,50(1H, d, J = 2,0Hz), 11,65(1H, brs).

MS: 601 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 441 Síntesis de 2-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

40 (1) 3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-oxopropano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (2,08 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (1,70 g) obtenido en el Ejemplo 432 (1) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (890 μl)

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (9H, t, J = 7,1Hz), 2,80-3,00(2H, m), 3,27-3,28(2H, m), 3,70-3,85(2H, m), 4,28(2H, q, J = 7,1Hz), 4,67-4,72(2H, m), 7,06-7,22(4H, m).

45

## (2) [2-(3, 4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (394 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,97 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,17 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,70-2,97(4H, m), 3,64-3,73(3H, m), 4,09(2H, q, J = 7,2Hz), 4,57(1H, s), 4,68(1H, s), 7,18-7,21(4H, m), 12,88(1H, brs).

## (3) 2-(2-(3, 4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil)-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (204 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (390 mg) y N-etilanilina (200  $\mu\text{l}$ ).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,09-1,29(6H, m), 2,78-2,95(3H, m), 3,15-3,24(1H, m), 3,66-3,95(5H, m), 4,10(2H, q, J = 7,2Hz), 4,61-4,74(2H, m), 7,08-7,22(4H, m), 7,31-7,48(5H, m).

## (4) Ácido 2-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (190 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (204 mg).

15  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,99(3H, t, J = 7,1Hz), 2,68-2,97(4H, m), 3,53-3,72(5H, m), 4,54-4,64(2H, m), 7,17-7,21(4H, m), 7,36-7,50(5H, m), 12,47(1H, brs).

## (5) 2-[2-(3, 4-dihidroisoquinolin-2 (1H)-il)-2-oxoetil]-N-etil-N-fenil-N'-((C)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (112 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (190 mg) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (91 mg).

20  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,95(3H, t, J = 7,2Hz), 2,54-2,75(2H, m), 2,79-2,88(1H, m), 2,92-3,05(1H, m), 3,45-3,74(5H, m), 4,52-4,62(2H, m), 7,10-7,59(14H, m), 7,74-7,85(2H, m), 11,65(1H, brs).

MS: 546 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 442 Síntesis de 2-((dimetilaminocarbonil)metil]-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

## (1) 2-(dimetilaminocarbonil)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (4,52 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (4,17 g) obtenido en el Ejemplo 432 (1) y hidrocloreuro de dimetilamina (1,41 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,29 (9H, t, J = 7,2Hz), 2,95(3H, s), 3,06(3H, s), 3,18(2H, s), 4,28(6H, q, J = 7,2Hz).

## (2) [(dimetilaminocarbonil)metil]malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (2,48 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,52 g).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,29 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,97-3,11(2H, m), 2,99(3H, s), 3,08(3H, s), 3,81(1H, dd, J = 7,2, 4,8Hz), 4,22-4,28(2H, m).

## (3) 2-[(dimetilaminocarbonil)metil]-3-[N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino]-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (462 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (521 mg) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (410 mg).

35  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,01(3H, d, J = 6,8Hz), 1,10(3H, d, J = 6,8Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,63-2,73(1H, m), 2,91(3H, s), 3,02(3H, s), 3,08-3,18(1H, m), 3,67-3,73(1H, m), 4,09(2H, q, J = 7,1Hz), 4,92-5,05(1H, m), 7,00-7,21(3H, m), 7,45-7,54(1H, m).

## (4) Ácido 2-[(dimetilaminocarbonil)metil]-3-[N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino]-3-oxopropiónico

40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (412 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (462 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,91(3H, d, J = 6,6Hz), 0,96(3H, d, J = 6,6Hz), 2,58-2,81(2H, m), 2,66(3H, s), 2,92(3H, s), 3,32-3,37(1H, m), 4,76(1H, sept, J = 6,6Hz), 7,16-7,44(4H, m), 12,43(1H, brs).

## (5) 2-[(dimetilaminocarbonil)metil]-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (250 mg) se obtuvo como un sólido blanco

utilizando el compuesto mencionado más arriba (400 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (226 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89-0,91(6H, m), 2,42-2,51(1H, m), 2,75(3H, s), 2,83-2,92(1H, m), 2,93(3H, s), 3,42-3,50(1H, m), 4,67-4,77(1H, m), 6,96-7,07(2H, m), 7,28-7,40(3H, m), 7,47-7,60(4H, m), 7,78-7,86(2H, m), 11,50(1H, brs).

5 MS: 490 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 443 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-((pirrolidinocarbonil)metil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2-(pirrolidinocarbonil)etano-1,1,1-tricarboxilato de trietilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (5,60 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto. (4,74 g) obtenido en el Ejemplo 432 (1) y pirrolidina (1,64 ml).

10 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29 (9H, t, J = 7,1Hz), 1,80-2,00(4H, m), 3,11(2H, s), 3,48(4H, t, J = 6,7Hz), 4,28(6H, q, J = 7,1Hz).

(2) [(pirrolidinocarbonil)metil]malonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 117 (2), el compuesto del título (3,46 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (5,60 g).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25-1,32 (3H, m), 1,88-2,07(4H, m), 2,91(1H, dd, J = 16,8, 4,0Hz), 3,03(1H, dd, J = 16,8, 7,2Hz), 3,44-3,57(4H, m), 3,82(1H, dd, J = 7,2, 4,0Hz), 4,20-4,30(2H, m).

(3) 3-[N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino]-3-oxo-2-[(pirrolidinocarbonil)metil]propionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (1,09 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (980 mg) y 4-fluoro-N-isopropil-anilina (680 mg).

20 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,00(3H, d, J = 6,9Hz), 1,14(3H, t, J = 7,2Hz), 1,69-1,90(4H, m), 2,55-2,80(2H, m), 3,18-3,47(5H, m), 3,93-4,03(2H, m), 4,77(1H, sept, 6,9Hz), 7,18-7,45(4H, m).

(4) Ácido 3-(N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino)-3-oxo-2-[(pirrolidinocarbonil)metil]propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (963 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,09 g).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88-1,01(6H, m), 1,69-1,90(4H, m), 2,53-2,78(2H, m), 3,20-3,30(2H, m), 3,32-1,42(3H, m), 4,71-4,82(1H, m), 7,20-7,49(4H, m), 12,49(1H, brs).

(5) N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-((pirrolidinocarbonil)metil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (930 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,05 g) y trans-β-estirenosulfonamida (550 mg).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87-0,93(6H, m), 1,69-1,90(4H, m), 2,44(1H, dd, J = 16,0, 4,4Hz), 2,81(1H, dd, J = 16,0, 9,6Hz), 3,17-3,24(2H, m), 3,31-3,42(2H, m), 3,49(1H, dd, J = 9,6, 4,4Hz), 4,69-4,76(1H, m), 6,97-7,07(2H, m), 7,28-7,38(3H, m), 7,47-7,50(3H, m), 7,56(1H, d, J = 15,6Hz), 7,80-7,82(2H, m), 11,62(1H, brs).

MS: 516 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 444 Síntesis de 2-alil-N-etil-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

35 (1) alilmalonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (1), el compuesto del título (7,50 g) se obtuvo como un aceite utilizando alilmalonato de dietilo (10,0 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22-1,28 (3H, m), 2,04-2,70 (2H, m), 3,46-3,50(1H, m), 4,09-4,16(1H, m), 4,19-4,24(2H, m), 5,07-5,17(2H, m), 5,74-5,85(1H, m).

40 (2) 2-alil-3-((2-naftilsulfonil)amino)-3-oxopropionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del título (15,5 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (7,50 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23(3H, t, J = 7,2Hz), 2,55-2,59(2H, m), 3,27-3,31(1H, t, J = 7,2Hz), 4,14-4,22(2H, m), 4,94-4,99(2H, m), 5,54-5,59(1H, m), 7,59-7,70(2H, m), 7,90-8,03(4H, m), 8,67(1H, s), 9-74(1H, s).

## (3) ácido 2-alil-3-((2-naftilsulfonyl)amino)-3-oxopropianico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (15,0 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (15,5 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,62-2,64(2H, m), 3,38(1H, t, J = 6,9Hz), 4,95-5,01(2H, m), 5,57-5,66(1H, m), 7,60-7,70(2H, m), 7,90-8,03(4H, m), 8,67(1H, s).

## (4) 2-alil-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (15,5 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba. (14,3 g) y N-etilanilina (5,40 ml).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,95(3H, brs), 2,13-2,25(1H, m), 2,28-2,40(1H, m), 3,46-3,51(1H, m), 3,56-3,66(2H, m), 4,71-4,79(2H, m), 5,45-5,64(1H, m), 7,03-7,05(2H, m), 7,27-7,46(3H, m), 7,71-7,96(3H, m), 8,14-8,19(1H, m), 8,21-9,30(2H, m), 8,60(1H, s), 12,02(1H, brs).

MS: 437 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 445 Síntesis de 2-alil-N-(2-hidroxietyl)-N-metil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

## (1) ácido 2-alil-3-oxo-3-(((E)-estirilsulfonyl)amino)propiónico

15 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto (9,05 g) obtenido en el Ejemplo 444 (1) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (9,16 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (7,86 g) como un polvo blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (304Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,71-2,75 (2H, m), 3,46(1H, t, J = 6,9Hz), 5,11-5,18(2H, m), 5,70-5,79(1H, m), 6,92(1H, d, J = 15,3Hz), 7,42-7,77(5H, m), 7,74(1H, d, J = 15,3Hz), 9,52(1H, brs).

## 20 (2) 2-alil-N-(2-hidroxietyl)-N-metil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (169 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (500 mg) y 2-(metilamino)etanol (240 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,65 (3H, s), 3,01-3,13(2H, m), 3,58-3,71(2H, m), 3,77-3,87(3H, m), 5,04-5,17(2H, m), 5,68-5,78 (1H, m), 6,99-7,06(1H, m), 7,39-7,42(3H, m), 7,42-7,52(2H, m), 7,66-7,72(1H, m).

25 MS: 367 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 446 Síntesis de 2-alil-3-[4-(5-ciano-2-piridil)piperazino]-3-oxo-N-((E)-estirilsulfonyl)propanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (485 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 1-(5-ciano-2-piridil)piperazina (301 mg).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,66-2,69 (2H, m), 3,59-3,67(5H, m), 3,6e-3,82(4H, m), 5,11-5,19(2H, m), 5,67-5,77(1H, m), 6,59(1H, d, J = 9,2Hz), 7,03(1H, d, J = 15,2Hz), 7,26-7,46(3H, m), 7,50-7,51(2H, m), 7,52-7,73(2H, m), 8,42(1H, s), 10,42(1H, brs).

MS: 480(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 447 Síntesis de 2-alil-3-[4-(2-benzotiazolil)piperazino]-3-oxo-N-((E)-estirilsulfonyl)propanamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (860 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 1-(2-benzotiazolil)piperazina (351 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,63-2,73 (2H, m), 3,60-3,62(2H, m), 3,66-3,71(5H, m), 3,73-3,85(2H, m), 5,12-5,19(2H, m), 5,67-5,77(1H, m), 7,04(1H, d, J = 15,6Hz), 7,11-7,15(1H, m), 7,31-7,49(4H, m), 7,51-7,59(2H, m), 7,61-7,63(2H, m), 7,72(1H, d, J = 15,6Hz), 10,43(1H, brs).

MS: 511(M+H)<sup>+</sup>.

## 40 Ejemplo 448 Síntesis de 2-alil-3-oxo-N-((E)-estirilsulfonyl)-3-[4-(7-trifluorometil-4-quinolil)piperazino]propanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (558 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 1-(7-trifluorometil-4-quinolil)piperazina (341 mg).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,70-3,80(5H, m), 3,92-4,02(4H, m), 4,05-4,18(2H, m), 5,13-5,21(2H, m), 5,68-5,84(1H, m), 6,90-7,07(2H, m), 7,39-7,48(4H, m), 7,49-7,53(2H, m), 6,51-6,73(1H, m), 7,01-7,85(1H, m), 8,11-8,19(1H, m), 8,63(1H, s), 8,98(1H, brs). MS: 573(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 449 Síntesis de 2-alil-3-(4-(3,4-dimetilfenil)piperazino)-3-oxo-N-((E)-estirilsulfonil)propanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (366 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 1-(3,4-dimetilfenil)piperazina (303 mg).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50-1,70(2H, m), 1,82-1,99(2H, m), 2,21-2,23(6H, m), 2,65-2,72(4H, m), 3,12-3,23(1H, m), 3,69-3,72(1H, m), 3,96-3,99(1H, m), 4,76-4,80(1H, m), 5,08-5,21(2H, m), 5,69-5,79(1H, m), 6,88-6,95(2H, m), 7,03-7,09(2H, m), 7,38-7,41(3H, m), 7,42-7,46(2H, m), 7,53-7,71(1H, m), 10,80-11,00(1H, m).

MS: 481(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 450 Síntesis de 2-alil-N-difenilmetil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (8 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y benzhidrilamina (352 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,67-2,69(2H, m), 3,16-3,18(1H, m), 5,07-5,14(2H, m), 5,60-5,77(1H, m), 6,17-6,19(1H, m), 6,45-6,49(1H, m), 7,00(1H, d, J = 15,6Hz), 7,17-7,18(4H, m), 7,28-7,32(6H, m), 7,42-7,49(3H, m), 7,50-7,51(2H, m), 7,71(1H, d, J = 15,6Hz), 10,09(1H, m).

MS: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 451 Síntesis de 2-alil-3-[4-(3-metil-1-fenil-5-pirazolil)piperazino]-3-oxo-N-((E)-estirilsulfonil)propanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (20 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 1-(3-metil-1-fenil-5-pirazolil)piperazina (388 mg).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,28 (3H, s), 2,60-2,64(3H, m), 2,81-2,88(4H, m), 3,48-3,53(2H, m), 3,68-3,70(2H, m), 5,09-5,15 (2H, m), 5,64-5,71(1H, m), 7,02(1H, d, J = 15,2Hz), 7,27-7,31(2H, m), 7,39-7,45(5H, m), 7,50-7,52(2H, m), 7,68-7,72(3H, m), 10,45(1H, brs).

MS: 534 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 452 Síntesis de 2-alil-N,N-dietil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (119 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,05-1,20 (6H, m), 2,60-2,66(2H, m), 3,21-3,38(3H, m), 3,51-3,58(2H, m), 5,07-3,15(2H, m), 5,65-5,76(1H, m), 7,03(1H, d, J = 15,6Hz), 7,39-7,46(3H, m), 7,51-7,53(2H, m), 7,71(1H, d, J = 15,6Hz), 10,70(1H, brs).

MS: 365(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 453 Síntesis de 2-alil-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (515 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-etilanilina (240  $\mu\text{l}$ ).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,10-1,17 (3H, m), 2,40-2,66(2H, m), 3,20-3,32(1H, m), 3,67-3,85(2H, m), 5,01-5,06(2H, m), 5,49-5,60(1H, m), 7,03(1H, d, J = 15,6Hz), 7,09-7,12(2H, m), 7,30-7,42(6H, m), 7,48-7,51(2H, m), 7,69(1H, d, J = 15,6Hz), 10,47(1H, brs).

35 MS: 413(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 454 Síntesis de 2-alil-N-etil-N-(1-naftil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (108 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-etil-1-naftilamina (277  $\mu\text{l}$ ).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,15-1,22(3H, m), 2,34-2,70(2H, m), 2,92-3,30(1H, m), 3,32-3,53(1H, m), 4,19-4,40(1H, m), 4,85-5,08(2H, m), 5,31-5,59(1H, m), 6,98-7,04(1H, m), 7,22-7,76(11H, m), 7,80-7,99(2H, m), 10,10-10,04(1H, brs).

MS: 463(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 455 Síntesis de 2-alil-N-etil-N-(1-naftil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (108 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (540 mg) obtenido en el Ejemplo 444 (3) y N-etil-1-naftilamina (279  $\mu\text{l}$ ).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12-1,20(3H, m), 2,19-2,45(2H, m), 2,79-2,94(1H, m), 3,21-3,53(1H, m), 4,11-4,40(1H, m), 4,66-4,88(2H, m), 5,15-5,47(1H, m), 6,82-6,97(1H, m), 7,24-8,03(12H, m), 8,62-8,67(1H, m), 10,14-10,67(1H, m).

MS: 487(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 456 Síntesis de 2-alil-N-etil-N-(2-naftil)-N'-[(E)-2-(2-tiazolil)etenil]sulfonil)malonamida

- 5 El compuesto (344 mg) obtenido en el Ejemplo 444 (1) y [(E)-2-(2-tiazolil)etilenosulfonamida (380 mg) se condensaron de la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), y el producto condensado se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar un polvo blanco (469 mg). De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (84 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando este y N-etil-2-naftilamina (373 mg).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (3H, m), 2,48-2,53(1H, m), 2,56-2,64(1H, m), 3,29(1H, t, J = 6,8Hz), 3,82-3,89(2H, m), 5,03-5,08(2H, m), 5,49-5,59(1H, m), 7,18-7,21(1H, m), 7,39(1H, d, J = 14,8Hz), 7,52-7,78(4H, m), 7,81-7,83(2H, m), 7,87-7,93(2H, m), 7,97-7,98(1H, m), 10,61(1H, brs).

MS: 470(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 457 Síntesis de 2-alil-N-etil-N-(1-naftil)-N'-[(E)-2-(2-tiazolil)etenil] sulfonil)malonamida

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 456, el compuesto del título (116 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando N-etil-1-naftilamina (514 µl).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,17-1,21(3H, m), 2,30-2,70(2H, m), 2,90-3,10(1H, m), 4,20-4,40(2H, m), 4,90-5,10(2H, m), 5,30-5,60(1H, m), 7,36-7,40(1H, m), 7,47-7,59(5H, m), 7,78-7,81(1H, m), 7,91-7,94 (1H, m), 7,97-7,98(3H, m), 10,25(1H, brs).

MS: 470(M+H)<sup>+</sup>.

- 20 Ejemplo 458 Síntesis de 2-alil-N-etil-N-(2-naftil)-N'-{[(E)-2-(3-piridil)etenil]sulfonil)malonamida

El compuesto (344 mg) obtenido en el Ejemplo 444 (1) y ((E)-2-(3-piridil)etilenosulfonamida (369 mg) se condensaron de la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), y el producto condensado se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3). De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (25 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando este y N-etil-2-naftilamina (504 mg).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,47-2,52(2H, m), 2,56-2,63(2H, m), 3,45-3,50(1H, m), 3,69-3,87(2H, m), 5,02-5,06(2H, soy), 5,51-5,58(1H, m), 7,10-7,20(2H, m), 7,35-7,38(1H, m), 7,52-7,73(2H, m), 7,81-7,83(1H, m), 7,88-7,93(4H, m), 8,65(1H, s), 8,75(1H, s).

MS: 464 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 459 Síntesis de 2-alil-N-(2, 3-diclorofenil)-N-etil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (44 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (928 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 2, 3-dicloro-N-etilanilina (570 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12-1,18 (3H, m), 2,42-2,68(2H, m), 3,02-3,10(1H, m), 3,43-4,50(1H, m), 3,93-4,26(1H, m), 4,98-5,25(2H, m), 5,50-5,79(1H, m), 6,97-7,12(2H, m), 7,21-7,31(1H, m), 7,40-7,50(3H, sn), 7,55-7,65(3H, m), 7,72(1H, d, J = 15,2H z).

- 35 MS: 480 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 460 Síntesis de 2-alil-N-(2, 3-dimetilfenil)-N-etil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título {92<sup>mg</sup>} se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (928 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 2, 3-dimetil-N-etilanilina (448 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10-1,15(3H, m), 2,09(3H, s), 2,30(3H, s), 2,40-2,45(1H, m), 2,50-2,55(1H, m), 3,04-3,15(2H, m), 4,21-4,26(1H, m), 4,97-5,04(2H, m), 5,50-5,57(1H, m), 6,78-6,80(1H, m), 7,02(1H, d, J = 15,2Hz), 7,07-7,11(1H, m), 7,18-7,19(1H, m), 7,39-7,44(3H, m), 7,49-7,52(2H, m), 7,70(1H, d, J = 15,2Hz), 10,12(1H, brs).

MS: 441 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 461 Síntesis de 2-alil-N-etil-N-(4-fluorofenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (110 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (928 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-etil-4-fluoroanilina (418 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 (3H, brs), 2,45-2,59(2H, m), 3,17-3,21(1H, m), 3,66-3,81(2H, m), 5,03-5,07(2H, m),

5,49-5,58(1H, m), 7,02(1H, d, J = 15,2Hz), 7,09-7,15(4H, m), 7,42-7,47(3H, m), 7,50-7,52(2H, m), 7,71(1H, d, J = 15,2Hz), 10,28(1H, brs).

MS: 431 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 462 Síntesis de 2-alil-N-metil-N-(1-naftil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (458 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (928 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-metil-1-naftilamina (581 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,41-2,49 {2H, m}, 3,12-3,16(1H, m), 3,44(3H, s), 4,87-5,08(2H, m), 5,29-5,40(1H, m), 7,03(1H, d, J = 15,6Hz), 7,27-7,31(1H, m), 7,32-7,61(6H, m), 7,66-7,34(2H, m), 7,89-7,91(2H, m), 7,93-7,96(2H, m), 10,06(1H, brs).

- 10 MS: 449 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 463 Síntesis de 2-alil-N-(4-clorofenil)-N-etil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (707 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (928 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 4-cloro-N-etilanilina (467 mg).

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,14(3H, brs), 2,46-2,59(2H, m), 3,17-3,21(1H, m), 3,66-3,71(1H, m), 3,76-3,82(1H, m), 5,03-5,07(2H, m), 5,51-5,57(1H, m), 7,00-7,06(3H, m), 7,26-7,45(5H, m), 7,51-7,53(2H, m), 7,71(1H, d, J = 15,6Hz), 10,25(1H, brs).

MS: 447 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 464 Síntesis de 2-alil-N-(2, 5-difluorofenil)-N-etil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (92 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (928 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 2, 5-difluoro-N-etilanilina (425 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10-1,15(3H, m), 2,40-2,70(2H, m), 3,12-3,29(1H, m), 3,47-3,67(1H, m), 3,82-3,89(1H, m), 4,97-5,10(2H, m), 5,53-5,70(1H, m), 6,91-6,94(1H, m), 6,99-7,21(4H, m), 7,31-7,43(2H, m), 7,51-7,53(2H, m), 7,71(1H, d, J = 15,6Hz), 10,04-10,14(1H, m).

MS: 449(M+H)<sup>+</sup>.

- 25 Ejemplo 465 Síntesis de 2-alil-N-(4-clorofenil)-N-metil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (178 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (928 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 4-cloro-N-metilanilina (425 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,47-2,59(2H, m), 3,27-3,31(4H, m), 5,03-5,08(2H, m), 5,48-5,57(1H, m), 7,00-7,09(3H, m), 7,39-7,45(5H, m), 7,51-7,53(2H, m), 7,71(1H, d, J = 15,6Hz), 10,18(1H, brs).

- 30 MS: 432(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 466 Síntesis de 2-alil-N-etil-N-(2-fluorofenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (263 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (929 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-etil-2-fluoroanilina (418 mg).

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09-1,11(3H, m), 2,40-2,70(2H, m), 3,12-3,20(1H, m), 3,51-3,57(1H, m), 3,80-3,95(1H, m), 4,96-5,08(2H, m), 5,51-5,71(1H, m), 6,99-7,04(1H, m), 7,14-7,24(4H, m), 7,50-7,55(3H, m), 7,58-7,62(2H, m), 7,88(1H, d, J = 15,2Hz), 10,18-10,30(1H, brs)

MS: 431(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 467 Síntesis de 2-alil-N-etil-N-(2, 4, 6-trifluorofenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (108 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (928 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-etil-2,4,6-trifluoroanilina (525 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,17(3H, brs), 2,46-2,53(1H, m), 2,57-2,63(1H, m), 3,05-3,09(1H, m), 3,49-3,58(1H, m), 3,84-3,93(1H, m), 5,03-5,08(2H, m), 5,51-5,61(1H, m), 6,74-6,84(2H, m), 7,00(1H, d, J = 15,6Hz), 7,26-7,45(3H, m), 7,51-7,53(2H, m), 7,71(1H, d, J = 15,6Hz), 9,91(1H, brs)

MS: 467 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 468 Síntesis de 2-alil-N-etil-N-(2, 4-difluorofenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (5 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (928 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-etil-2, 4-difluoroanilina (550 mg).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,26-1,30(3H, m), 2,66-2,70(2H, m), 3,37-3,41(1H, m), 4,20-4,25(2H, m), 5,08-5,14(2H, m), 5,70-5,72(1H, m), 7,04(1H, d, J = 15,2Hz), 7,40-7,45(4H, m), 7,51-7,53(4H, m), 7,73(1H, d, J = 15,2Hz), 9,60(1H, brs).

MS: 449(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 469 Síntesis de 2-alil-N-etil-N-(3, 4-metilenodioxifenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (627 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (928 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-etil-3, 4-metilenodioxianilina (496 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,10(3H, brs), 2,45-2,61(2H, m), 3,29-3,32(1H, m), 3,69-3,70(2H, m), 5,03-5,08(2H, m), 5,53-5,63(1H, m), 6,04(2H, s), 6,54-6,56(2H, m), 6,78-6,80(1H, m), 7,03(1H, d, J = 15,6Hz), 7,32-7,40(3H, m), 7,41-7,52(2H, m), 7,70(1H, d, J = 15,6Hz), 10,38(1H, brs).

MS: 457 (M+H)<sup>4+</sup>.

## 15 Ejemplo 470 Síntesis de 2-alil-3-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3-oxo-N-((E)-estirilsulfonil)propanamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (96 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (928 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 5-bromoindolina (594 mg).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,69-2,78 (2H, m), 3,17-3,21(2H, m), 3,58-3,62(1H, m), 4,05-4,21(2H, m), 5-10-5-21(2H, m), 5,71-5,81 (1H, m), 7,03(1H, d, J = 15,6Hz), 7,33-7,39(2H, m), 7,40-7,46(3H, m), 7,50-7,52(2H, m), 7,72(1H, d, J = 15,6Hz), 8,11(1H, d, J = 8,4Hz), 10,35(1H, brs).

MS: 491 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 471 Síntesis de 2-alil-3-(6-fluoro-2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-3-oxo-N-((E)-estirilsulfonil)propanamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (236 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (618 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (330 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,12 (3H, brs), 1,20-1,32(1H, m), 2,34-2,61(5H, m), 3,73-3,78(1H, m), 4,75-4,80(1H, m), 4,93-4,99(2H, m), 5,30-5,39(1H, m), 6,92-6,96(3H, m), 7,07(1H, d, J = 15,2Hz), 7,41-7,46(3H, m), 7,53-7,55(2H, m), 7,75(1H, d, J = 15,2Hz), 10,29(1H, brs).

30 MS: 457 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 472 Síntesis de 2-alil-N-bencil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (268 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (741 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-bencilanilina (439 mg).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,46-2,53(1H, m), 2,57-2,64(1H, m), 3,24-3,27(1H, m), 4,78-4,82(1H, m), 4,93-5,07(3H, m), 5,49-5,59(1H, m), 6,87(2H, d, J = 2,4Hz), 7,01(1H, d, J = 15,2Hz), 7,13-7,23(2H, m), 7,28-7,36(6H, m), 7,39-7,46(3H, m), 7,49-7,52(2H, m), 7,71(1H, d, J = 15,2Hz), 10,36(1H, brs).

MS: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 473 Síntesis de 2-alil-3-(3, 4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-oxo-N-((E)-estirilsulfonil)propanamida

40 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (650 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (674 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinolina (266 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,62-2,75 (2H, m), 2,85-2,96(2H, m), 3,71-3,78(3H, m), 4,59-4,80(2H, m), 4,98-5,17(2H, m), 5,63-5,16(1H, m), 7,03(1H, d, J = 15,6Hz), 7,06-7,23(4x, m), 7,26-7,45(3H, m), 7,52-7,64(2H, m), 7,72(1H, d, J = 15,6Hz), 10,70-10,80(1H, m).

MS: 425 (M+H)<sup>+</sup>.

45

## Ejemplo 474 Síntesis de 2-alil-N-etil-N-(4-metiltiofenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (282 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (618 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-etil-4-metiltioanilina (1,00 g).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,14 (3H, brs), 2,45-2,60(5H, m), 3,23-3,26(1H, m), 3,65-3,81(2H, m), 5,02-5,07(2H, m), 5,51-5,58(1H, m), 6,99-7,05(3H, m), 7,25-7,40(2H, m), 7,40-7,45(3H, m), 7,51-7,53(2H, m), 7,71(1H, d, J = 15,2Hz), 10,42(1H, brs).

MS: 459(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 475 Síntesis de 2-alil-N-etil-N'-((E)-estirilsulfonil)-N-(3-trifluorometilfenil)malonamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (321 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (618 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-etil-3-trifluorometilfenil (1,00 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,14 (3H, brs), 2,45-2,51(1H, m), 2,52-2,63(1H, m), 3,10-3,14(1H, m), 3,73-3,92(2H, m), 5,05-5,24(2H, m), 5,49-5,59(1H, m), 7,03(1H, d, J = 15,6Hz), 7,29-7,31(1H, m), 7,33-7,46(4H, m), 7,51-7,62(2H, m), 7,65-7,70(1H, m), 7,74-8,06(2H, m), 10,31(1H, brs).

MS: 481 (M+H)<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 476 Síntesis de 2-alil-N-etil-N'-((E)-estirilsulfonil)-N-(4-trifluorometilfenil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (398 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (618 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-etil-4-trifluorometilfenil (1,00 g).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,10-1,16(3H, m), 2,45-2,52(1H, m), 2,53-2,63(1H, m), 3,16(1H, t, J = 7,2Hz), 3,68-3,87(2H, m), 5,04-5,08(2H, m), 5,48-5,57(1H, m), 7,02(1H, d, J = 15,6Hz), 7,24-7,28(2H, m), 7,39-7,45(3H, m), 7,51-7,53(2H, m), 7,61-7,73(3H, m), 10,17(1H, s).

MS: 481(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 477 Síntesis de 2-alil-N-metil-N-(1-naftil.metil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (89 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (618 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y hidrocloreto de N-metil-1-naftilmetilamina (415 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,60-2,80 (2H, m), 2,88-3,15(3H, m), 3,53-3,73 (1H, m), 4,93-5,28(4H, m), 5,58-5,77(1H, m), 6,99(1H, d, J = 15,6Hz), 7,33-7,58(9H, m), 7,71-8,09(4H, m), 10,40-10,82(1H, m).

MS: 463(M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 478 Síntesis de 2-alil-N,N-dibencil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (288 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (618 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y dibencilamina (394 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,62-2,67 (2H, m), 3,65-3,69(1H, m), 4,39-4,54(3H, m), 4,84-4,88(1H, m), 5,04-5,12(2H, m), 5,60-5,66(1H, m), 7,02(1H, d, J = 15,2Hz), 7,07-7,09(2H, m), 7,19-7,21(2H, m), 7,29-7,34(6H, m), 7,42-7,47(3H, m), 7,51-7,53(2H, m), 7,72(1H, d, J = 15,2Hz), 10,43(1H, brs).

35 MS: 489(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 479 Síntesis de 2-alil-N-etil-N-(3-fluorofenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (372 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (618 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-etil-3-fluoroanilina (278 mg).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,12 (3H, brs), 2,40-2,80(2H, m), 3,21-3,69(1H, m), 3,71-3,84(2H, m), 5,04-5,22(2H, m), 5,50-5,82(1H, m), 6,85-6,93(2H, m), 7,03(1H, d, J = 15,6Hz)  $\blacktriangleright$  7,11-7,16(1H, m), 7,30-7,41(5H, m), 7,42-7,47(3H, m), 7,70(1H, d, J = 15,6Hz), 10,30(1H, brs).

MS: 431(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 480 Síntesis de 2-alil-N-etil-N-(4'-fluoro-4-bifenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (241 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (337 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-(4'-fluoro-4-bifenil)-N-etilamina (430 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12(3H, brs), 2,40-2,65(2H, m), 3,27-3,49(1H, m), 3,70-3,89(2H, m), 5,03-5,25(2H, m), 5,52-5,85(1H, m), 7,03(1H, d, J = 15,6Hz), 7,09-7,22(4H, m), 7,39-7,49(3H, m), 7,51-7,54(6H, m), 7,75(1H, d, J = 15,6Hz), 10,40(1H, brs).

MS: 507(M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 481 Síntesis de 2-alil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título {265 mg} se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (618 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 4-fluoro-N-isopropil-anilina (306 mg).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00 (3H, d, J = 6,88z), 1,09 (3H, d, J 6,8Hz), 2,17-2,49(1H, m), 2,52-2,58(1H, m), 3,02-3,06(1H, m), 4,93-4,97(1H, m), 5,03-5,07(2H, m), 5,50-5,57(1H, m), 6,99-7,05(3H, m), 7,09-7,14(2H, m), 7,39-7,45(3H, m), 7,50-7,52 (2H, m), 7,70(1H, d, J = 15,6Hz), 10,29(1H, brs).

MS: 445(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 482 Síntesis de 2-alil-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)-N-(3-trifluorometilfenil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (96 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (309 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-isopropil-3-trifluorometil-anilina (244 mg).

15 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,74-1,51 (6H, m), 2,15-2,60(2H, m), 2,96-3,22(1H, m), 4,67-5,00(3H, m), 5,42-5,75(1H, m), 7,13-7,95(11H, m), 11,59(1H, brs).

MS: 495(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 483 Síntesis de 2-alil-N-(4-fluorofenil)-N-(3-pentil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

20 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título {357 mg} se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (619 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 4-fluoro-N-(3-pentil)-anilina (435 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,69-0,90(6H, m), 0,90-1,38(4H, m), 2,11-2,32(1H, m), 2,36-2,56(1H, m), 3,06-3,23(1H, m), 4,25-4,50(1H, m), 4,78-4,99(2H, m), 5,50-5,76(1H, m), 6,84-7,04(1H, m), 7,04-7,23(2H, m), 7,23-7,40(2H, m), 7,40-7,63(4H, m), 7,69-7,91(2H, m), 11,59(1H, brs).

MS: 473(M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 484 Síntesis de 2-alil-N-isopropil-N-(3-piridil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (170 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (619 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y 3-(isopropilamino)piridina (327 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,75-1,00(6H, m), 2,13-2,55(2H, m), 2,60-3,08(1H, m), 4,60-5,00(3H, m), 5,48-5,74(1H, m), 7,00-7,90(9H, m), 8,38(1H, brs), 8,59(1H, brs), 11,58(1H, brs).

30 MS: 428(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 485 Síntesis de 2-alil-N-ciclohexil-N-etil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (113 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (619 mg) obtenido en el Ejemplo 445 (1) y N-etilciclohexilamina (305 mg).

35 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,82-1,80(13H, m), 2,31-2,52(2H, m), 2,98-4,10(4H, m), 4,89-5,05(2H, m), 5,57-5,88(1H, m), 7,61(5H, m), 7,61-7,79(2H, m), 12,14(1H, brs).

MS: 419(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 486 Síntesis de N-etil-N-(4-fluorofenil)-2-(3-metil-2-butenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) (3-metil-2-butenil)malonato de monoetilo

40 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando 1-bromo-3-metil-2-butenol (5,00 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 117 (2) para dar el compuesto del título (5,08 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26-1,33 (3H, m), 1,64(3H, s), 1,69(3H, s), 2,59-2,68(2H, m), 3,37-3,43(1H, m), 4,19-4,27(2H, m), 5,06-5,10(1H, m).

## (2) Ácido 2-(3-metil-2-butenil)-3-oxo-3-((E)-estirilsulfonil)amino)propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,00 g) y trans-P-estirenosulfonamida (2,75 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (3,84 g) como un polvo blanco.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,11(3H, s), 2,21(3H, s), 3,39-3,45(1H, m), 3,47-3,52(1H, m), 5,01-5,10(2H, m), 7,03(1H, d, J = 15,6Hz), 7,21-7,54(5H, m), 7,74(1H, d, J = 15,6Hz), 9,42(1H, brs).

## (3) N-etil-N-(4-fluorofenil)-2-(3-metil-2-butenil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (201 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (674 mg) y N-etil-4-fluoroanilina (278 mg).

- 10  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,10-1,14(3H, m), 1,50 (3H, s), 1,63(3H, s), 2,41-2,44(1H, m), 2,52-2,54(1H, m), 3,11-3,15(1H, m), 3,69-3,76(2H, m), 4,86-4,88(1H, m), 7,02-7,13(5H, m), 7,41-7,45(3H, m), 7,51-7,53(2H, m), 7,71(1H, d, J = 15,2Hz), 10,36(1H, brs).

MS: 459(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 487 Síntesis de N-etil-N-(1-naftil)-2-propil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 15 (1) Propilmalonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (1), el compuesto del título (4,31 g) se obtuvo como un aceite utilizando propilmalonato de dietilo (5,00 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,95 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,08-1,48(5H, m), 1,74-2,02(2H, m), 3,39(1H, t, J = 7,2Hz), 4,23(2H, q, J = 7,2Hz), 7,27(1H, brs).

- 20 (2) 3-oxo-2-propil-3-((E)-estirilsulfonil)amino]propionato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del título (8,17 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (4,31 g) y trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (4,18 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,92 (3H, t, J = 7,4Hz), 1,01-1,48(5H, m), 1,74-2,00(2H, m), 3,32(1H, t, J = 7,4Hz), 4,22(2H, q, J = 7,4Hz), 6,89-7,79(7H, m), 9,60(1H, brs).

- 25 (3) Ácido 3-oxo-2-propil-3-((E)-estirilsulfonil)amino)propiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (4,13 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (8,17 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,84 (3H, t, J = 7,4Hz), 1,08-1,34(2H, m), 1,50-1,78(2H, m), 3,36(1H, t, J = 7,4Hz), 7,07-7,80(7H, m), 12,45(2H, brs).

- 30 (4) N-etil-N-(1-naftil)-2-propil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (186 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,25 g) y N-etil-1-naftilamina (822 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,62 (3H, t, J = 5,9Hz), 0,80-1,47(6H, m), 1,60-1,86(1H, m), 2,70-2,87(1H, m), 3,04-3,45(1H, m), 3,97-4,18(1H, m), 7,08-8,14(14H, m), 11,36(1H, brs).

- 35 MS: 465(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 488 Síntesis de N-etil-N-(4-fluorofenil)-2-propil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (274 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (1,25 g) obtenido en el Ejemplo 487 (3) y N-etil-4-fluoroanilina (668 mg).

- 40  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,70(3H, t, J = 7,2Hz), 0,96(3H, t, J = 7,2Hz), 1,00-1,20(2H, m), 1,40-1,83(2H, m), 3,00-3,72(3H, m), 6,97-7,61(9H, m), 7,63-7,88(2H, m), 11,62(1H, brs).

MS: 432 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 489 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-propil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (627 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (623 mg) obtenido en el Ejemplo 487 (3) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (368 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,71 (3H, t, J =7,5Hz), 0,77-0,97(6H, m), 0,97-1,20(2H, m), 1,33-1,57(1H, m), 1,57-1,78(1H, m), 2,89-3,08(1H, m), 4,61-4,86(1H, m), 6,80-7,40(5H, m), 7,40-7,60(4H, m), 7,68-7,89(2H, m), 11,54(1H, brs).

MS: 447 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 490 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) isopropilmalonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (1), el compuesto del título (4,35 g) se obtuvo como un aceite utilizando isopropilmalonato de dietilo (5,06 g).

10 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93 (6H, t, J =6,5Hz), 1,18 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,09-2,30(1H, m), 3,07(1H, d, J =8,3Hz), 4,11(2H, q, J = 7,3Hz), 12,80(1H, brs).

(2) 2-[N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino]carbonil-3-metilbutirato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (1,63 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,39 g) y N-isopropil-4-fluoroanilina (1,47 g).

15 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,83 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,92(3H, d, J = 6,9Hz), 1,01(3H, d, J = 6,6Hz), 1,07(3H, d, J = 6,6Hz), 1,24(3H, t, J = 7,2Hz), 2,33-2,55(1H, m), 2,79(1H, d, J = 9,6Hz), 4,00-4,24(2H, m), 4,90-5,14(1H, m), 6,95-7,24(4H, m).

(3) Ácido 2-(N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino)carbonil-3-metilbutírico

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (1,48 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,63 g).

20 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,76(3H, d, J = 6,6Hz), 0,83(3H, d, J = 6,7Hz), <sup>0,92(3H, d, J = 6,8Hz)</sup>, 1,00(3H, d, J = 6,8Hz), 2,00-2,32(1H, m), 2,65(1H, d, J = 9,5Hz), 4,66-4,95(1H, m), 7,05-7,40(2H, m), 12,40(1H, brs).

(4) N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (517 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,48 g) y trans-β-estirenosulfonamida (890 mg).

25 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,65-0,80(12H, m), 2,11-2,37(1H, m), 2,64-2,89(1H, m), 4,63-4,83(1H, m), 6,77-7,02(1H, m), 7,05-7,25(2H, m), 7,25-7,66(6H, m), 7,66-1,89(2H, m), 11,29(1H, brs).

MS: 447 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 491 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) Ácido 4-metil-2-(((E)-estirilsulfonil)amino)carbonil}valerico

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (1), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando isobutilmalonato de dietilo (10,0 g). Este y trans-3-estirenosulfonamida (2,91 g) se condensaron de la misma manera que en el Ejemplo 152 (3). El producto condensado se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (4,99 g) como un aceite.

(2) N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (269 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (651 mg) y 4-fluoro-N-isopropil-anilina (306 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,62 (3H, d, J = 7,2Hz), 0,75(3H, d, J = 7,2Hz), 0,94(3H, d, J = 7,2Hz), 1,03(3H, d, J = 7,2Hz), 1,43-1,49(1H, m), 1,63-1,72(2H, m), 3,03-3,06(1H, m), 4,90-4,97(1H, m), 7,01-7,05(3H, m), 7,06-7,14(2H, m), 7,39-7,51(3H, m), 7,51-7,53(2H, m), 7,71(1H, d, J = 15,5Hz), 10,19(1H, brs).

40 MS: 461 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 492 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N'-(((E)-2-(4-fluorofenil)etenil)sulfonil)-2-isobutil-N-isopropilmalonamida

(1) 2-{(N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino)carbonil}-4-inetilvalerato de etilo

45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del título (5,97 g) se obtuvo como un aceite utilizando el intermediario isobutilmalonato de monoetilo (5,00 g) obtenido en el Ejemplo 491 (1) y 4-fluoro-N-isopropil-anilina (4,08 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,97-0,98(6H, m), 1,01-1,08(6H, m), 1,24-1,31(3H, m), 1,44-1,47(1H, m), 1,66-1,79(2H, m), 3,11(1H, t, J = 7,3Hz), 4,08-4,13(2H, m), 5,02(1H, t, J = 6,7Hz), 7,07-7,14(3H, m), 7,18-7,21(1H, m).

(3) Ácido 2-([N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamina]carbonil)-4-metilvalérico

5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), el compuesto del título (2,94 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (5,00 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,50-0,55(3H, m), 0,71-0,77(3H, m), 1,04-1,52(3H, m), 1,11-1,13(3H, m), 1,47-1,60(2H, m), 1,75-1,86(1H, m), 2,35-3,13(1H, m), 4,94-5,01(1H, m), 7,09-7,26(4H, m).

(4) N-(4-fluorofenil)-N'-([(E)-2-(4-fluorofenil)etenil)sulfonil]-2-isobutil-N-isopropilmalonamida

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (261 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (295 mg) y [(E)-2-(4-fluorofenil)etilenosulfonamida (201 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,62 (3H, d, J = 6,4Hz), 0,75(3H, d, J = 6,4Hz), 1,00(3H, d, J = 6,4Hz), 1,10(3H, d, J = 6,4Hz), 1,60-1,72(2H, m), 3,02-3,06(1H, m), 4,09-4,15(1H, m), 4,90-4,97(1H, m), 6,95(1H, d, J = 15,5Hz), 7,03-7,15(6H, m), 7,50-7,54(2H, m), 7,67(1H, d, J = 15,5Hz), 10,22(1H, brs).

MS: 479 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 493 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-fenetilsulfonilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (70 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (295 mg) obtenido en el Ejemplo 492 (2) y fenetilsulfonamida (185 mg).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,66 (3H, d, J = 6,4Hz), 0,77(3H, d, J = 6,4Hz), 1,02 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,10(3H, d, J = 6,4Hz), 1,46-1,53(1H, m), 1,61-1,66(1H, m), 3,04-3,17(4H, m), 3,63-3,70(2H, m), 4,52-4,95(1H, m), 7,06-7,07(2H, m), 7,08-7,23(4H, m), 7,24-7,25(1H, m), 7,30-7,34(2H, m), 10,20(1H, brs).

MS: 463 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 494 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-fenilsulfonilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (78 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (443 mg) obtenido en el Ejemplo 492 (2) y bencenosulfonamida (338 mg).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,56(3H, d, J = 6,6Hz), 0,66(3H, d, J = 6,6Hz), 0,98(3H, d, J = 6,6Hz), 1,07(3H, d, J = 6,6Hz), 1,22-1,27(1H, m), 1,49-1,59(2H, m), 2,91(1H, t, J = 7,4Hz), 4,87-4,94(1H, m), 6,77-6,99(1H, m), 7,01-7,11(3H, m), 7,51-7,55(2H, m), 7,61-7,63(1H, m), 8,04-8,06(2H, m), 10,21(1H, brs).

MS: 435 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 495 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (278 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (443 mg) obtenido en el Ejemplo 492 (2) y naftaleno-2-sulfonamida (311 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,54 (3H, d, J = 6,7Hz), 0,63(3H, d, J = 6,7Hz), 0,94(3H, d, J = 6,7Hz), 1,06(3H, d, J = 6,7Hz), 1,20-1,28(1H, m), 1,52-1,58(2H, m), 2,90(1H, t, J = 7,8Hz), 4,86-4,93(1H, m), 6,67-6,71(1H, m), 6,88-6,93(1H, m), 6,97-7,01(1H, m), 7,04-7,08(1H, m), 7,60-7,69(2H, m), 7,91-8,02(4H, m) s 8,65(1H, s), 10,28(1H, brs).

35 MS: 485 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 496 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-(3-fenoxipropilsulfonil)malonamida

(1) 3-fenoxipropanosulfonamida

40 A una solución de bromuro de 3-fenoxipropilo (6,74 g) en agua (67 ml) se añadió sulfito de sodio (5,30 g), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 24 horas. Se añadió tolueno a la mezcla de la reacción, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en benceno (100 ml), y se añadió DMF (0,67 g). Se añadió cloruro de tionilo (4,40 g) en gotas con agitación, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió THF (100 ml) al residuo, y se añadió lentamente amoníaco acuoso al 28% en gotas bajo enfriamiento con hielo. Después de finalizar la reacción, la mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,75 g).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,09-2,17 (2H, m), 3,11-3,15(2H, m), 4,00-4,10(2H, m), 6,91-6,93(2H, m), 7,26-7,31(3H, m), 7,43-7,46(2H, m).

## (2) N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-(3-fenoxipropilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (208 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (295 mg) obtenido en el Ejemplo 492 (2) y el compuesto mencionado más arriba (215 mg).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,65 (3H, d, J = 6,5Hz), 0,77(3H, d, J = 6,5Hz), 1,01(3H, d, J=6,5Hz), 1,10(3H, d, J = 6,5Hz), 1,44-1,52 (1H, m), 1,62-1,72(2H, m), 2,26-2,33(2H, m), 3,08(1H, t, J =7,2Hz), 3,60-3,64(2H, m), 4,07-4,09(2H, m), 4,90-4,95(1H, m), 6,94-6,98(2H, m), 7,01-7,02(1H, m), 7,04-7,08(2H, m), 7,12-7,17(2H, m), 7,28-7,30(2H, m), 10,08(1H, brs).

MS: 493(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 497 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-isobutil.-N-isopropil-N'-(4-fenilbutilsulfonil)malonamida

## 10 (1) 4 -fenilbutanosulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 496 (1), el compuesto del título (5,93 g) se obtuvo utilizando bromuro de 4-fenilbutilo (5,00 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,69-1,74(2H, m), 2,49-2,50(2H, m), 2,53-2,61(2H, m), 2,98-3,11(2H, m), 6,71-6,72(2H, m), 7,15-7,21(3H, m), 7,26-7,29(2H, m).

## 15 (2) N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-(4-fenilbutilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (288 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (443 mg) obtenido en el Ejemplo 492 (2) y el compuesto mencionado más arriba (398 mg).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,76 (3H, d, J = 6,5Hz), 0,91(3H, d, J = 6,5Hz), 1,02(3H, d, J = 6,5Hz), 1,10(3H, d, J = 6,5Hz), 1,42-1,54(1H, m), 1,60-1,66(2H, m), 1,75-1,88(4H, m), 2,62-2,66(2H, m), 3,05(1H, t, J = 7,6Hz), 3,36-3,44 (2H, m), 4,89-4,96(1H, m), 7,01-7,08(2H, m), 7,11-7,18(5H, m), 7,28-7,29(2H, m), 9,93(1H, brs).

MS: 491(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 498 Síntesis de N'-(4-bifenilsulfonil)-N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (568 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (586 mg) obtenido en el Ejemplo 492 (2) y 4-bifenilsulfonamida (467 mg).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,56 (3H, d, J = 6,4Hz), 0,67(3H, d, J = 6,4Hz), 0,98(3H, d, J = 6,4Hz), 1,08(3H, d, J = 6,4Hz), 1,26-1,27(2H, m), 1,58-1,60(1H, m), 2,92-2,96(1H, m), 4,89-4,93(1H, m), 6,80-6,87(1H, m), 7,02-7,09(3H, m), 7,42-7,50(3H, m), 7,59-7,61(2H, m), 7,72-7,74(2H, m), 8,10-8,12(2H, m), 10,27(1H, brs).

MS: 511(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 499 Síntesis de N-etil-N-(3-hidroximetilfenil)-2-isobutil-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (262 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (325 mg) obtenido en el Ejemplo 491 (1) y alcohol 3-(etilamino)benílico (181 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,55 (3H, d, J = 6,3Hz), 0,65(3H, d, J = 6,6Hz), 0,99(3H, t, J = 7,2Hz), 1,12-1,70(3H, m), 3,10-3,56(2H, m), 3,59-3,80(1H, m), 4,40-4,60(2H, m), 5,15-5,38(1H, m), 6,98-7,14(1H, m), 7,19(1H, s), 7,27-7,65(7H, m), 7,65-7,86(2H, m), 11,77(1H, brs).

35 MS: 459(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 500 Síntesis de N-(3-hidroximetilfenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (33 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (325 mg) obtenido en el Ejemplo 491 (1) y alcohol 3-(isopropilamino)benílico (198 mg).

40  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,58 (3H, d, J = 6,3Hz), 0,67(3H, d, J 6,3Hz), 0,74-1,03(3H, m), 0,99(3H, d, J = 6,6Hz), 1,12-1,49(2H, m), 1,49-1,75(1H, m), 2,89-3,18(1H, m), 4,38-4,61(2H, m), 4,61-4,83(1H, m), 5,12-5,37(1H, m), 6,73-7,92(11H, m), 11,68(1H, brs).

MS: 473 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 501 Síntesis de 2-isobutil-N-isopropil-N'-(E)-estirilsulfonil)-N-(3-trifluorometilfenil)malonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (111 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (325 mg) obtenido en el Ejemplo 491 (1) y N-isopropil-3-trifluorometilanilina (244 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,24-0,78(6H, m), 0,78-1,77(9H, m), 2,84-3,15(1H, m), 4,64-4,90(1H, m), 7,16-7,95(11H, m), 11,75(1H, brs).

MS: 511(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 502 Síntesis de hidrocloreto de 2-isobutil-N-isopropil-N-(3-piridil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto (325 mg) obtenido en el Ejemplo 491 (1) y 3-(isopropilamino)piridina (136 mg). A este se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l, y la mezcla se concentró para dar el compuesto del título (45 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,37-1,14(123, m), 1,14-1,75(3H, m), 2,90-3,15(1H, m), 4,61-4,91(1H, m), 7,10-8,02(9H, m), 8,30-8,88 (2H, m), 11,76(1H, brs).

- 10 MS: 444(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 503 Síntesis de 2-isobutil-N-(2-hidroxietil)-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (221 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (325 mg) obtenido en el Ejemplo 491 (1) y N-feniletanolamina (165 mg).

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,53 (3H, d, J = 6,3Hz), 0,64(3H, d, J = 6,6Hz), 1,17-1,67(3H, m), 3,07-3,52(3H, m), 3,52-3,71(2H, m), 4,49-4,73(1H, m), 7,14-7,60(10H, m), 7,65-7,85(2H, m), 11,77 (1H, brs).

MS: 445(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 504 Síntesis de N-bencil-2-isobutil-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (50 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (325 mg) obtenido en el Ejemplo 491 (1) y N-isopropilbencilamina (179 mg).

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,50-1,10(12H, m), 1,18-1,80(3H, m), 3,10-4,68(4H, m), 7,00-7,84(12H, m), 12,19(1H, brs).

MS: 457 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 505 Síntesis de N-(4-fluorobencil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (91 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (325 mg) obtenido en el Ejemplo 491 (1) y 4-fluoro-N-isopropilbencilamina (201 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,50-1,15(12H, m), 1,15-1,80(3H, m), 3,10-4,64(4H, m), 6,85-7,80(11H, m), 12,19(1H, brs).

MS: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 506 Síntesis de N-(3-fluorobencil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (89 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (325 mg) obtenido en el Ejemplo 491 (1) y 3-fluoro-N-isopropilbencilamina (201 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,50-1,18(12H, m), 1,18-1,81(3H, m), 3,13-4,64(4H, m), 6,80-7,80(11H, m), 12,22(1H, brs).

MS: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

- 35 Ejemplo 507 Síntesis de 2-isobutil-N-isopropil-N-fenetil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (28 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (325 mg) obtenido en el Ejemplo 491 (1) y N-isopropilfenetilamina (196 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,69-0,89 (6H, m), 0,89-1,18(6H, m), 1,35-1,75(3H, m), 2,45-4,22(6H, m), 7,10-7,80(12H, m), 12,11(1H, brs).

- 40 MS: 471(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 508 Síntesis de N-[2-(4-fluorofenil)etil]-2-isobutil-N-isopropil-N' ((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, el compuesto del título (40 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (325 mg) obtenido en el Ejemplo 491 (1) y 2-(4-fluorofenil)-N-isopropiletilamina (218 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,68-0,91(6H, m), 0,91-1,20(6H, m), 1,33-1,77(3H, m), 2,57-4,38(6H, m), 6,98-7,82(11H, m), 12,08(1H, brs).

MS: 489(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 509 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-{[(E)-2-(2-tiazolil)etenil]sulfonil}malonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (57 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (295 mg) obtenido en el Ejemplo 492 (2) y [(E)-2-(2-tiazolil)etilenolsulfonamida (190 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,61(3H, d, J = 6,3Hz), 0,69(3H, d, J = 6,3Hz), 0,88(3H, d, J = 6,9Hz), 0,96(3H, d, J = 6,6Hz), 1,25-1,48(2H, m), 1, 54-1,75(1H, m), 2,91-3,17(1H, m), 4,60-4,88(1H, m), 6,92-7,51(5H, m), 7,60-7,89(1H, m), 7,97-8,18(2H, m), 11,92(1H, brs).

- 10 MS: 468 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 510 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-[(2-(2-tiazolil)etil] sulfonil}malonamida

(1) 2-(2-tiazolil)etanosulfonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (270 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando [(E)-2-(2-tiazolil)etileno]sulfonamida (500 mg) a temperatura ambiente.

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,29-3,5 4 (4H, m), 6,98(2H, brs), 7,64(1H, d, J = 3,2Hz), 7,73 (1H, d, J = 3,2Hz).

(2) N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-[(2-(2-tiazolil)etil]sulfonil}malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (177 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (270 mg) y el compuesto (415 mg) obtenido en el Ejemplo 492 (2).

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,54 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,69(3H, d, J = 6,6Hz), 0,93(3H, d, J = 6,6Hz), 0,99(3H, d, J = 6,6Hz), 1,16-1,39(1H, m), 1,39-1,67(2H, m), 3,10(1H, t, J = 6,6Hz), 3,25-3,53(2H, m), 3,82(2H, t, J = 7,5Hz), 4,62-4,87(1H, m), 7,12-7,40(4H, m), 7,65(1H, d, J = 3,3Hz), 7,74(1H, d, J = 3,6Hz), 11,70(1H, brs).

MS: 470(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 511 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-{[(E)-2-(3-piridil)etenil]sulfonil}malonamida

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (266 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (295 mg) obtenido en el Ejemplo 492 (2) y ((E)-2-(3-piridil)etileno)sulfonamida (184 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,68 (3H, d, J 6,3Hz), 0,83(3H, d, J = 6,3Hz), 0,88(3H, d, J = 6,3Hz), 0,96(3H, d, J = 6,6Hz), 1,18-1,49(2H, m), 1,51-1,78(1H, m), 2,92-3,14(1H, m), 4,59-4,88(1H, m), 7,04-7,42(4H, m), 7,43-7,70(3H, m), 8,28(1H, d, J = 8 . 1Hz), 8,57-8,70(1H, m), 8,95(1H, s), 11,80(1H, brs).

MS: 462 (H+H)<sup>+</sup>.

- 30 Ejemplo 512 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-isopentil-N-isopropil-N'-((E)-2-estirilsulfonil}malonamida

(1) 5-isopentil-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

De la misma manera que en el Ejemplo 214 (1), el compuesto del título (10,0 g) se obtuvo como un polvo amarillo pálido utilizando ácido isovalérico (12,3 g).

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,92 (6H, d, J = 6,6Hz), 1,26-1,37(2H, m), 1,48-1,70(1H, m), 1,76(3H, s), 1,78(3H, s), 2,02-2,19(2H, m), 3,49(1H, t, J = 4,8Hz).

(2) Ácido 2-[N-(4-fluorofenil)-N-isopropilaminolcarbonil-5-metilhexanoico

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (660 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,07 g) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (2,14 g).

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,79(6H, d, J = 6,6Hz), 0,80-1,10(8H, m), 1,20-1,43(1H, m), 1,49-1,73(2H, m), 2,84(1H, t, J = 7,4Hz), 4,65-4,90(1H, m), 7,10-7,40(4H, m), 12,40(1H, brs).

(3) N-(4-fluorofenil)-2-isopentil-N-isopropil-N'-((E)-2-estirilsulfonil}malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (382 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (660 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (361 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,62-0,83 (6H, m), 0,83-1,02(8H, m), 1,25-1,40(1H, m), 1,40-1,58(1H, m), 1,58-

1,78(1H, m), 2,86-3,03(1H, m), 4,62-4,82(1H, m), 6,90-7,17(2H, m), 7,17-7,40(3H, m), 7,40-7,61(4H, m), 7,69-7,90(2H, m), 11,54(1H, brs).

MS: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 513 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-neopentil-N'-((E)-2-estirilsulfonil)malonamida

5 (1) 2,2-dimetil-5-neopentil-1,3-dioxano-4,6-diona

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (1), el compuesto del título (8,52 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando trimetilacetaldehído (90 ml).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,97(9H, s), 1,76(3H, s), 1,84(3H, s), 2,12(2H, d, J = 5,2Hz), 3,30(1H, t, J = 5,2Hz).

(2) Ácido 4, 4-dimetil-2-((N-(4-fluorofenil)-N-isopropilaminolcarbonil)valérico

10 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (472 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,01 g) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (8,47 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,66 (9H, s), 0,93(3H, d, J = 6,8Hz), 0,99(3H, d, J = 6,8Hz), 1,06(2H, t, J = 6,7Hz), 2,90(1H, t, J = 6,0Hz), 4,78(1H, m), 7,64(2H, brs), 8,31(2H, brs).

(3) N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-neopentil-N'-((E)-2-estirilsulfonil)malonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (212 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (472 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (291 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,59(9H, s), 0,83(3H, d, J = 6,8Hz), 0,97(3H, d, J = 6,8Hz), 1,53(1H, dd, J = 13,7, 5,7Hz), 1,77(1H, dd, J = 13,7, 6,4Hz), 3,06(1H, t, J = 5,9Hz), 4,65-4,76(1H, m), 7,10-7,40(5H, m), 7,44-7,51(3H, m), 7,55-7,62(1H, m), 7,76-7,82(2H, m), 11,73(1H, s).

20 MS: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 514 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N-etil-N-(4-fluorofenil)-N'-((E)-2-estirilsulfonil)malonamida

(1) Ácido 2-ciclopropilmetil-3-(N-etil-N-(4-fluorofenil)amino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (750 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (740 mg) obtenido en el Ejemplo 214 (1) y N-etil-4-fluoroanilina (2,08 g).

25 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (-0,20)-(-0,02) (2H, m), 0,20-0,38 (2H, m), 0,40-0,61(1H, m), 1,18(3H, t, J = 7,5Hz), 1,54(2H, d, J = 7,2Hz), 3,10-3,20(1H, m), 3,65(2H, q, J = 7,2Hz), 7,25-7,45(4H, m), 12,50(1H, brs).

(2) 2-ciclopropilmetil-N-etil-N-(4-fluorofenil)-N'-((E)-2-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (357 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (750 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (486 mg).

30 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (-0,35)-(-0,20) (1H, m), (-0,20)-(-0,02)(1H, m), 0,15-0,34(2H, m), 0,45-0,64(1H, m), 0,97(3H, t, J = 1,2Hz), 1,20-1,43(1H, m), 1,56-1,77(1H, m), 3,1B-3,75(3H, m), 7,06-7,64(9H, m), 7,66-7,95(2H, m), 11,64(1H, brs).

MS: 445(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 515 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-2-estirilsulfonil)malonamida

35 (1) Ácido 2-ciclopropilmetil-3-[N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino]-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (570 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (793 mg) obtenido en el Ejemplo 214 (1) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (613 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (-0,26)-(-0,10)(2H, m), 0,19-0,38(2H, m), 0,40-0,64(1H, m), 0,88-1,06(6H, m), 1,54(2H, t, J = 7,2Hz), 3,01(1H, t, J = 6,9Hz), 4,70-4,90(1H, m), 7,15-7,40(4H, m), 12,40(1H, brs).

40 (2) 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-2-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (450 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (570 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (329 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (-0,30)-(-0,02)(2H, m), 0,18-0,36(2H, m), 0,47-0,70(1H, m), 0,80-1,06(6H, m), 1,17-1,40(1H, m), 1,65-1,86(1H, m), 3,05-3,17(1H, m), 4,62-4,86(1H, m), 6,95-7,40(5H, m), 7,40-7,63(4H, m), 7,69-

7,89(2H, m), 11,55(1H, brs).

MS: 459 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 516 Síntesis de (2S o 2R)-2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-2-estirilsulfonil)malonamida

5 A una suspensión del compuesto (19,2 g) obtenido en el Ejemplo 515 en metanol (300 ml) se añadió (S)-feniletilamina (5,33 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar una solución. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió diisopropiléter (300 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a 60°C durante 20 minutos. El material insoluble se recolectó por filtración, y el sólido obtenido se sometió a la misma operación con diisopropiléter (100 mlx3) para dar sal de (S)-feniletilamina (8,12 g) del compuesto del título como un sólido blanco (pureza óptica >98% d.e.). A la sal de (S)-feniletilamina (19,9 g) del compuesto del título obtenido de la misma manera que más arriba se añadieron acetato de etilo (500 ml) y ácido clorhídrico 1 mol/l (500 ml), y la mezcla se extrajo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (16,2 g) como un polvo blanco (pureza óptica >98% e.e.).

<sup>1</sup>H-RMN y MS fueron los mismos que en el Ejemplo 515.

rotación óptica específica: [α]<sub>D</sub> = -64° (c = 0,54, cloroformo).

15 Ejemplo 517 Síntesis de N'-(3, 5-diclorofenilsulfonil)-2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropilmalonamida

(1) 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 114 (5), el compuesto del título (864 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo 515 (1).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (-0,01)-0,01(1H, m), 0,0B-0,12(1H, m), 0,39-0,46(2H, m), 0,58-0,63(1H, m), 1,02-1,04(3H, m), 1,10-1,12(3H, m), 1,65-1,69(1H, m), 1,79-1,87(1H, m), 3,03-3,07(1H, m), 4,97-5,04(1H, m), 5,24(1H, brs), 7,05-7,17(5H, m).

(2) N'-(3, 5-diclorofenilsulfonil)-2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 114 (6), el compuesto del título (170 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (585 mg) y cloruro de 3, 5-diclorobencenosulfonilo (491 mg).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (-0,12)-(-0,10) (2H, m), 0,33-0,36(2H, m), 0,46-0,49(1H, m), 1,01(3H, d, J = 6,4Hz), 1,09(3H, d, J = 6,4Hz), 1,59-1,64(2H, m), 3,03(1H, t, J = 6,8Hz), 4,91-4,98(1H, m), 6,94-6,96(1H, m), 7,03-7,06(1H, m), <sup>7,10-7,16</sup>(2H, m), 7,59(1H, s), 7,94(2H, s), 10,68(1H, brs).

MS: 501 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 518 Síntesis de N'-(3, 4-diclorofenilsulfonil)-2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropilmalonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 114 (6), el compuesto del título (191 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 517 (1) y cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (167 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (-0,29)-(-0,08) (2H, m), 0,29-0,38(2H, m), 0,44-0,50(1H, m), 1,00(3H, d, J = 6,4Hz), 1,10(3H, d, J = 6,4Hz), 1,53-1,67(2H, m), 3,02(1H, t, J = 7,2Hz), 4,91-4,98(1H, m), 6,94-6,96(1H, m), 7,02-7,06(1H, m), 7,09-7,15(2H, m), 7,60(1H, d, J = 8,8Hz), 7,90(1H, d, J = 8,8Hz), 8,16(1H, s), 10,62(1H, brs).

35 MS: 501(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 519 Síntesis de N'-(4-clorofenilsulfonil)-2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (105 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (587 mg) obtenido en el Ejemplo 515 (1) y 4-clorobencenosulfonamida (383 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (-0,13)-(-0,12) (2H, m), 0,30-0,34(2H, m), 0,45-0,46(1H, m), 1,00(3H, d, J = 6,4Hz), 1,09(3H, d, J = 6,4Hz), 1,53-1,61(2H, m), 2,99(1H, t, J = 7,2Hz), 4,92-4,95(1H, m), 6,91-6,92(1H, m), 7,03-7,05(1H, m), 7,08-7,13(2H, m), 7,50(2H, d, J = 8,4Hz), 7,99-8,02(2H, m), 10,48(1H, brs).

MS: 467(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 520 Síntesis de N'-(4-terc-butilfenilsulfonil)-2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropilmalonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 114 (6), el compuesto del título (552 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (584 mg) obtenido en el Ejemplo 517 (1) y cloruro de 4-tercbutilbencenosulfonilo (465 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (-0,18)-(-0,14)(2H, m), 0,24-0,30(2H, m) 0,40-0,42(1H, m), 0,99(3H, d, J = 5,2Hz), 1,07

(3H, d, J 5,2Hz), 1,33(9H, s), 1,53-1,63(2H, m), 2,95-2,97(1H, m), 4,91-4,96(1H, m), 6,80-6,81(1H, m), 7,02-7,06(3H, m), 7,52-7,54(2H, m), 7,96-7,98(2H, m), 10,22(1H, brs).

MS: 489(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 521 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(4-trifluorometoxifenilsulfonil)malonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 114 (6), el compuesto del título (211 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (585 mg) obtenido en el Ejemplo 517 (1) y cloruro de 4-trifluorometoxibencenosulfonilo (521 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (-0,16)-(-0,14) (2H, m), 0,28-0,32(2H, m), 0,42-0,45(1H, m), 0,99(3H, d, J =6,8Hz), 1,09(3H, d, J =6,8Hz), 1,57-1,61(2H, m), 2,99(1H, t, J = 7,2Hz), 4,90-4,97(1H, m), 6,87-6,91(1H, m), 7,01-7,05(1H, m), 7,08-7,12(2H, m), 7,34(2H, d, J = 8,8Hz), 8,13(2H, d, J =8,8Hz), 10,49(1H, brs)

10 MS: 517(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 522 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(4-tolilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (267 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (587 mg) obtenido en el Ejemplo 515 (1) y 4-toluenosulfonamida (342 mg).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (-0,22)-(-0,09) (2H, m), 0,28-0,33(2H, m), 0,43-0,44(1H, m), 1,00(3H, d, J = 6,8Hz), 1,08(3H, d, J = 6,8Hz), 1,54-1,57(2H, m), 2,43(3H, s), 2,98(1H, t, J =7,2Hz), 4,94(1H, t, J =6,8Hz), 6,86-6,89(1H, m), 7,02-7,11(3H, m), 7,30-7,32(2H, m), 7,93-7,95(2H, m), 10,27(1H, brs).

MS: 447(M+0)<sup>+</sup>.

Ejemplo 523 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N'-(4-isobutilfenilsulfonil)-N-isopropil]malonamida

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (202 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (4587 mg) obtenido en el Ejemplo 515 (1) y 4-isobutilbencenosulfonamida (427 mg)-

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (-0,19)- (-0,14) (2H, m), 0,24-0,30(2H, m), 0,40-0,42(1H, m), 0,89(6H, d, J = 6,4Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,08(3H, d, J = 6,4Hz), 1,55-1,61(2H, m), 1,87-1,90 (1H, m), 2,54(2H, d, J = 7,2Hz), 2,97(1H, t, J = 7,2Hz), 4,92-4,96(1H, m), 6,84-6,87(1H, m), 7,02-7,09(3H, m), 7,27-7,29(2H, m), 7,95(2H, d, J = 6,4Hz), 10,26(1H, brs).

25 MS: 489(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 524 Síntesis de N'-(4-bencilsulfonil)-2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (193 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (587 mg) obtenido en el Ejemplo 515 (1) y bencilsulfonamida (342 mg).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,41-0,43(2H, m), 0,49-0,55(1H, m), 0,98(3H, d, J = 6,8Hz), 1,07(3H, d, J =6,8Hz), 1,49-1,50(2H, m), 1,53-1,67(2H, m), 3,05-3,13(1H, m), 4,62(2H, s), 4,82-4,91(1H, m), 7,00-7,09(2H, m), 7,10-7,23(2H, m), 7,37 (5H, brs), 9,84(1H, brs)

MS: 447(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 525 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(4-metoxifenilsulfonil)malonamida

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (70 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (587 mg) obtenido en el Ejemplo 515 (1) y 4-metoxibencenosulfonamida (374 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (-0,20)- (-0,09) (2H, m), 0,33-0,37(2H, m), 0,39-0,48(1H, m), 0,99(3H, d, J = 6,8Hz), 1,64(3H, d, J = 6,8Hz), 1,59-1,79(2H, m), 2,98(1H, t, J = 7,2Hz), 3,87(3H, s), 4,89-5,01(1H, m), 6,96-6,97(1H, m), 6,98-7,01(2H, m), 7,03-7,05(1H, m), 7,07-7,52(2H, m), 7,97-8,00(2H, m), 10,23(1H, brs).

40 MS: 463(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 526 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-propilsulfonilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (37 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (587 mg) obtenido en el Ejemplo 515 (1) y propilsulfonamida (648 mg).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,01-0,08 (2H, m), 0,42-0,49(2H, m), 0,58-0,62(1H, m), 1,03-1,12(9H, m), 1,67-1,81(2H, m), 1,83-1,91(2H, m), 3,12(1H, t, J = 6,8Hz), 3,34-3,38(2H, m), 4,94-5,01(1H, m), 7,05-7,20(4H, m), 10,06(1H, brs).

MS: 399(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 527 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(4-fenoxifenilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 114 (6), el compuesto del título (85 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 517 (1) y cloruro de 4-fenoxibencenosulfonilo (183 mg).

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (-0,13)-(-0,12) (2H, m), 0,25-0,30(2H, m), 0,41-0,49(1H, m), 1,00(3H, d, J = 7,2Hz), 1,09(3H, d, J 7,2Hz), 1,59-1,61(2H, m), 2,99-3,01(1H, m), 4,94-4,96(1H, m), 6,88-6,95(1H, m), 7,02-7,13(7H, m), 7,22-7,25(1H, m), 7,38-7,43(2H, m), 8,01(2H, d, J = 7,2Hz), 10,32(1H, brs).

MS: 525 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 528 Síntesis de N'-(4-bifenilsulfonil)-2-ciclopropylmetil-N-r (4-fluorofenil)-N-isopropilmalonamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 114 (6), el compuesto del título (131 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 517 (1) y cloruro de 4-bifenilsulfonilo (172 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (-0,15)-(-0,12) (2H, m), 0,27-0,33(2H, m), 0,45-0,46(1H, m), 1,00(3H, d, J = 6,8Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,59-1,64(2H, m), 3,00(1H, t, J = 7,2Hz), 4,93-4,97(1H, m), 6,85-6,92(1H, m), 7,03-7,09(3H, m), 7,42-7,50(3H, m), 7,59-7,62(2H, m), 7,62-7,75(2H, m), 8,11-8,13(2H, m), 10,38(1H, brs).

- 15 MS: 509 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 529 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-fenetilsulfonilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (237 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (587 mg) obtenido en el Ejemplo 515 (1) y fenetilsulfonamida (370 mg).

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,02-0,07(2H, m), 0,42-0,45(2H, m), 0,54-0,59(1H, m), 1,02(3H, d, J = 6,8Hz), 1,11(3H, d, J = 6,8Hz), 1,60-1,74(2H, m), 3,09-3,15(3H, m), 3,61-3,71(2H, m), 4,93-5,00(1H, m), 7,06-7,24(7H, m), 7,29-7,33(2H, m), 10,16(1H, brs).

MS: 461(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 530 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (195 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (587 mg) obtenido en el Ejemplo 515 (1) y naftaleno-2-sulfonamida (415 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (-0,20)-(-4,10) (2H, m), 0,21-0,33(2H, m), 0,40-0,47(1H, m), 0,97(3H, d, J = 6,9Hz), 1,07 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,56-1,65(2H, m), 2,97(1H, t, J = 7,3Hz), 4,91-4,97(1H, m), 6,75-6,82(1H, m), 6,97-7,09(3H, m), 7,61-7,69(2H, m), 7,91-8,02(4H, m), 8,66(1H, s), 10,43(1H, brs).

MS: 483 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 Ejemplo 531 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(3-fenoxipropilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (188 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (587 mg) obtenido en el Ejemplo 515 (1) y 3-fenoxipropanosulfonamida (430 mg).

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,01-0,05 (2H, m), 0,42-0,45(2H, m), 0,57-0,60(1H, m), 1,02(3H, d, J = 6,9Hz), 1,11(3H, d, J = 6,9Hz), 1,67-1,77(2H, m), 2,27-2,33(2H, m), 3,12-3,15(1H, m), 3,59-3,66(2H, m), 4,06-4,11(2H, m), 4,93-5,00(1H, m), 6,86-6,88(2H, m), 6,94-7,15(5H, m), 7,28-7,30(2H, m), 10,21(1H, brs).

MS: 491(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 532 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-(3-pentil)-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) ácido 2-ciclopropilmetil-3-[N-(4-fluorofenil)-N-(3-pentil)amino]-3-oxopropiónico

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (970 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (991 mg) obtenido en el Ejemplo 214 (1) y 4-fluoro-N-(3-pentil)anilina (1,81 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (-0,24)-(-0,05) (2H, m), 0,20-0,42(2H, m), 0,42-0,60(1H, m), 0,78-1,00(6H, m), 1,07-1,70(6H, m), 2,98-3,11(1H, m), 4,34-4,57(1H, m), 7,08-7,40(4H, m), 12,45(1H, brs)

(2) 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-(3-pentil)-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida

- 45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (92 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (970 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (426 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (-0,28)-0,04 (2H, m), 0,13-0,39(2H, m), 0,47-0,68(1H, m), 0,68-0,98(6H, m), 0,98-1,40(5H, m), 1,70-1,96(1H, m), 3,00-3,25(1H, m), 9,29-4,51(1H, m), 6,80-7,29(3H, m), 7,29-7,70(6H, m), 7,70-7,92(2H, m), 11,58(1H, brs).

MS: 487 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 533 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N,N-diisopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) Ácido 2-ciclopropilmetil-3-(N,N-diisopropilamino)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (1,21 g) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (991 mg) obtenido en el Ejemplo 214 (1) y diisopropilamina (1,40 ml).

10 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (-0,06)-0,09 (2H, m), 0,20-0,40(2H, m), 0,49-0,72(1H, m), 0,93-1,35(12H, m), 1,38-1,58(1H, m), 1,58-1,77(1H, m), 3,32-3,50(1H, m), 3,55-3,77(1H, m), 4,00-4,30(1H, m), 12,42(1H, brs).

(2) 2-ciclopropilmetil-N,N-diisopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo I (2), el compuesto del título (320 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,21 g) y trans-β-estirenosulfonamida (707 mg).

15 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (-0,18)-0,10(2H, m), 0,19-0,38(2H, m), 0,45-0,75(1H, m), 0,99(3H, t, J = 6,6Hz), 1,07(3H, t, J 6,6Hz), 1,10-1,43(7H, m), 1,60-1,80(1H, m), 3,19-3,47(1H, m), 3,59(1H, t, J - 6,9Hz), 3,75-4,00(1H, m), 7,27-7,60(5H, m), 7,60-7,80(2H, m), 12,02(1H, brs).

MS: 407 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 534 Síntesis de N-ciclohexil-2-ciclopropilmetil-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) Ácido 3-(N-ciclohexil-N-isopropilamino)-2-ciclopropilmetil-3-oxopropiónico

20 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (880 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (991 mg) obtenido en el Ejemplo 214 (1) y N-isopropilciclohexilamina (2,83 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (-0,10)-0,10 (2H, m), 0,20-0,42(2H, m), 0,49-0,70(1H, m), 0,70-1,80(16H, m), 2,10-2,46(1H, m), 2,80-4,30(2H, m), 12,40(1H, brs).

(2) N-ciclohexil-2-ciclopropilmetil-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (120 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (880 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (524 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (-0,18)-0,45(4H, m), 0,50-1,88(19H, m), 2,05-3,00(1H, m), 3,15-4,00(2H, m), 7,25-7,63(5H, m), 7,63-7,79(2H, m), 12,16(1H, brs).

MS: 447(M+H)<sup>+</sup>

30 Ejemplo 535 Síntesis de N'-butilsulfonil-2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (124 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (587 mg) obtenido en el Ejemplo 515 (1) y 1-butanosulfonamida (274 mg).

35 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (-0,38)-(-0,20) (1H, m), (-0,14)-0,02(1H, m), 0,15-0,33(2H, m), 0,45-0,67(1H, m), 0,88(3H, t, J = 7,2Hz), 0,96(6H, t, J = 7,2Hz), 1,30-1,77(6H, m), 3,08-3,20(1H, m), 3,20-3,44(2H, m), 4,64-4,88 (1H, m), 7,10-7,42(4H, m), 11,37(1H, brs).

MS: 413(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 536 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-octilsulfonilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (490 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (587 mg) obtenido en el Ejemplo 515 (1) y 1-octanosulfonamida (387 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (-0,39)-(-0,20) (1H, m), (-0,17)-0,02(1H, m), 0,13-0,39(2H, m), 0,42-0,67(1H, m), 0,86(3H, t, J = 6,9Hz), 0,96(6H, t, J = 7,2Hz), 1,13-1,76(14H, m), 3,13(1H, t, J = 6,6Hz), 3,17-3,40(2H, m), 4,63-4,89(1H, m), 7,10-7,47(4H, m), 11,36(1H, brs).

MS: 469(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 537 Síntesis de 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-metil-2-propenilsulfonil)malonamida

(1) 2-metil-2-propenosulfonamida

5 A sal de sodio de ácido 2-metil-2-propenosulfónico (7,91 g) se añadió DMF (50 ml), se añadió cloruro de tionilo (7,26 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de la reacción se vertió en una solución mixta de agua con hielo (100 ml) y tolueno (100 ml), y la mezcla se extrajo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. Se añadió THF (60 ml) al residuo, y después se añadió bajo enfriamiento con hielo amoníaco acuoso (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se concentró, y se añadieron agua y acetato de etilo para extraer el residuo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,11 g) como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,86 (3H, s), 3,69(2H, s), 5,00(1H, brs), 5,08(1H, brs), 6,80(2H, brs).

(2) 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-metil-2-propenilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (390 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (587 mg) obtenido en el Ejemplo 515 (1) y el compuesto mencionado más arriba (270 mg).

15  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (-0,40)- (-0,20) (1H, m), (-0,17)-0,02 (1H, m), 0,15-0,35(2H, m), 0,46-0,69(1H, m), 0,81-1,09(6H, m), 1,27-1,44(1H, m), 1,60-1,79(1H, m), 1,82(3H, s), 2,97-3,19(1H, m), 3,80-4,15(2H, m), 4,66-4,88(1H, m), 4,95(1H, s), 5,12(1H, s), 7,05-7,44(4H, m), 11,42(1H, brs).

MS: 411(M+H) $^+$ .

Ejemplo 538 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-(2-metoxietil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

20 (1) 5-(2-metoxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

De la misma manera que en el Ejemplo 214 (1), el compuesto del título (930 mg) se obtuvo como un aceite utilizando ácido metoxiacético (3,60 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,76(3H, s), 1,81(3H, s), 5,61(2H, q, J = 5,6Hz), 3,32(3H, s), 3,63(2H, t, J = 5,9Hz), 3,74(1H, t, J = 5,5Hz).

25 (2) Ácido 2-([N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino]carbonil)-4-metoxibutírico

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (600 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (930 mg) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (2,82 g).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,84-1,05(6H, m), 1,70-2,01(2H, m), 2,95-3,30(6H, m), 4,65-4,90(1H, m), 7,10-7,40(4H, m), 12,50(1H, brs).

30 (3) N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-(2-metoxietil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (164 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (600 mg) trans- $\beta$ -estirenosulfonamida (341 mg).

35  $^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,77-1,00 (6H, m), 1,67-1,85(1H, m), 1,85-2,04(1H, n), 2,97-3,26(6H, m), 4,62-4,04(1H, m), 6,95-7,15(2H, m), 7,15-7,29(1H, m), 7,29-7,40(2H, m), 7,40-7,60(4H, m), 7,69-7,90(2H, m), 11,62(1H, brs).

MS: 463(M+H) $^+$ .

Ejemplo 539 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-(2-(metiltio)etil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

(1) 2,2-dimetil-5-[2-(metiltio)etil]-1,3-dioxano-4,6-diona

40 De la misma manera que en el Ejemplo 214 (1), el compuesto del título (3,62 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando ácido metiltioacético (3,48 ml).

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,78 (3H, s), 1,84(3H, s), 2,09(3H, s), 2,40(2H, q, J = 5,7Hz), 2,80(2H, t, J = 6,9Hz), 4,02(1H, t, J = 5,4Hz).

(2) Ácido 2-([N-(4-fluorofenil)-N-isopropilamino]carbonil)-4-metiltiobutírico

45 De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (1,02 g) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,00 g) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (2,82 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,82-1,02 (6H, m), 1,76-2,00(5H, m), 2,31(2H, t, J = 7,1Hz), 3,12(1H, t, J = 7,4Hz), 4,68-4,88(1H, m), 7,13-7,40(4H, m), 12,60(1H, brs).

(3) N-(4 -fluorofenil)-N-isopropil-2- [ 2-(metiltio)etil ]-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (339 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,02 g) y trans-β-estirenosulfonamida (551 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,78-1,00 (6H, m), 1,68-1,85(1H, m), 1,85-2,09(4H, m), 2,14-2,40(2H, m), 3,00-3,19(1H, m), 4,60-4,84(1H, m), 6,94-7,18 (2H, m), 7,18-7,40(3H, m), 7,40-7,67(4H, m), 7,67-7,89(2H, m), 11,66(1H, brs).

MS: 479(M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 540 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-(2-(metilsulfonil)etil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

15 A una solución del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 539 en metanol (5 ml) se añadió una solución de peryodato de sodio (49 mg) en agua (1 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadieron ácido clorhídrico 1 mol/l y acetato de etilo para extraer el residuo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (103 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,80-1,00(6H, m), 1,75-1,95(1H, m), 1,95-2,20(1H, m), 2,35-2,58(4H, m), 2,58-2,78(1H, m), 3,09-3,33(1H, m), 4,64-4,88(1H, m), 6,91-7,17(2H, m), 7,17-7,40(3H, m), 7,40-7,67(4H, m), 7,69-7,90(2H, m), 11,68(1H, brs). MS: 495 (M+H) 4.

Ejemplo 541 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-(2-(metilsulfonil)etil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

20 A una solución del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 539 en cloruro de metileno (5 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (79 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua, ácido clorhídrico 1 mol/l y cloroformo para extraer la mezcla de la reacción, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con mezcla de THF-cloroformo para dar el compuesto del título (12 mg) como un polvo blanco.

25 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92 (6H, d, J = 6,7Hz), 1,80-2,00(1H, m), 2,00-2,28(1H, m), 2,80-3,08(5H, m), 3,08-3,35(1H, m), 4,68-4,87(1H, m), 6,88-7,09(2H, m), 7,09-7,60(7H, m), 7,62-7,89(2H, m), 11,7 0 (1H, brs).

MS: 511(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 542 Síntesis de 2-(2-cianoetil)-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (300mg) obtenido en el Ejemplo 216 (2) y N-etilanilina (123 µl). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (145 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13(3H, m), 2,15-2,40(4H, m), 3,25-3,28(1H, m), 3,67-3,76(1H, m), 3,83-3,92(1H, m), 7,04(1H, d, J = 15,6Hz), 7,13-7,15(2H, m), 7,41-7,54(8H, m), 7,73(1H, d, J = 15,6Hz), 10,14(1H, brs).

MS: 426 (M+H) +.

35 Ejemplo 543 Síntesis de 2-(2-cianoetil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo 153 (3) y N-etilanilina (379 µl). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (687 mg) como un polvo blanco.

40 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09 (3H, m), 1,91-2,02(1H, m), 2,09-2,21(3H, m), 3,11-3,15(1H, m), 3,60-3,69(1H, m), 3,82-3,91(1H, m), 6,95-6,99(2H, m), 7,35-7,62(3H, m), 7,63-7,71(2H, m), 7,92-7,93(1H, m), 7,99-8,04(3H, m), 8,67(1H, s), 10,16(1H, s).

MS: 450 (M+H) +.

Ejemplo 544 Síntesis de 2-(2-cianoetil)-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (657 mg) obtenido en el Ejemplo 216 (2) y 4-fluoro-N-isopropilanilina (306 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (334 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,11(3H, d, J 6,8Hz), 2,03-2,09(1H, m), 2,16-2,39(3H, m), 3,09-3,14(1H, m), 4,94-4,97(1H, m), 7,00-7,09(2H, m), 7,10-7,19(3H, m), 7,43-7,47(3H, m), 7,52-7,55(2H, m), 7,72(1H, d,

J =15,6Hz), 9,96(1H, brs).

MS: 458 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 545 Síntesis de 2-cianometil-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

(1) (2-cianometil)malonato de monoetilo

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 117 (1), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando cloroacetronitrilo (1,63 ml). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 117 (2) para dar el compuesto del título (3,81 g) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,32-1,36 (3H, m), 2,91-2,99(2H, m), 3,69-3,79(1H, m), 4,25-4,34(2H, m).

(2) Ácido 2-cianometil-3-(N-etil-N-fenilamino)-3-oxopropionico

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (3,81 g) y N-etilanilina (2,70 ml). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (1,07 g) como un aceite.

(3) 2-cianometil-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (1,25 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el mencionado más arriba compuesto (500 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19(3H, m), 2,51-2,56(1H, m), 2,80-2,87(1H, m), 3,38-3,42(1H, m), 3,73-3,87(2H, m), 6,87-7,05(2H, m), 7,39-7,40(3H, m), 7,66-7,71(2H, m), 7,92-8,03(4H, m), 8,65(1H, s), 9,77(1H, brs).

MS: 436(H+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 546 Síntesis de 2-cianometil-N-etil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (66 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 545 (2) y trans-β-estirenosulfonamida (372 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10-1,15(3H, m), 2,61-2,74(1H, m), 2,87-2,97(1H, m), 3,47-3,53(1H, m), 3,74-3,89(2H, m), 6,91-7,02(1H, m), 7,15-7,18(2H, m), 7,21-7,57(8H, m), 7,73(1H, d, J = 15,6Hz), 9,48(1H, brs).

MS: 412 (M+H)<sup>+</sup>.

- 25 Ejemplo 547 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-(2-propinil)-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto (3,00 g) obtenido en el Ejemplo 152 (2) y trans-β-estirenosulfonamida (3,23 g). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), y se condensó con 4-fluoro-N-isopropilanilina (1,29 g) de la misma manera que en el Ejemplo 1 (4) para dar un producto crudo. Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,25 g) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,04 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,11 (3H, d, J = 6,8Hz), 2,04 (1H, s), 2,57-2,64(1H, m), 2,70-2,77(1H, m), 3,18-3,22(1H, m), 4,94-4,99(1H, m), 6,99-7,05(2H, m), 7,09-7,15(3H, m), 7,39-7,45(3H, m), 7,50-7,53(2H, m), 7,71(1H, d, J = 15,6Hz), 9,87(1H, brs).

MS: 443 (M+H)<sup>+</sup>.

- 35 Ejemplo 548 Síntesis de 2-ciclopentil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

(1) ciclopentilmalonato de monoetilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (1), el compuesto del título (8,6 g) se obtuvo como un aceite utilizando ciclopentilmalonato de dietilo (10,0 g).

(2) 2-ciclopentil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), el compuesto del objeto se obtuvo utilizando el compuesto mencionado más arriba (540 mg) y trans-β-estirenosulfonamida (500 mg). Este se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3), y se condensó con 4-fluoro-N-isopropilanilina (414 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1 (4) para dar un producto crudo. Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (103 mg) como un polvo blanco.

- 45 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00(3H, d, J = 5,4Hz), 1,03-1,10(1H, m), 1,12(3H, d, J = 5,4Hz), 1,26-1,31(1H, m), 1,48-

1,49(4H, m), 1,55-1,62(1H, m), 1,61-1,79(1H, m), 2,31-2,42(1H, m), 2,76(1H, d, J = 10,4Hz), 4,93-5,02(1H, m), 6,96-7,14(5H, m), 7,39-7,50(3H, m), 1,52-7,69(2H, m), 7,71(1H, d, J = 15,4Hz), 9,90(1H, brs).

MS: 473(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 549 Síntesis de N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenil-2-((2E)-3-(3-piridil)-2-propenil)malonamida

5 A una solución del compuesto (436 mg) obtenido en el Ejemplo 444 en DMF (5 ml) se añadieron 3-bromopiridina (237 mg), acetato de paladio (145 mg), cloruro de tetra-n-butilamonio (416 mg), trifenilfosfina (52 mg) y acetato de potasio (294 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo para extraer la mezcla de la reacción, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (345 mg) como un polvo blanco.

10 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92 (3H, brs), 2,39-2,45(1H, m), 3,53-3,61(3H, m), 6,23(2H, s), 7,01-7,03(2H, m), 1,08-7,40(5H, m), 7,55-7,57(1H, m), 7,59-7,79(3H, m), 7,98-8,03(2H, m), 8,14-8,16(1H, m), 8,30-8,40(2H, m), 8,52(1H, s).

MS: 514 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 550 Síntesis de N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenil-2-[3-(3-piridil)propil]malonamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (89 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 549.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09(3H, brs), 1,29-1,36(2H, m), 1,67-1,76(2H, m), 2,27-2,38(2H, m), 3,01-3,04 (1H, m), 3,57-3,82 (1H, m), 3,84-3,37(1H, m), 6,89-6,90(2H, m), 7,07-7,10(1H, m), 7,17-7,19(1H, m), 7,32-7,34(3H, m), 7,60-7,69(2H, m), 7,90-8,01(4H, m), 8,21(1H, s), 8,39(1H, d, J = 4,4Hz), 8,67(1H, s).

20 MS: 516 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 551 Síntesis de N-etil-2-((2E)-3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-2-propenil)-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 549, el compuesto del título (108 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (436 mg) obtenido en el Ejemplo 444 y 1-(4-bromobencil)imidazol (356 mg).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10 (3H, brs), 2,61-2,64(2H, m), 3,60-3,69(1H, m), 3,77-3,84(1H, m), 5,24(2H, s), 5,76-5,82 (1H, m), 6,09-6,20 (1H, m), 6,94-6,95(1H, m), 7,03-7,20(5H, m), 7,30-7,40(5H, m), 7,58<sup>7</sup>,67(3H, m), 7,85-8,01(5H, m), 8,65(1H, s), 8,85(1H, brs).

MS: 593 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 552 Síntesis de N-etil-2-(3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]propil)-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (17 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (108 mg) obtenido en el Ejemplo 551 a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05-1,10 (3H, m), 1,35-1,40(2H, m), 1,69-1,74(2H, m), 2,36-2,42(2H, m), 3,60-3,62(2H, m), 3,82-3,84(1H, m), 5,20(2H, s), 6,89-6,90(2H, m), 6,99-7,02(2H, m), 7,07-7,08(2H, m), 7,10-7,24(2H, m), 7,31-7,32(13H, m), 7,37-7,38(1H, m), 7,63-7,65(2H, m), 7,67-8,03(4H, m), 8,65(1H, s), 8,69(1H, brs).

35 MS: 595 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 553 Síntesis de N-etil-2-((2E)-3-(2-naftil)-2-propenil)-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 549, el compuesto del título (14 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (436 mg) obtenido en el Ejemplo 444 y 2-bromonaftaleno (310 mg).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10 (3H, brs), 2,47-2,56(1H, m), 2,60-2,81(1H, m), 3,23-3,27(1H, m), 3,63-3,66(1H, m), 3,60-3,85(1H, m), 5,81-5,87(1H, m), 6,29(1H, d, J = 16,0Hz), 6,95-6,97(2H, m), 7,30-7,60(7H, m), 7,65-7,85(7H, m), 7,89-7,99(2H, m), 8,67(1H, s), 10,82(1H, brs).

MS: 563 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 554 Síntesis de N-etil-2-(3-(2-naftil)propil)-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

45 De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (33 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (34 mg) obtenido en el Ejemplo 553 a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08 (3H, m), 1,76-1,82(2H, m), 2,46-2,53(2H, m), 3,01-3,04(2H, m), 3,52-3,60(1H, m),

3,77-3,86(1H, m), 6,81(2H, d, J =7,6Hz), 6,99-7,03(3H, m), 7,05-7,31(2H, m), 7,37-7,38(2H, m), 7,41-7,43(1H, m), 7,44-7,71(4H, m), 7,74-8,01(5H, m), 8,70(1H, s), 10,60(1H, brs).

MS: 565(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 555 Síntesis de N-etil-2-[(2E)-3-(4-metoxifenil)-2-propenil]-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 549, el compuesto del título (11 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (436 mg) obtenido en el Ejemplo 444 y 4-bromoanisol (281 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05(3H, brs), 2,42-2,52(1H, m), 2,54-2,70(1H, m), 3,11-3,25(1H, m), 3,64-3,71(1H, m), 3,77-3,83(4H, m), 5,17-5,76(1H, m), 6,08-6,17(1H, m), 6,65-6,78(2H, m), 6,87-6,98(3H, m), 7,29-7,41(4H, m), 7,60-7,70(2H, m), 7,85-7,90(2.; m), 7,97-8,07(2H, m), 8,67(1H, s), 10,60(1H, brs).

- 10 MS: 543 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 556 Síntesis de N-etil-2-[3-(4-metoxifenil)propil]-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (11 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (84 mg) obtenido en el Ejemplo 555 a temperatura ambiente.

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,97 (3H, brs), 1,07-1,30(2H, m), 1,45-1,70(2H, m), 2,29-2,33(2H, m), 3,10-3,20(1H, m), 3,56-3,59(2H, m), 3,72(3H, s), 6,54-6,59(1H, m), 6,71-6,75(2H, m), 6,80-6,87(1H, m), 7,01-7,09(2H, m), 7,33-7,37(2H, m), 7,47-7,51(1H, m), 7,72-7,81(3H, m), 8,11-8,16(1H, m), 8,18-8,22(1H, m), 8,24-8,35(1H, m), 8,54(1H, s), 11,98(1H, brs).

MS: 545(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 557 Síntesis de 2-[(2E)-3-(4-bifenil)-2-propenil]-N-etil-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 549, el compuesto del título (10 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (436 mg) obtenido en el Ejemplo 444 y 4-bromobifenilo (350 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10 (3H, brs), 2,52-2,61(1H, m), 3,20-3,24 (1H, m), 3,64-3,69(1H, m), 3,80-3,85(1H, m), 5,71-5,75(1H, m), 6,18(1H, d, J =15,6Hz), 6,96-7,06(1H, m), 7,09-7,12(2H, m), 7,33-7,41(4H, m), 7,43-7,54(5H, m), 7,55-7,63(5H, m), 7,82-7,86(2H, m), 7,95-7,99(2H, m). 6,62(1H, s).

- 25 MS: 589(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 558 Síntesis de 2-(3-(4-bifenil)propil)-N-etil-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (19 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (94 mg) obtenido en el Ejemplo 557 a temperatura ambiente.

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93(3H, brs), 1,12-1,40(2H, m), 1,43-1,70(2H, m), 2,33-2,51(2H, m), 3,50-3,86(3H, m), 7,04-7,06(4H, m), 7,32-7,38(2H, m), 7,44-7,50(2H, m), 7,56-7,63(4H, m), 7,71-7,76(2H, m), 7,79-8,10(3H, m), 8,16-8,55(3H, m), 11,95(1H, s), 12,28(1H, brs).

MS: 591 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 559 Síntesis de N-etil-2-[(2E)-3-(4-isoquinolil)-2-propenil]-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 549, el compuesto del título (61 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (436 mg) obtenido en el Ejemplo 444 y 4-bromoisoquinolina (363 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,99 (3H, brs), 2,77-2,79(1H, m), 3,28-3,30 (1H, m): 3,63-3,84(1H, m), 3,86-3,93(1H, m), 5,79-5,85(1H, m), 6,69-6,65(1H, m), 6,95-7,00(2H, m), 7,30-7,37(2H, m), 7,42-7,48(3H, m), 7,48-7,58(2H, m), 7,59-7,31(3H, m), 7,73-8,05(5H, m), 8,29(1H, s), 8,65(1H, s), 9,05(1H, s).

MS: 564 (M+H)<sup>+</sup>.

- 40 Ejemplo 560 Síntesis de 2-[3-(benzotiofen-3-il)-2-propenil]-N-etil-N'-(2-naftilsulfonil)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 549, el compuesto del título (10 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (436 mg) obtenido en el Ejemplo 444 y 3-bromobenzotiofeno (319 mg).

- 45 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10(3H, brs), 2,50-2,60(1H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 3,23-3,32(1H, m), 3,60-3,69(1H, m), 3,80-3,89(1H, m), 5,72-5,79(1H, n), 6,35(1H, d, J = 15,6Hz), 6,96-6,99(2H, m), 7,01-7,02(1H, m), 7,30-7,37(5H, m), 7,48-7,55(2H, m), 7,58-7,80(3H, m), 7,82-7,98(3H, m), 8,60(1H, s), 10,70(1H, brs).

MS: 569 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 561 Síntesis de N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenil-2-[(2E)-3-(3-tienil)-2-propenil]malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 549, el compuesto del título (1 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (436 mg) obtenido en el Ejemplo 444 y 3-bromotiofeno (244 mg).

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08(3H, brs), 2,40-2,48(1H, m), 2,51-2,65(1H, m), 3,16-3,19(1H, m), 3,61-3,69(1H, m), 3,78-3,85(1H, m), 5,49-5,57(1H, m), 6,16(1H, d, J = 15,6Hz), 6,83-6,99(4H, m), 7,16-7,18(1H, m), 7,31-7,34(3H, m), 7,52-7,68(2H, m), 7,86-7,88(2H, m), 7,92-7,99(2H, m), 8,65(1H, s), 10,60(1H, brs).

MS: 519 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 562 Síntesis de N-etil-2-[(2E)-3-(4-etoxicarbonilfenil)-2-propenil]-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 549, el compuesto del título (1,12 g) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (1,31 g) obtenido en el Ejemplo 444 y 4-bromobenzoato de etilo (1,24 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07(3H, brs), 1,42(3H, brs), 2,49-2,55(1H, m), 2,59-2,64(1H, m), 3,19-3,23(1H, m), 3,63-3,70(1H, m), 3,78-3,85(1H, m), 4,35-4,41(2H, m), 5,75-5,83(1H, m), 6-15(1H, d, J = 16,0Hz), 6,93-6,96(2H, m), 7,03-7,05(2H, m), 7,31-7,37(3H, m), 7,57-7,65(2H, m), 7,81-7,84 (4H, m), 7,94-7-98(2H, m), 8,63(1H, s), 10,65(1H, brs).

- 15 MS: 585(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 563 Síntesis de N-etil-2-[3-(4-etoxicarbonilfenil)propil]-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (158 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (1,10 g) obtenido en el Ejemplo 562 a temperatura ambiente.

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09(3H, brs), 1,22-1,32(2H, m), 1,41(3H, brs), 1,68-1,73(2H, m), 2,31-2,42(2H, m), 2,99-3,03(1H, m), 3,56-3,63(1H, m), 3,82-3,87(1H, m), 4,35-4,40(2H, m), 6,87-6,94(4H, m), 7,29-7,34(3H, m), 7,61-7,69(2H, m), 7,83-8,02(6H, m), 8,67(1H, s), 10,61(1H, brs).

MS: 587 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 564 Síntesis de N-etil-2-[(2E)-3-(4-fluorofenil)-2-propenil]-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 549, el compuesto del título (52 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (436 mg) obtenido en el Ejemplo 444 y 4-bromo-1-fluorobenceno (263 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09(3H, brs), 2,41-2,52(1H, m), 2,54-2,67(1H, m), 3,20-3,21(1H, m), 3,61-3,70(1H, m), 3,77-3,86(1H, m), 5,54-5,72(1H, m), 6,08(1H, d, J = 16,0Hz), 6,71-6,88(2H, m), 6,92-6,99(4H, m), 7,31-7,35(3H, m), 7,52-7,65(2H, m), 7,82-7,89(2H, m), 7,91-8,00(2H, m), 8,65(1H, s), 10,61(1H, brs).

MS: 531 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 Ejemplo 565 Síntesis de N-etil-2-[3-(4-fluorofenil)propil]-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (11 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (40 mg) obtenido en el Ejemplo 564 a temperatura ambiente.

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,14(3H, brs), 1,20-1,36(2H, m), 1,61-1,82(2H, m), 2,22-2,37(2H, m), 2,98-3,02(1H, m), 3,55-3,63(1H, m), 3,79-3,88(1H, m), 6,79-6,89(5H, m), 7,13-7,20(1H, m), 7,29-7,36(3H, m), 7,60-7,63(2H, m), 7,65-8,00(4H, m), 8,71(1H, s), 10,60(1H, brs).

MS: 533(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 566 Síntesis de N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(2-[4-(4-nitrofenil)piperazino]etil)-N-fenilmalonamida

(1) N-etil-5-hidroxi-1-(2-naftilsulfonyl)-2-oxo-N-fenilpiperidina-3-carboxamida

- 40 A una mezcla del compuesto (10,1 g) obtenido en el Ejemplo 444 en etanol (60 ml)/agua (60 ml) se añadieron tetroxido de osmio (200 mg) y peryodato de sodio (8,90 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de la reacción, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (439 mg) como un polvo blanco.

- 45 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91-0,97 (3H, m), 1,89-1,95(1H, m), 2,63-2,67(1H, m), 3,59-3,63(2H, m), 3,65-3,70(1H, m), 5,89-5,93(1H, m), 6,91-6,93(1H, m), 7,25-7,30(2H, m), 7,33-7,37(1H, m), 7,41-7,45(2H, m), 7,69-7,78(2H, m), 7,93-7-95(1H, m), 8,05(1H, d, J = 8,0Hz), 8,12-8,21(2H, m), 8,63(1H, brs).

## (2) N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(2-)-4-(4-nitrofenil.)piperazino]etil]-N-fenilmalonamida

A una solución del compuesto mencionado más arriba (439 mg) en cloruro de metileno (5 ml) se añadieron 1-(4-nitrofenil)piperazina (228 mg), ácido acético (580 µl) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,02 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron agua y cloroformo para extraer la mezcla de la reacción, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (227 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,80-1,95(1H, m), 1,97-2,04(1H, m), 2,28-2,34(1H, m), 2,46-2,53(1H, m), 2,56-2,58(4H, m), 3,39-3,42(4H, m), 3,47-3,50(1H, m), 3,56-3,64(1H, m), 3,77-3,86(1H, m), 6,77-6,81(2H, m), 6,97-6,99(2H, m), 7,29-7,32(3H, m), 7,58-7,66(2H, m), 7,88-8,01(4H, m), 8,09-8,14(2H, m), 8,64(1H, brs).

MS: 630 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 567 Síntesis de 2-(2-(4-(4-aminofenil)piperazino]etil]-N-etil-N'-(2-naftilsulfonyl)-N-fenilmalonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 7, el compuesto del título (89 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (154 mg) obtenido en el Ejemplo 566 a temperatura ambiente.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,96 (3H, t, J = 6,4Hz), 1,06-1,19(3H, m), 1,91-1,99(2H, m), 2,82-2,84(2H, m), 3,36-3,43(3H, m), 3,51-3,61(4H, m), 4,02-4,04(1H, m), 6,50-6,52(2H, m), 6,67-6,69(2H, m), 7,18-7,28(5H, m), 7,60-7,61(2H, m), 7,80-7,82(1H, m), 7,96-7,98(2H, m), 8,05-8,06(1H, m), 8,34(1H, s).

MS: 600 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 568 Síntesis de N-etil-2,2-difluoro-N-(1-naftil)-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

Difluoromalonato de dietilo (1,00 g) se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (1) para dar el compuesto del objeto como un aceite. Este y trans-β-estirenosulfonamida (1,94 g) se condensaron de la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), y el producto condensado se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3). De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando este y N-etil-1-naftilamina (805 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (22 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,85(3H, t, J = 6,8Hz), 3,30-3,34(1H, m), 4,35-4,38(1H, m), 6,87(1H, d, J = 15,6Hz), 7,27-7,30(1H, m), 7,41-7,58(8H, m), 7,67-7,87(2H, m), 7,89-7,91(2H, m).

MS: 459 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 569 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2, 2 dimetil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

## (1) Ácido 2,2-dimetil-3-oxo-3-1 ((E)-estirilsulfonyl)amino]propiónico

Dimetilmalonato de dietilo (10,0 g) se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (1) para dar el compuesto del objeto como un aceite. La forma de ácido carboxílico (3,20 g) y trans-β-estirenosulfonamida (3,67 g) se condensaron de la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), y el producto condensado se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (1,38 g) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48(6H, s), 7,07(1H, d, J = 14,4Hz), 7,27-7,29(3H, m), 7,40-7,42(2H, m), 7,52-7,54(2H, m), 7,71(1H, d, J = 14,4Hz).

## (2) N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2,2-dimetil-N'-((E)-estirilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (594 mg) y 4-fluoro-N-isopropilaminilina (306 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (57 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,02(3H, s), 1,04(3H, s), 1,90(6H, brs), 4,89-4,93(1H, brs), 6,99-7,10(5H, m), 7,41-7,52(3H, m), 7,53-7,55(2H, m), 7,72(1H, d, J = 15,2Hz), 8,45-8,48(1H, brs)

MS: 433 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 570 Síntesis de N-bencil-N-fenil-N'-((E)-estirilsulfonyl)ciclobutano-1, 1-dicarboxamida

## (1) ácido 1-(((E)-estirilsulfonyl)amino] carbonil] ciclobutanocarboxílico

1,1-ciclobutanodicarboxilato de dietilo (10,0 g) se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (1) para dar el compuesto del objeto como un aceite. La forma de ácido carboxílico (3,44 g) y trans-β-estirenosulfonamida (3,67 g) se condensaron de la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), y el producto

condensado se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3) para dar el compuesto del título (3,02 g) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,97-2,07(2H, m), 2,60-2,65(2H, m), 2,70-2,73(2H, m), 7,09(1H, d, J =13,4Hz), 7,31-7,34(2H, m), 7,41-7,42(3H, m), 7,53-7,54(2H, m), 7,71(1H, d, J =13,4Hz).

5 (2) N-bencil-N-fenil-N'-(E)-estirilsulfonil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto mencionado más arriba (618 mg) y N-bencilanilina (367 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (249 mg) como un polvo blanco.

10 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48-1,51(2H, m), 1,87-1,89(2H, m), 2,29-2,32(2H, m), 4,88(2H, s), 6,70-6,75(2H, m), 6,85(1H, d, J = 15,6Hz), 7,05-7,09(2H, m), 7,16-7,20(3H, m), 7,29-7,31(3H, m), 7,41-7,46(5H, m), 7,71(1H, d, J = 15,6Hz), 8,75(1H, brs).

MS: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 571 Síntesis de N,N-dietil-N'-(E)-estirilsulfonil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida

15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (618 mg) obtenido en el Ejemplo 570 (1). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (26 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,04 -1,13 (6H, m), 1,70-1,90(1H, m), 1,93-1,96(1H, m), 2,57-2,63(4H, m), 3,02-3,08(2H, m), 3,33-3,38(2H, m), 7,04(1H, d, J = 15,6Hz), 7,41-7,52(3H, m), 7,53-7,72(2H, m), 7,74(1H, d, J = 15,6Hz), 8,30(1H, brs).

20 MS: 365 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 572 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(E)-estirilsulfonil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo 570 (1) y 4-fluoro-N-isopropil-anilina (490 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (71 mg) como un polvo blanco.

25 <sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,04-1,06 (6H, m), 1,49-1,53(1H, m), 1,69-1,75(1H, m), 1,82-1,86(2H, m), 2,30-2,38(2H, m), 4,89-4,92(1H, m), 6,96-6,98(4H, m), 7,09(1H, d, J = 15,6Hz), 7,42-7,47(3H, m), 7,54-7,56(2H, m), 7,76(1H, d, J =15,6Hz), 8,63(1H, brs).

MS: 445(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 573 Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-(1-metiletilideno)-N'-(E)-estirilsulfonil)malonamida

30 (1-metiletilideno)malonato de dietilo (5,00 g) se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (1). El ácido carboxílico obtenido y trans-β-estirenosulfonamida (953 mg) se condensaron de la misma manera que en el Ejemplo 152 (3), y el producto condensado se sometió a hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 1 (3). Este y 4-fluoro-N-isopropil-anilina (805 mg) se condensaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 (4) para dar un producto crudo. Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (13 mg) como un polvo blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,80-1,10(6H, m), 2,40-2,50(6H, m), 5,50-5,80(1H, m), 6,99-7,06(2H, m), 7,09-7,14(1H, m), 7,40-7,45(4H, m), 7,50-7,54(3H, m), 7,68-7,74(1H, m), 10,30(1H, brs).

MS: 445(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 574 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(4-nitrobencilideno)malonamida

40 (1) 2,2-dimetil-5-(4-nitrobencilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona

A 4-nitrobenzaldehído (15,1 g) se añadieron una solución de tolueno (180 ml), ácido de Meldrum (14,4 g), piperidina (300 µl) y ácido acético (300 µl) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 5 horas. El material insoluble se recolectó por filtración, y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo (80 ml.). El precipitado resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (19,3 g) como un sólido amarillo pálido.

45 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,51(6H, s), 8,07(1H, d, J = 8,7Hz), 8,30(2H, d, J =8,8Hz), 8,51(1H, s).

(2) Ácido 3-(N,N-dietilamino)-2-(4-nitrobencilideno)-3-oxopropiónico

De la misma manera que en el Ejemplo 119 (2), el compuesto del título (1,22 g) se obtuvo como un polvo blanco

utilizando el compuesto mencionado más arriba (15,2 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,00-3,70(4H, m), 7,67(1H, s), 7,79(2H, d, J = 8,8Hz), 8,27(2H, d, J = 8,7Hz).

(3) N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-(4-nitrobenzildeno)malonamida

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (2), el compuesto del título (930 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (1,22 g).

<sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,59 (3H, t, J = 7,0Hz), 0,97(3H, t, J = 7,0Hz), 2,84-3,60(4H, m), 7,50-8,39(11H, m), 8,67(1H, s).

MS: 482(M+H)<sup>+</sup>.

- 10 Ejemplo 575 Síntesis de 2-(4-(benzoilamino)benzildeno]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

(1) 2-(4-aminobenzildeno)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 137 (4), el compuesto del título (50 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto (560 mg) obtenido en el Ejemplo 574.

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,84 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,23(3H, t, J = 7,2Hz), 2,80-2,99(1H, m), 3,04-3,39(2H, m), 3,69-3,91(1H, m), 6,55(2H, d, J 8,7Hz), 7,17(2H, d, J = 8,7Hz), 7-45(1H, s), 7,50-7,75(2H, m), 7,83-8,12(4H, m), 8,70(1H, s)

(2) 2-(4-(benzoilamino)benzildeno]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, el compuesto del título (36 mg) se obtuvo como un polvo blanco utilizando el compuesto mencionado más arriba (50 mg).

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (300Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,64 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,03 (3H, t, J=7,2Hz), 2,80-3,60(4H, m), 7,37-8,30(16H, m), 8,62(1H, s), 10,45(1H, s).

MS: 556(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 576 Síntesis de 2-f3-(benzoilamino)benzil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (170 mg) obtenido en el Ejemplo 115. Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título {27 mg) como un polvo blanco.

- 30 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87(3H, t, J = 7,2Hz), 1,02(3H, t, J = 7,1Hz), 2,92-3,20(5H, m), 3,41-3,47(1H, m), 3,61(1H, dd, J = 9,2, 5,8Hz), 6,80(1H, d, J = 7,7Hz), 7,14(1H, t, J = 7,7Hz), 7,34(1H, s), 7-49(2H, t, J = 7,2Hz), 7,53-7,69(4H, m), 7,79(1H, brs), 7,85(2H, d, J = 7,2Hz), 7,90(1H, d, J = 7,9Hz), 7,96(1H, d, J = 8,8Hz), 7,99-8,04(2H, m), 8,67(1H, s), 10,98(1H, brs).

MS: 558 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 577 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-{3-((2-piridilcarbonyl)amino)benzil}malonamida

- 35 El compuesto (150 mg) obtenido en el Ejemplo 115 y hidrocloreuro de cloruro de ácido picolínico (67 mg) se sometieron de la misma manera que en el Ejemplo 9 para dar la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH = 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). Después de la concentración bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (84 mg) como un polvo blanco.

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,81 (3H, t, J = 7,2Hz), 0,99(3H, t, J = 7,1Hz), 2,78-2,97(2H, m), 3,01-3,21(3H, m), 3,42-3,53(1H, m), 3,63(1H, dd, J = 10,2, 5,1Hz), 6,80(1H, d, J = 7,8Hz), 7,13(1H, t, J = 7,8Hz), 7,46-7,51(2H, m), 7,58-7,69(3H, m), 7,88-7,94(2H, m), 7,97(1H, d, J = 8,8Hz), 8,00-8,05(2H, m), 8,27(1H, d, J = 7,8Hz), 8,61(1H, d, J = 4,6Hz), 8,68(1H, s), 9,95(1H, brs), 10,94(1H, brs).

MS: 559(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 578 Síntesis de 2-13-{(2-amino-5-fluorobenzoil)amino}3benzil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 115 y ácido 5-fluoroantranílico (100 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (160 mg) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,86(3H, t, J = 7,2Hz), 1,02(3H, t, J = 7,1Hz), 2,85-3,20(5H, m), 3,42-3,53(1H, m), 3,60(1H, dd, J = 9,5, 5,6Hz), 6,69(1H, dd, J = 8,9, 4,6Hz), 6,81(1H, d, J = 7,9Hz), 7,02(1H, ddd, J = 8,9, 7,8, 2,8Hz), 7,13(1H, t, J = 7,9Hz), 7,16(1H, dd, J = 9,2, 2,8Hz), 7,33(1H, s), 7,46(1H, d, J = 7,9Hz), 7,58-7,69(2H, m), 7,75(1H, brs), 7,90(1H, d, J = 8,0Hz), 7,96(1H, d, J = 8,8Hz), 7,98-8,04(2H, m), 8,67(1H, s).

5 MS: 591(M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 579 Síntesis de 2-(3-[(2-amino-6-fluorobenzoi)amino]bencil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida.

De la misma manera que en el Ejemplo 1 (4), se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (250 mg) obtenido en el Ejemplo 115 y ácido 6-fluoroantranílico (86 mg). Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (64 mg) como un aceite.

10 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,81(3H, t, J = 7,2Hz), 1,01(3H, t, J = 7,1Hz), 2,78-2,97(2H, m), 2,98-3,20(3H, m), 3,42-3,55(1H, m), 3,61(1H, dd, J = 10,0, 5,0Hz), 5,95(2H, brs), 6,40(1H, dd, J = 13, 8,1Hz), 6,48(1H, d, J = 8,3Hz), 6,81(1H, d, J = 7,6Hz), 7,07-7,19(2H, m), 7,36(1H, s), 7,42(1H, d, J = 8,2Hz), 7,58-1,68(2H, m), 7,90(1H, d, J = 7,8Hz), 7,96(1H, d, J = 8,7Hz), 7,99-8,05(2H, m), 8,23(1H, d, J = 17Hz), 8-67(1H, s), 10-95(1H, brs).

MS: 591(M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 580 Síntesis de 2-14-(benzoilamino)Fenetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 145. Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (180 mg) como un sólido blanco.

20 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,94(3H, t, J = 7,2Hz), 1,09(3H, t, J = 7,1Hz), 1,97-2,08(1H, m), 2,08-2,19(1H, m), 2,44-2,58(2H, m), 2,94-3,13(2H, m), 3,20-3,30(1H, m), 3,35(1H, dd, J = 8,3, 6,2Hz), 3,39-3,50(1H, m), 7,06(2H, d, J = 8,4Hz), 7,46-7,53(4H, m), 7,56(1H, t, J = 7,3Hz), 7,59-7,69(2H, m), 7,74(1H, brs), 7,86(2H, d, J = 7,0Hz), 7,91(1H, d, J = 8,0Hz), 7,96(1H, d, a = 9,2Hz), 7,99-8,05(2H, re), 8,68(1H, s), 10,94(1H, brs)

MS: 572 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 591 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-(4-((2-piridilcarbanil)amino)fenetil)malonamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 577, el compuesto del título (89 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 145.

30 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,93(3H, t, J = 7,2Hz), 1,09(3H, t, J = 7,1Hz), 1,97-2,09(1H, m), 2,09-2,20(1H, m), 2,44-2,58(2H, m), 2,90-3,10(2H, m), 3,18-3,30(1H, m), 3,35(1H, dd, J = 8,3, 6,2Hz), 3,38-3,50(1H, m), 7,07(2H, d, J = 8,4Hz), 7,48(1H, ddd, J = 7,5, 4,7, 1,1Hz), 7,59-7,69(4H, m), 7,88-7,93(2H, m), 7,96(1H, d, J = 8,8Hz), 8,00-8,04(2H, m), 8,28(1H, d, J = 7,8Hz), 8,61(1H, d, J = 4,4Hz), 8,68(1H, s), 9,96(1H, brs), 10,94(1H, brs).

MS: 573 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 582 Síntesis de 2-(4-((2-amino-5-fluorobenzoi)amino]fenetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 578, el compuesto del título (91 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (250 mg) obtenido en el Ejemplo 145.

35 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,95 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,10(3H, t, J = 7,1Hz), 1,95-2,20(2H, m), 2,45-2,58(2H, m), 2,95-3,15(2H, m), 3,20-3,32(1H, m), 3,36(1H, dd, J = 8,2, 6,3Hz), 3,40-3,50(1H, m), 6,69(1H, dd, J = 8,8, 4,5Hz), 6,99-7,10(3H, m), 7,17(1H, dd, J = 9,2, 2,7Hz), 7,42(2H, d, J = 8,1Hz), 7,59-7,73(3H, m), 7,91(1H, d, J = 8,2Hz), 7,96(1H, d, J = 8,7Hz), 8,00-8,06(2H, o m), 8,68(1H, s).

MS: 605(M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 583 Síntesis de 2-(4-((2-amino-6-fluorobenzoi)amino)fenetil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 579, el compuesto del título (170 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (250 mg) obtenido en el Ejemplo 145.

45 <sup>1</sup>H-RMN(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,95(3H, t, J = 7,2Hz), 1,09(3H, t, J = 7,1Hz), 1,95-2,18(2H, m), 2,43-2,57(2H, m), 2,93-3,14(2H, m), 3,20-3,30(1H, m), 3,35(1H, dd, J = 8,3, 6,3Hz), 3,39-3,50(1H, m), 5,95(2H, brs), 6,40(1H, dd, J = 13, 8,2Hz), 6,48(1H, d, J = 8,2Hz), 7,04(2H, d, J = 8,4Hz), 7,13(1H, td, J = 8,2, 6,5Hz), 7,44(2H, d, J = 8,4Hz), 7,59-7,69(2H, m), 7,91(1H, d, J = 7,9Hz), 7,96(1H, d, J = 8,8Hz), 8,00-8,04(2H, m), 8,25(1H, d, J = 17Hz), 8,68(1H, s), 10,92(1H, brs).

MS: 605(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 584 Síntesis de 2-(3-[4-(benzoilamino)fenil]propil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo un producto crudo utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 147. Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (160 mg) como un sólido blanco.

- 5  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$  1,05(3H, t, J = 7,2Hz), 1,09(3H, t, J = 7,1Hz), 1,44-1,55(2H, m), 1,76-1,85(2H, m), 2,41-2,57(2H, m), 3,19(2H, q, J = 7,2Hz), 3,23-3,48(3H, m), 6,98(2H, d, J = 8,4Hz), 7,44-7,69(7H, m), 7,73(1H, brs), 7,87(2H, d, J = 7,0Hz), 7,91(1H, d, J = 8,1Hz), 7,94(1H, d, J = 8,8Hz), 7,96-8-04(2H, m), 8,68(1H, s), 10,83(1H, brs).

MS: 586(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 585 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)-2-{3-[4-((2-piridilcarbonil)amino)fenil]propil}malonamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 577, el compuesto del título (180 mg) se obtuvo como un aceite utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 147.

- 15  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$  1,05(3H, t, J = 7,3Hz), 1-09(3H, t, J = 7,2Hz), 1,43-1,54(2H, m), 1,76-1,87(2H, m), 2,40-2,57(2H, m), 3,18(2H, q, J = 7,2Hz), 3,23-3,33(1H, m), 3-35(1H, t, J = 7,4Hz), 3,37-3,48(1H, m), 6,99(2H, d, J = 8,4Hz), 7,49(1H, ddd, J = 7,7, 4,8, 1,1Hz), 7,57-7,70(4H, m), 7,89-8,03(5H, m), 8,30(1H, d, J = 7,7Hz), 8,63(1H, d, J = 4,8Hz), 8,66(1H, s), 9,96(1H, brs), 10,88(1H, brs).

MS: 587(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 586 Síntesis de 2-(3-[4-((2-amino-5-fluorobenzoil)amino)fenil]propil)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 578, el compuesto del título (210 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 147.

$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$  1,06 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,09(3H, t, J = 7,2Hz), 1,43-1,54(2H, m), 1,76-1,85(2H, m), 2,40-2,58(2H, m), 3,20(2H, q, J = 7,1Hz), 3,23-3,48(3H, m), 6,69(1H, dd, J = 8,9, 4,6Hz), 6,97(2H, d, J = 8,4Hz), 7,02(1H, ddd, J = 8,9, 7,9, 2,9Hz), 7,19(1H, dd, J = 9,1, 2,9Hz), 7,38(2H, d, J = 8,4Hz), 7,59-7,72(3H, m), 7,92(1H, d, J = 8,1Hz), 7,95(1H, d, J = 8,8Hz), 7,97-8,04(2H, m), 8,66(1H, s).

- 25 MS: 619(M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 587 Síntesis de 2-{3-[4-((2-amino-6-fluorobenzoil)amino)fenil]propil}-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida

De la misma manera que en el Ejemplo 579, el compuesto del título (130 mg) se obtuvo como un sólido blanco utilizando el compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 147.

- 30  $^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$  1,05(3H, t, J = 7,1Hz), 1,09(3H, t, J = 7,2Hz), 1,40-1,53(2H, m), 1,76-1,87(2H, m), 2,40-2,56(2H, m), 3,19 (2H, q, J = 7,1Hz), 3,23-3,50(3H, m), 5,96(2H, brs), 6,42(1H, dd, J = 13, 8,2Hz), 6,49(1H, d, J = 8,2Hz), 6,96(2H, d, J = 8,2Hz), 7,14(1H, td, J = 8,2, 6,9Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,60-7,70(2H, m), 7,91(1H, d, J = 8,0Hz), 7,94(1H, d, J = 8,9Hz), 7,97-8,05(2H, m), 8,24(1H, d, J = 17Hz), 8,66(1H, s), 10,84(1H, brs).

MS: 619(M+H)<sup>+</sup>.

- 35 Ejemplo 588 Síntesis de 2-[4-(benzoilamino)encil]-N'-ciclohexilsulfonyl-N,N-dietilmalonamida

## (1) ciclohexanosulfonamida

- 40 A una suspensión de sal de sodio de ácido ciclohexanosulfónico (2,5 g) en DMF (15 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,96 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 29 horas. La mezcla de la reacción se añadió a una mezcla de agua enfriada con hielo (100 ml) y tolueno (100 ml) y la mezcla se extrajo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. Se añadió THF (50 ml) al residuo, se añadió en gotas amoníaco acuoso al 28% (10 ml) a la solución bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) para extraer el residuo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (760 mg) como un sólido blanco.

- 45  $^1\text{H-RMN}(400\text{Mz}, \text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  1,04-1,37(5H, m), 1,61-1,64(1H, m), 1,77-1,80(2H, m), 2,04-2,07(2H, m), 2,70-2,77(1H, m), 6,62(2H, brs).

## (2) N'-ciclohexilsulfonyl-N,N-dietil-2-(4-nitroencil)malonamida

A una suspensión del compuesto (1,37 g) obtenido en el Ejemplo 188 (2) en cloruro de metileno (50 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (800  $\mu\text{l}$ ) y DMF en cantidad catalítica bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, se añadió cloruro de metileno (8 ml) al residuo. Bajo enfriamiento con hielo, la solución se añadió en gotas a una mezcla del compuesto mencionado más arriba (760 mg) en THF (50 ml) y 4-dimetilaminopiridina (1,71 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 17 horas, se añadió ácido clorhídrico diluido (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mlx2). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (1,67 g) como un sólido blanco.

5

$^1\text{H-RMN}$  (300Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,94-1,98(17H, m), 3,17-3,33(6H, m), 4,06(1H, t, J = 7,5Hz), 7,54(2H, d, J = 9,0Hz), 8,18(2H, d, J 9,0Hz), 11,76(1H, brs).

(3) 2-(4 -(benzoilamino)bencil)-N'-ciclohexilsulfonil-N,N-dietilmalonamida

- 10 A una solución mixta del compuesto mencionado más arriba (1,67 g) en THF (50 ml) y trietilamina (1,06 ml) se añadió carbono paladio al 10% (500 mg) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el material insoluble por filtración, se añadió cloruro de benzoilo (465  $\mu\text{l}$ ) al filtrado bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con acetato de etilo (100 mlx2). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (617 mg) como un sólido blanco.

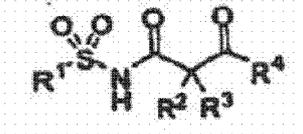
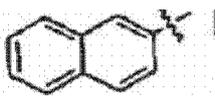
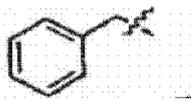
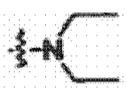
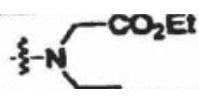
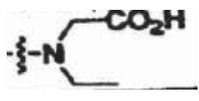
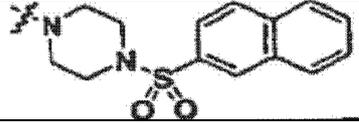
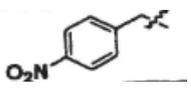
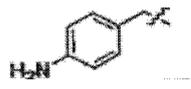
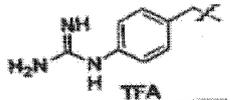
15

$^1\text{H-RMN}$  (400Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,97-1,35 (12H, m), 1,54-1,61(2H, m), 1,67-1,81(2H, m), 1,94-2,00(1H, m), 2,96(1H, dd, J = 13,6, 6,4Hz), 3,08(1H, dd, J =13,6, 8,3Hz), 3,19-3,28(4H, m), 3,94-4,02(1H, m), 7,20(2H, d, J = 8,5Hz), 7,51-7,61(3H, m), 7,69(2H, d, J = 8 . 5Hz), 7,92(1H, d, J = 1,3Hz), 7,94(1H, s), 10,21(1H, s), 11,64(1H, s).

20 MS:514 (M+H) $^+$ ,

Las estructuras de los compuestos de los ejemplos mencionados más arriba se muestran en las siguientes tablas 1 a 4.

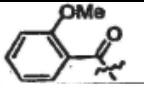
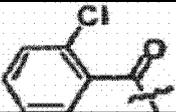
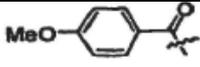
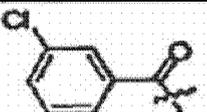
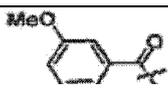
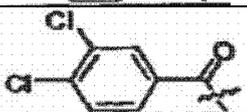
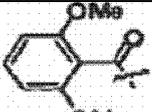
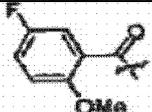
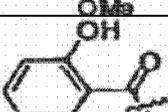
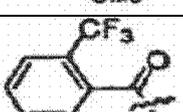
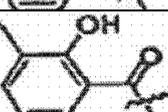
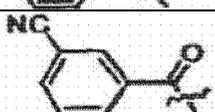
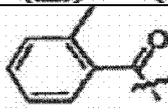
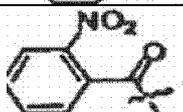
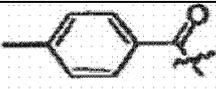
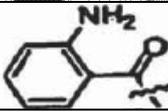
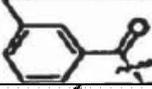
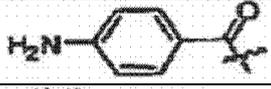
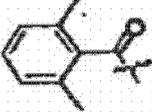
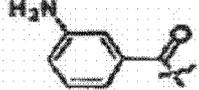
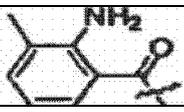
[Tabla 1]

Tabla 1				
				
↑ : el mismo sustituyente que más arriba				
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1			H	
2	↑	↑	↑	
3	↑	↑	↑	
4	↑	↑	↑	
5	↑	↑	↑	
6	↑		↑	↑
7	↑		↑	↑
8	↑		↑	↑

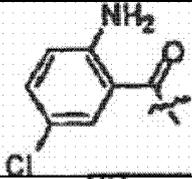
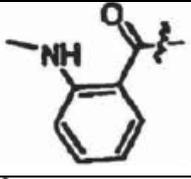
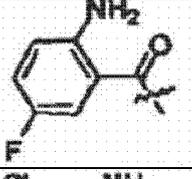
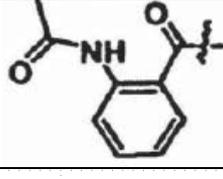
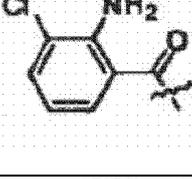
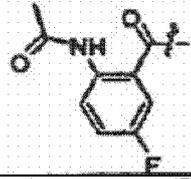
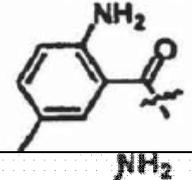
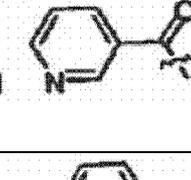
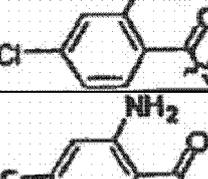
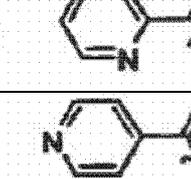
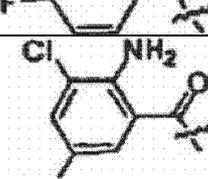
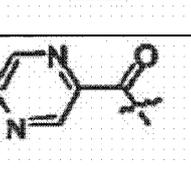
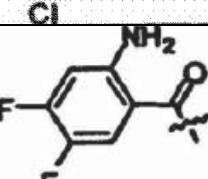
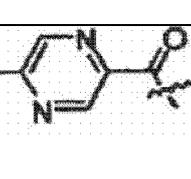
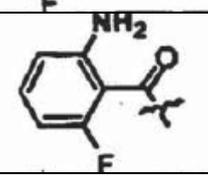
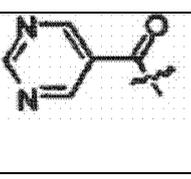
[Tabla 2-1]

Tabla 2			
Ejemplo	Q <sup>1</sup>	Ejemplo	Q <sup>1</sup>
9	PhCO	17	
10	Ac	18	
11		19	
12		20	
13		21	
14		22	
15		23	
16		24	

[Tabla 2-2]

Tabla 2 (continuación)			
25		36	
26		37	
27		38	
28		39	
29		40	
30		41	
31		42	
32		43	
33		44	
34		45	
35		46	

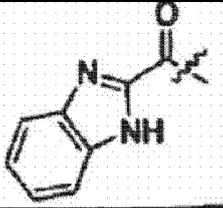
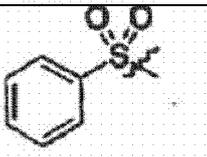
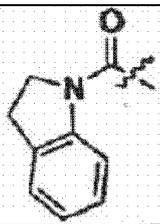
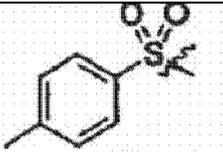
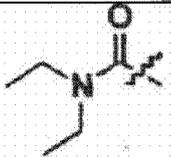
[Tabla 2-3]

Tabla 2 (continuación)			
47		56	
48		57	
49		58	
50		59	HCl 
51		60	HCl 
52		61	HCl 
53		62	
54		63	
55		64	

[Tabla 2-4]

Tabla 2 (continuación)			
65		74	
66		75	
67		76	
68		77	
69		78	
70		79	
71		80	
72		81	
73		82	

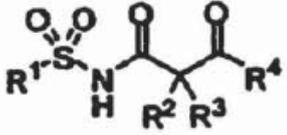
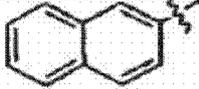
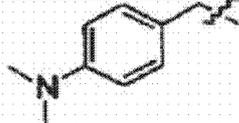
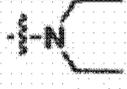
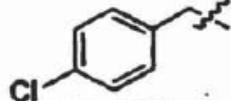
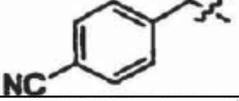
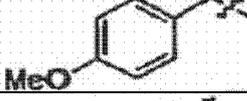
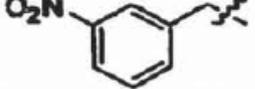
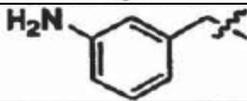
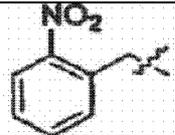
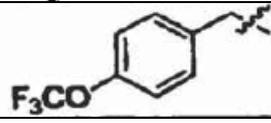
[Tabla 2-5]

Tabla 2 (continuación)			
83		87	PhCO
84		88	PrNHCO
85		89	
86		90	

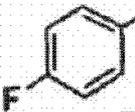
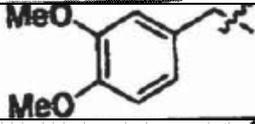
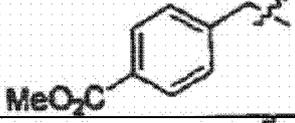
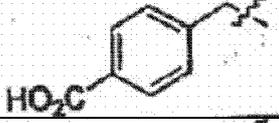
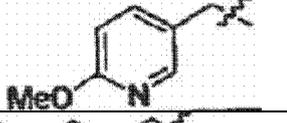
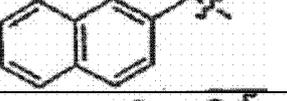
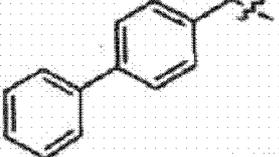
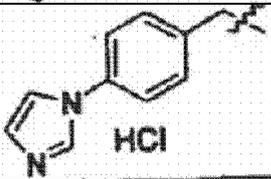
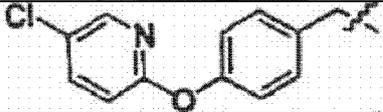
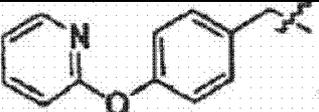
[Tabla 3]

Tabla 3			
Ejemplo	Q <sup>2</sup>	Ejemplo	Q <sup>2</sup>
91	NO <sub>2</sub>	100	
92	PhCONH	101	
93		102	NH <sub>2</sub>
94		103	
95		104	
96		105	
97		106	
98		107	
99		108	

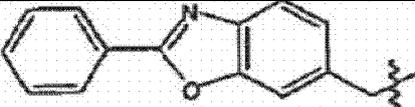
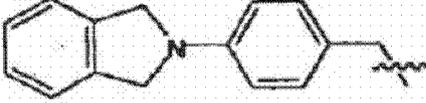
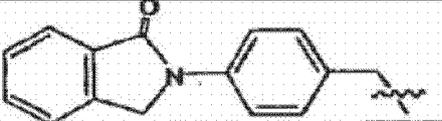
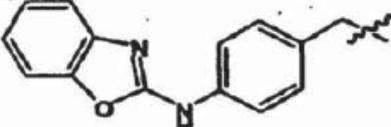
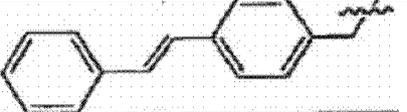
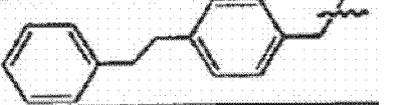
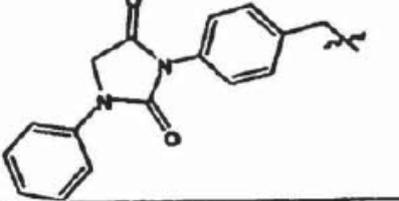
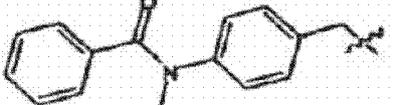
[Tabla 4-1]

Tabla 4				
				
↑ : el mismo sustituyente que más arriba				
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
109			H	
110	↑		↑	↑
111	↑		↑	↑
112	↑		↑	↑
113	↑		↑	↑
114	↑		↑	↑
115	↑		↑	↑
116	↑		↑	↑
117	↑		↑	↑

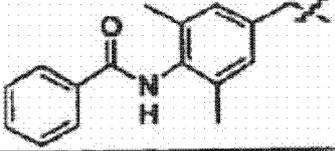
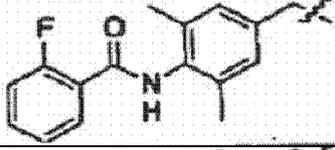
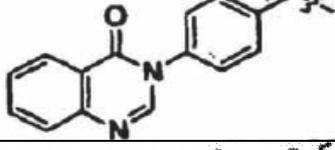
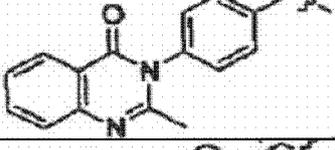
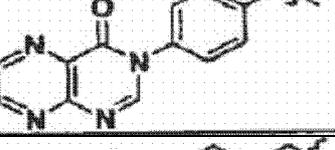
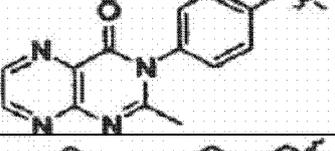
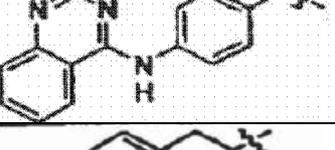
[Tabla 4-2]

Tabla 4 (continuación)				
118	↑		↑	↑
119	↑		↑	↑
120	↑		↑	↑
121	↑		↑	↑
122	↑		↑	↑
123	↑		↑	↑
124	↑		↑	↑
125	↑		↑	↑
126	↑		↑	↑
127	↑		↑	↑

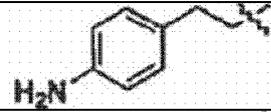
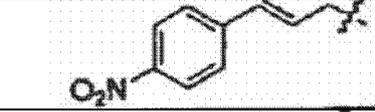
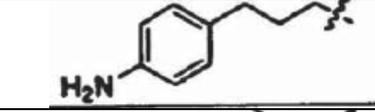
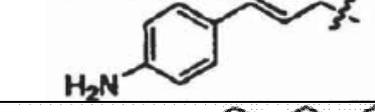
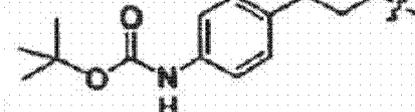
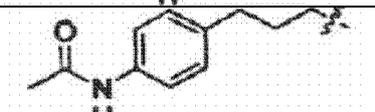
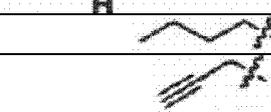
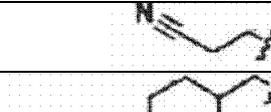
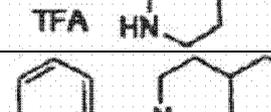
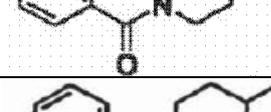
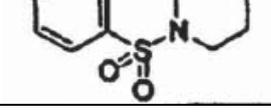
[Tabla 4-3]

Tabla 4 (continuación)				
128	↑		↑	↑
129	↑		↑	↑
130	↑		↑	↑
131	↑		↑	↑
132	↑		↑	↑
133	↑		↑	↑
134	↑		↑	↑
135	↑		↑	↑
136	↑		↑	↑

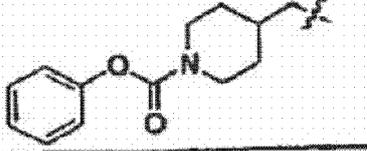
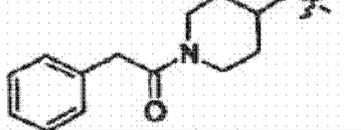
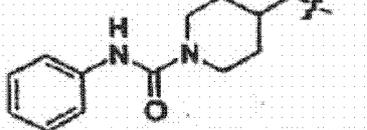
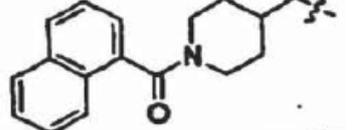
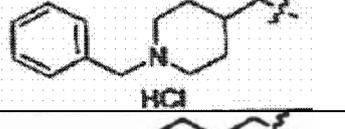
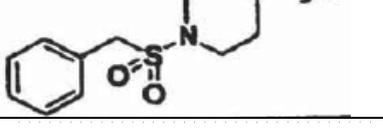
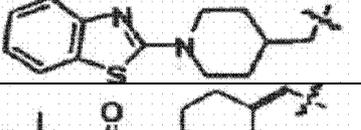
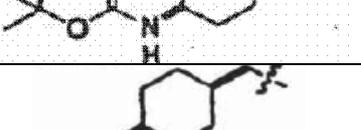
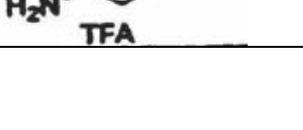
[Tabla 4-4]

Tabla 4 (continuación)				
137	↑		↑	↑
138	↑		↑	↑
139	↑		↑	↑
140	↑		↑	↑
141	↑		↑	↑
142	↑		↑	↑
143	↑		↑	↑
144	↑		↑	↑

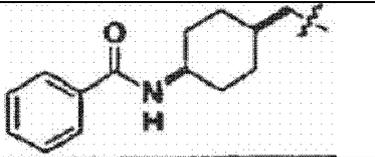
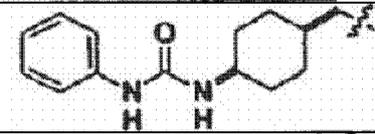
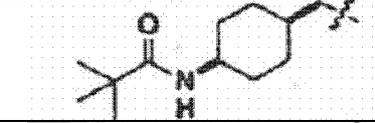
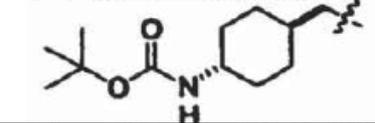
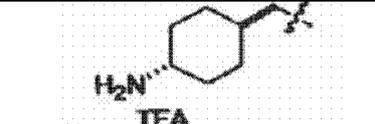
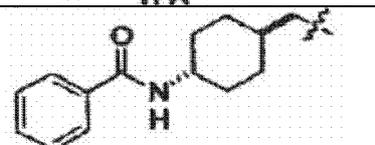
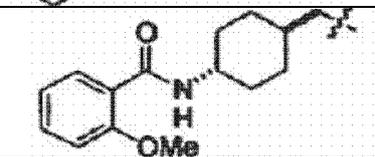
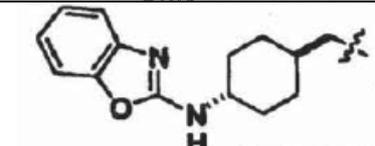
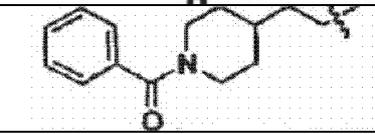
[Tabla 4-4]

Tabla 4 (continuación)				
145	↑		↑	↑
146	↑		↑	↑
147	↑		↑	↑
148	↑		↑	↑
149	↑		↑	↑
150	↑		↑	↑
151	↑		↑	↑
152	↑		↑	↑
153	↑		↑	↑
154	↑		↑	↑
155	↑		↑	↑
156	↑		↑	↑

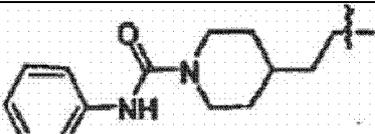
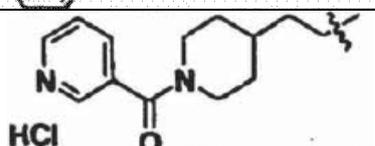
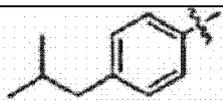
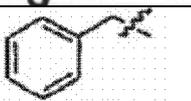
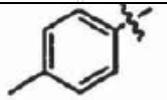
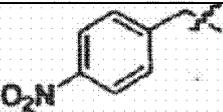
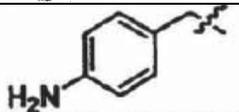
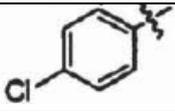
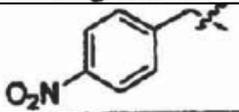
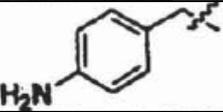
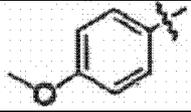
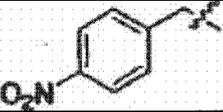
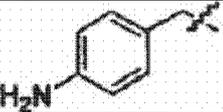
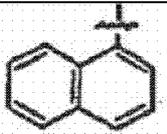
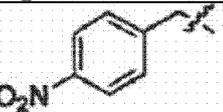
[Tabla 4-6]

Tabla 4 (continuación)				
157	↑		↑	↑
158	↑		↑	↑
159	↑		↑	↑
160	↑		↑	↑
161	↑		↑	↑
162	↑		↑	↑
163	↑		↑	↑
164	↑		↑	↑
165	↑		↑	↑

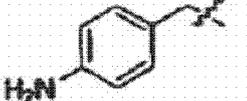
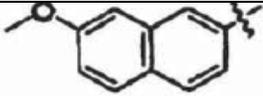
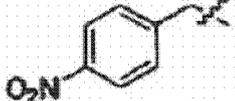
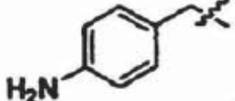
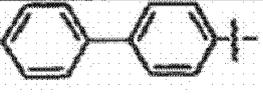
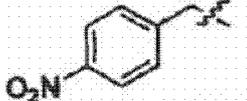
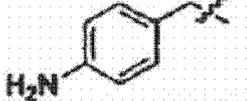
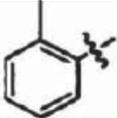
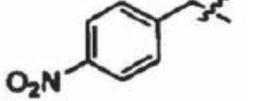
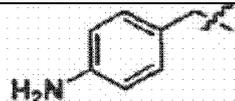
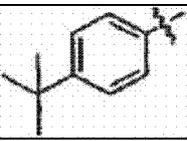
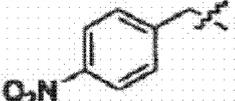
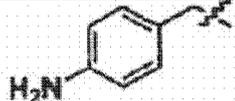
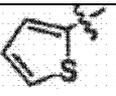
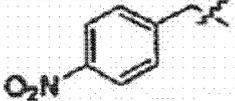
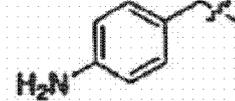
[Tabla 4-7]

Tabla 4 (continuación)				
166	↑		↑	↑
167	↑		↑	↑
168	↑		↑	↑
169	↑		↑	↑
170	↑		↑	↑
171	↑		↑	↑
172	↑		↑	↑
173	↑		↑	↑
174	↑		↑	↑

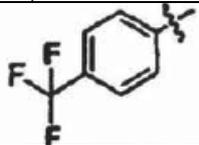
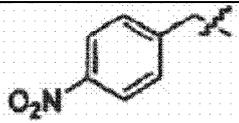
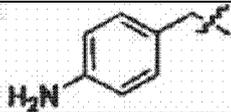
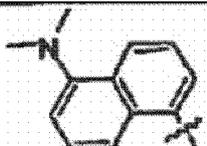
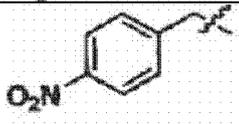
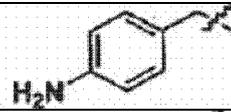
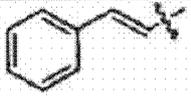
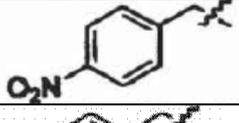
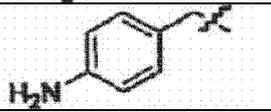
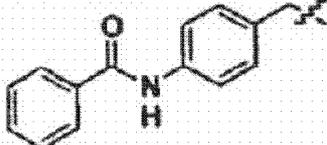
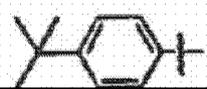
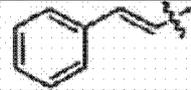
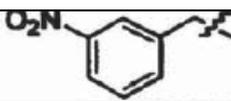
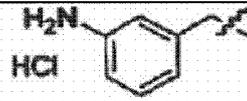
[Tabla 4-8]

Tabla 4 (continuación)				
175	↑		↑	↑
176	↑		↑	↑
177			↑	↑
178			↑	↑
179	↑		↑	↑
180			↑	↑
181	↑		↑	↑
182			↑	↑
183	↑		↑	↑
184			↑	↑

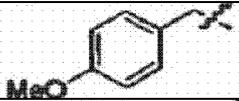
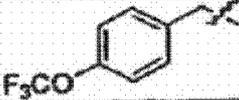
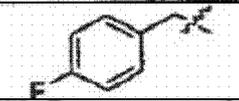
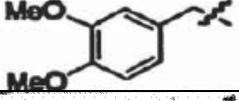
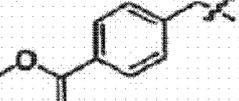
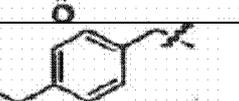
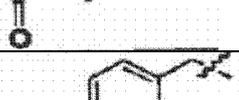
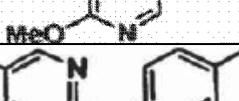
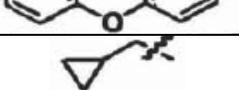
[Tabla 4-9]

Tabla 4 (continuación)				
185	↑		↑	↑
186			↑	↑
187	↑		↑	↑
188			↑	↑
189	↑		↑	↑
190			↑	↑
191	↑		↑	↑
192			↑	↑
193	↑		↑	↑
194			↑	↑
195	↑		↑	↑

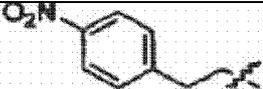
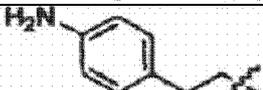
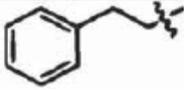
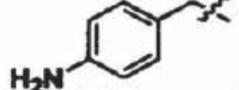
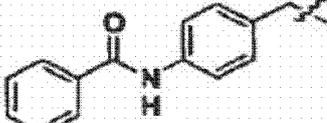
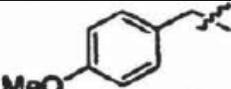
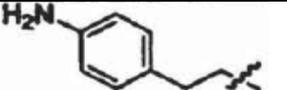
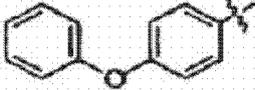
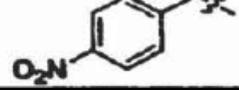
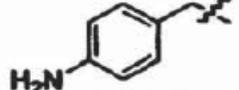
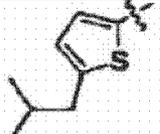
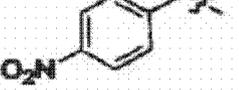
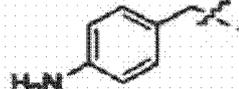
[Tabla 4-10]

Tabla 4 (continuación)				
196			↑	↑
197	↑		↑	↑
198			↑	↑
199	↑		↑	↑
200			↑	↑
201	↑		↑	↑
202	↑		↑	↑
203		↑	↑	↑
204			↑	↑
205	↑		↑	↑

[Tabla 4-11]

Tabla 4 (continuación)				
206	↑		↑	↑
207	↑		↑	↑
208	↑		↑	↑
209	↑		↑	↑
210	↑		↑	↑
211	↑		↑	↑
212	↑		↑	↑
213	↑		↑	↑
214	↑		↑	↑
215	↑		↑	↑
216	↑		↑	↑

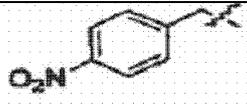
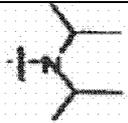
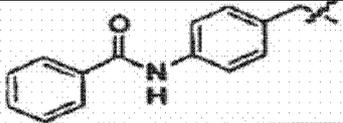
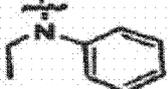
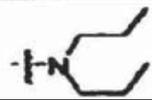
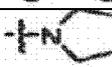
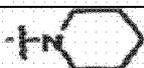
[Tabla 4-12]

Tabla 4 (continuación)				
217	↑		↑	↑
218	↑		↑	↑
219			↑	↑
220	↑		↑	↑
221	↑		↑	↑
222	↑		↑	↑
223			↑	↑
224	↑		↑	↑
225			↑	↑
226	↑		↑	↑

[Tabla 4-13]

Tabla 4 (continuación)				
227			↑	
228	↑	↑	↑	
229	↑	↑	↑	
230	↑	↑	↑	
231	↑	↑	↑	
232	↑		↑	
233	↑	↑	↑	
234	↑	↑	↑	
235	↑		↑	
236	↑		↑	↑

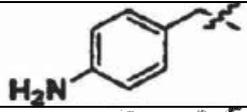
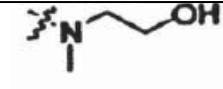
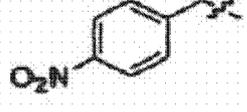
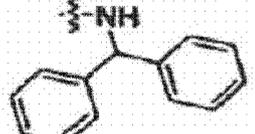
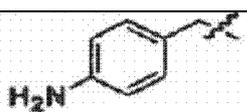
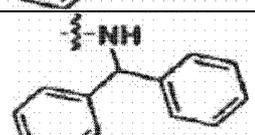
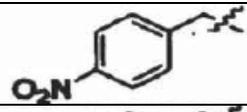
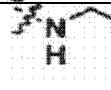
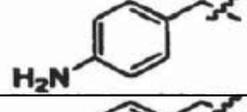
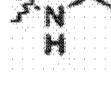
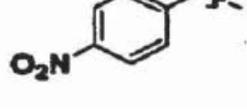
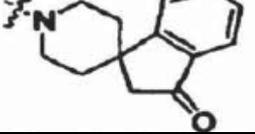
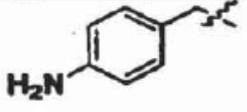
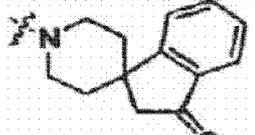
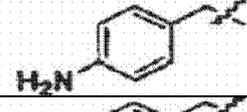
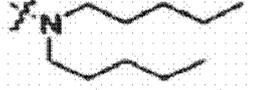
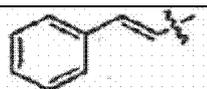
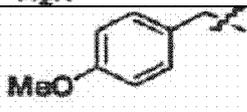
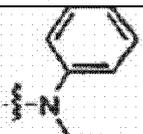
[Tabla 4-14]

Tabla 4 (continuación)				
237	↑		↑	
238	↑		↑	↑
239	↑	↑	↑	
240	↑	↑	↑	
241	↑	↑	↑	
242	↑	↑	↑	
243	↑	↑	↑	
244	↑	↑	↑	
245	↑	↑	↑	
246	↑	↑	↑	

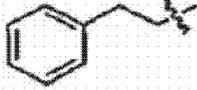
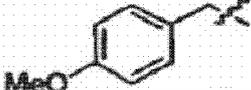
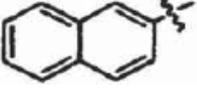
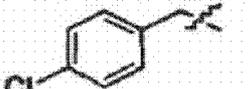
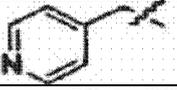
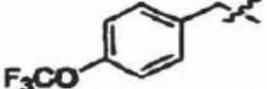
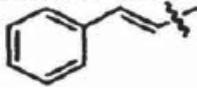
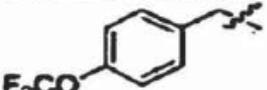
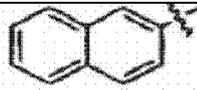
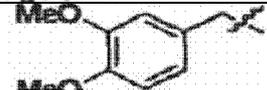
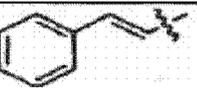
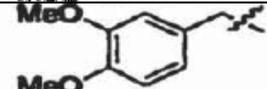
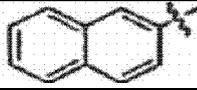
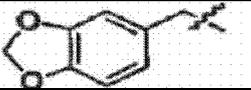
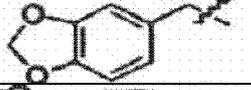
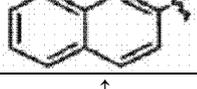
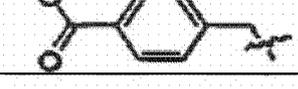
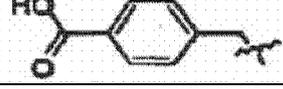
[Tabla 4-15]

Tabla 4 (continuación)				
247	↑	↑	↑	
248	↑	↑	↑	
249	↑	↑	↑	
250	↑	↑	↑	
251	↑	↑	↑	
252	↑		↑	
253	↑		↑	
254	↑		↑	
255	↑		↑	
256	↑		↑	

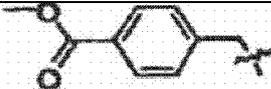
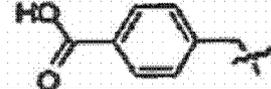
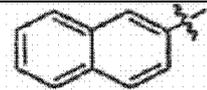
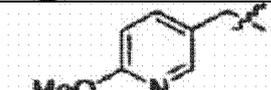
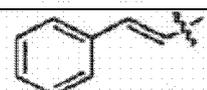
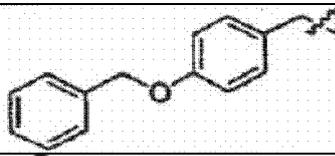
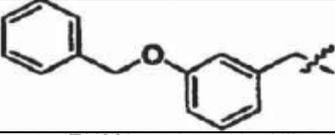
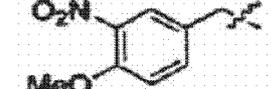
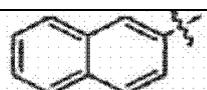
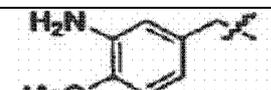
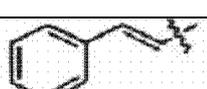
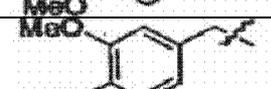
[Tabla 4-16]

Tabla 4 (continuación)				
257	↑		↑	
258	↑		↑	
259	↑		↑	
260	↑		↑	
261	↑		↑	
262	↑		↑	
263	↑		↑	
264	↑		↑	
265			↑	

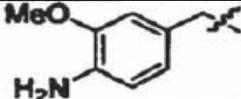
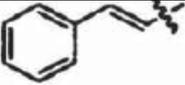
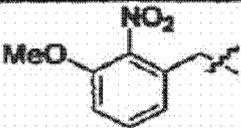
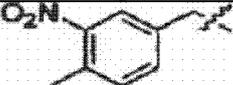
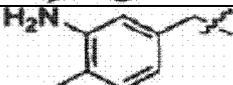
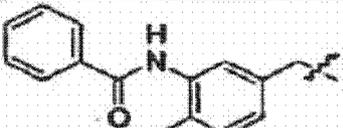
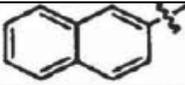
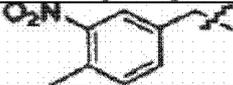
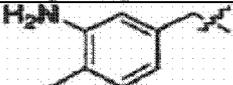
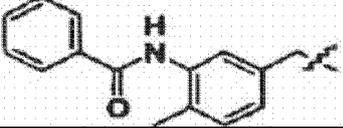
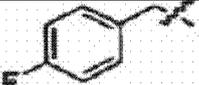
[Tabla 4-17]

Tabla 4 (continuación)				
266			↑	↑
267			↑	↑
268	↑		↑	↑
269	↑		↑	↑
270			↑	↑
271			↑	↑
272			↑	↑
273			↑	↑
274			↑	↑
275			↑	↑
276	↑		↑	↑

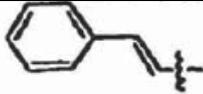
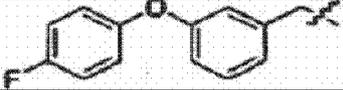
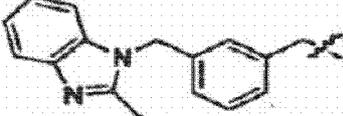
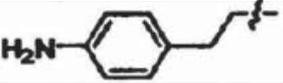
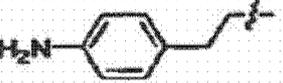
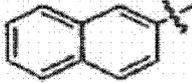
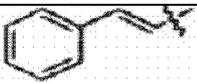
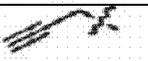
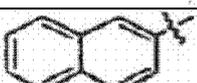
[Tabla 4-18]

Tabla 4 (continuación)				
277			↑	↑
278	↑		↑	↑
279			↑	↑
280		↑	↑	↑
281	↑		↑	↑
282	↑		↑	↑
283	↑		↑	↑
284		↑	↑	↑
285	↑		↑	↑
286			↑	↑

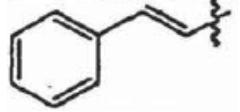
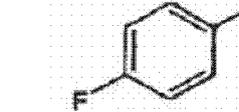
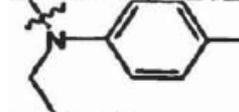
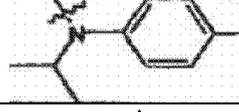
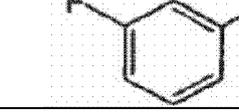
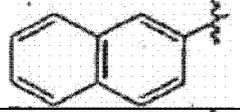
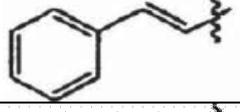
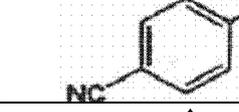
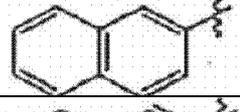
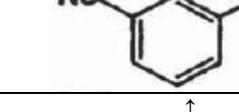
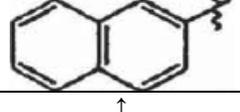
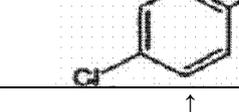
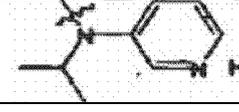
[Tabla 4-19]

Tabla 4 (continuación)				
287		↑	↑	↑
288	↑		↑	↑
289			↑	↑
290	↑		↑	↑
291	↑		↑	↑
292	↑		↑	↑
293			↑	↑
294	↑		↑	↑
295	↑		↑	↑
296	↑		↑	↑

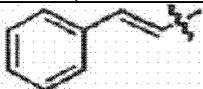
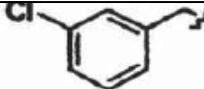
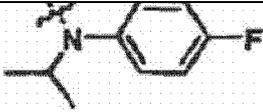
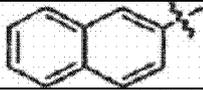
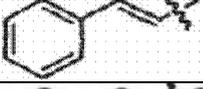
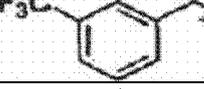
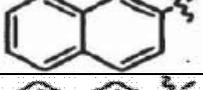
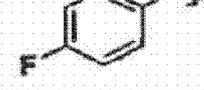
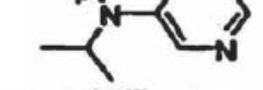
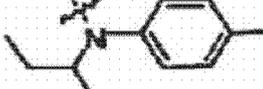
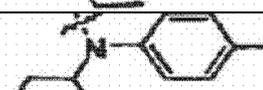
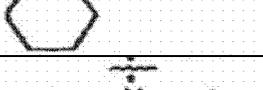
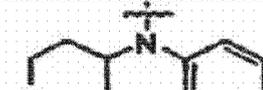
[Tabla 4-20]

Tabla 4 (continuación)				
297		↑	↑	↑
298	↑		↑	↑
299	↑		↑	↑
300	↑		↑	↑
301	↑		↑	↑
302	↑		↑	↑
303			↑	↑
304			↑	↑
305	↑		↑	↑
306			↑	↑
307		↑	↑	↑

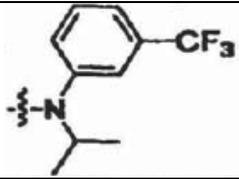
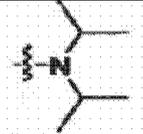
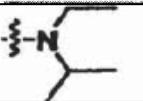
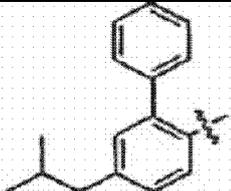
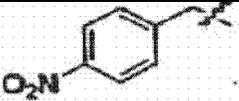
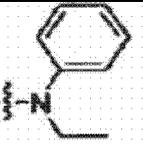
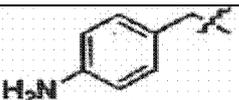
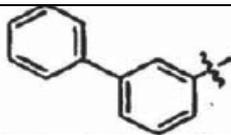
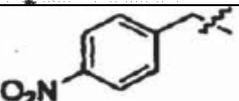
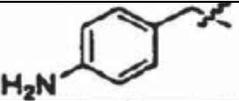
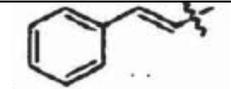
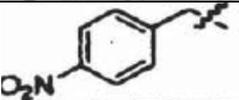
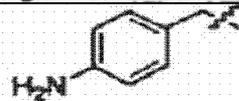
[Tabla 4-21]

Tabla 4 (continuación)				
308			↑	
309	↑	↑	↑	
310	↑		↑	↑
311		↑	↑	↑
312			↑	↑
313		↑	↑	↑
314			↑	↑
315		↑	↑	↑
316	↑		↑	↑
317	↑	↑	↑	

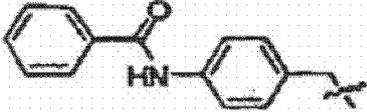
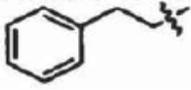
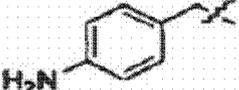
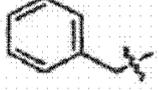
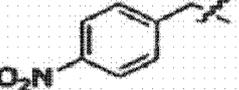
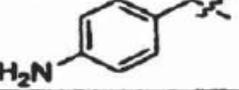
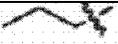
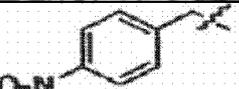
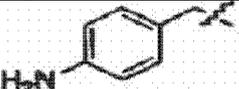
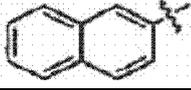
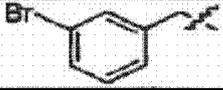
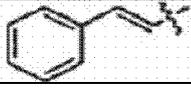
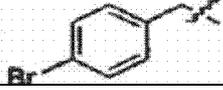
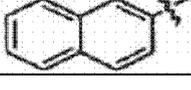
[Tabla 4-22]

Tabla 4 (continuación)				
318			↑	
319		↑	↑	↑
320			↑	↑
321		↑	↑	↑
322			↑	
323	↑	↑	↑	
324	↑	↑	↑	
325	↑	↑	↑	
326	↑	↑	↑	
327	↑	↑	↑	

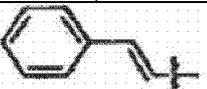
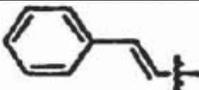
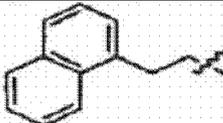
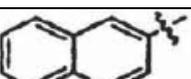
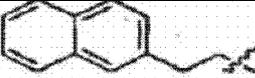
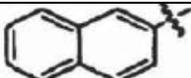
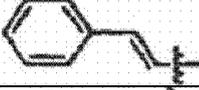
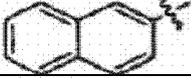
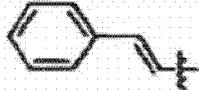
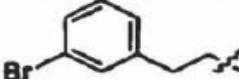
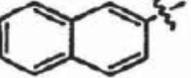
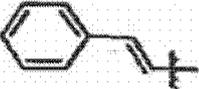
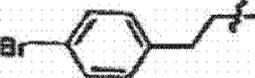
[Tabla 4-23]

Tabla 4 (continuación)				
328	↑	↑	↑	
329	↑	↑	↑	
330	↑	↑	↑	
331			↑	
332	↑		↑	↑
333			↑	↑
334	↑		↑	↑
335			↑	↑
336	↑		↑	↑

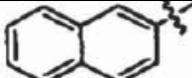
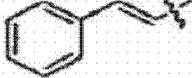
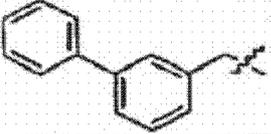
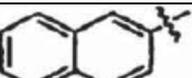
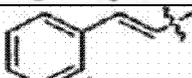
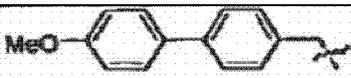
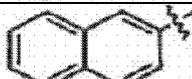
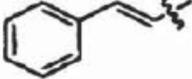
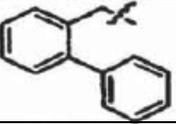
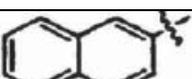
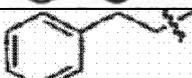
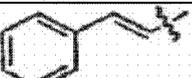
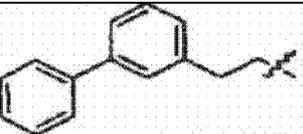
[Tabla 4-24]

Tabla 4 (continuación)				
337	↑		↑	↑
338			↑	↑
339			↑	↑
340	↑		↑	↑
341			↑	↑
342	↑		↑	↑
343			↑	↑
344		↑	↑	↑
345	↑		↑	↑
346		↑	↑	↑

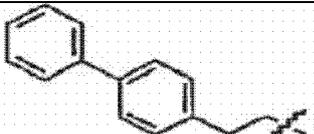
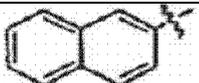
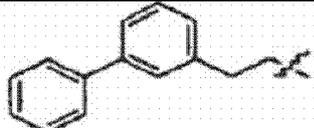
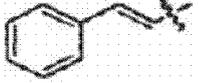
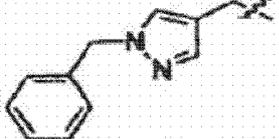
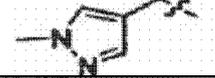
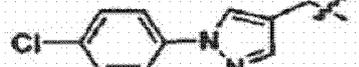
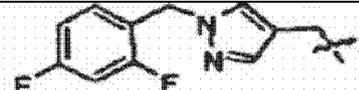
[Tabla 4-25]

Tabla 4 (continuación)				
347			↑	↑
348		↑	↑	↑
349			↑	↑
350		↑	↑	↑
351			↑	↑
352		↑	↑	↑
353			↑	↑
354		↑	↑	↑
355			↑	↑
356		↑	↑	↑
357			↑	↑

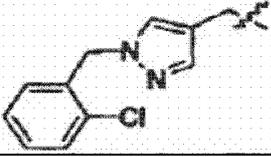
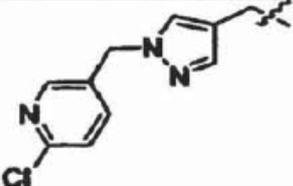
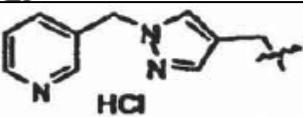
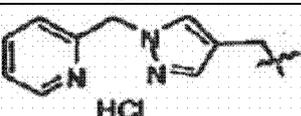
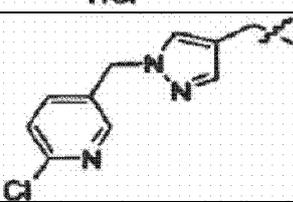
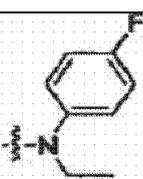
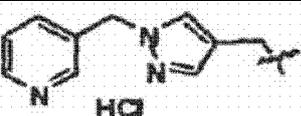
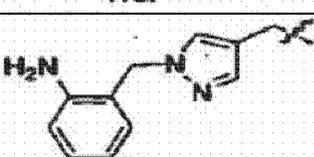
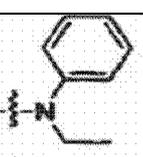
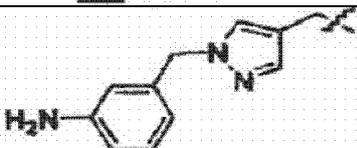
[Tabla 4-26]

Tabla 4 (continuación)				
358		↑	↑	↑
359			↑	↑
360		↑	↑	↑
361			↑	↑
362		↑	↑	↑
363		↑	↑	↑
364			↑	↑
365		↑	↑	↑
366		↑	↑	↑
367			↑	↑

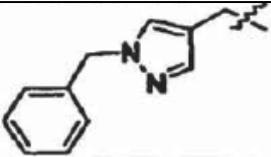
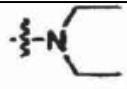
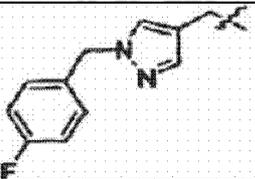
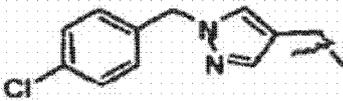
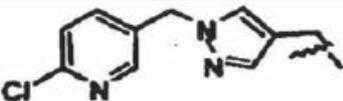
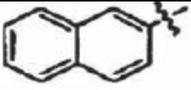
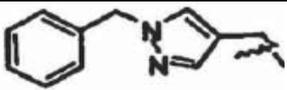
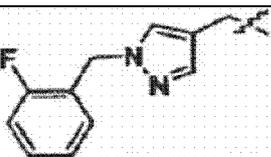
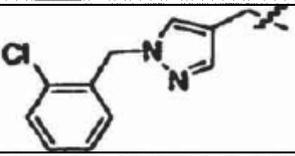
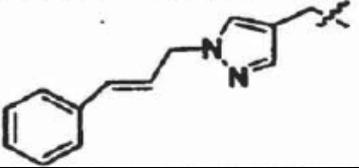
[Tabla 4-27]

Tabla 4 (continuación)				
368	↑		↑	↑
369		↑	↑	↑
370	↑		↑	↑
371			↑	↑
372	↑		↑	↑
373	↑		↑	↑
374	↑		↑	↑
375	↑		↑	↑
376	↑		↑	↑

[Tabla 4-28]

Tabla 4 (continuación)				
377	↑		↑	↑
378	↑		↑	↑
379	↑		↑	↑
380	↑		↑	↑
381	↑		↑	
382	↑		↑	↑
383	↑		↑	
384	↑		↑	↑

[Tabla 4-29]

Tabla 4 (continuación)				
385	↑		↑	
386	↑		↑	↑
387	↑		↑	↑
388	↑		↑	↑
389			↑	↑
390	↑		↑	↑
391	↑		↑	↑
392	↑		↑	↑

[Tabla 4-30]

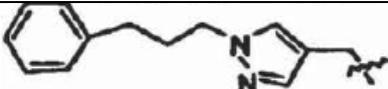
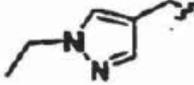
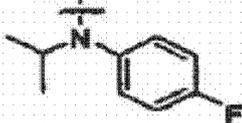
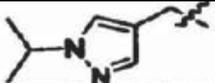
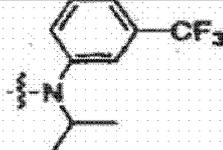
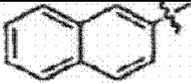
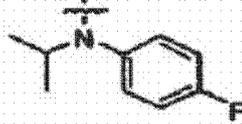
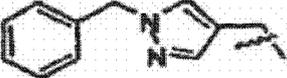
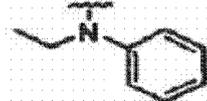
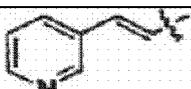
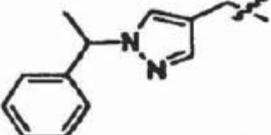
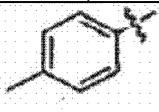
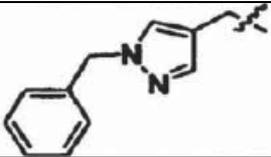
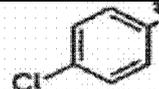
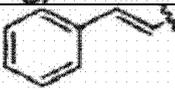
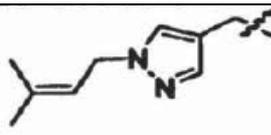
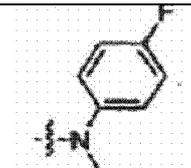
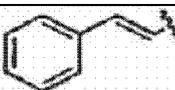
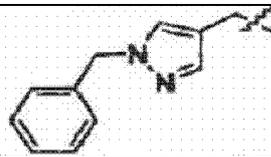
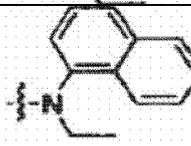
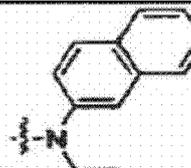
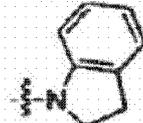
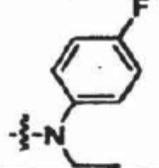
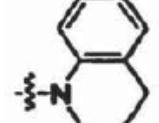
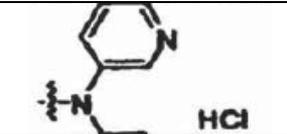
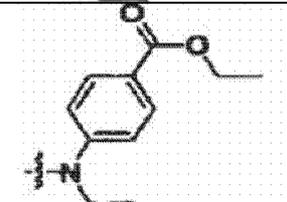
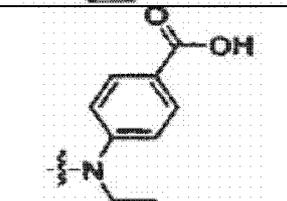
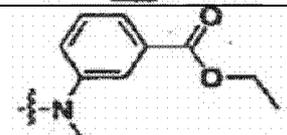
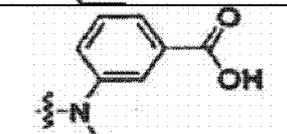
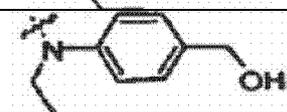
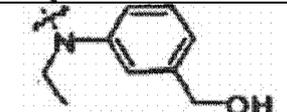
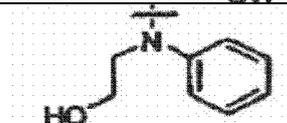
Tabla 4 (continuación)				
393	↑		↑	↑
394			↑	
395	↑		↑	↑
396	↑	↑	↑	
397		↑	↑	
398			↑	
399		↑	↑	↑
400		↑	↑	↑
401			↑	↑

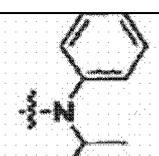
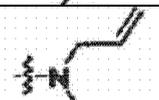
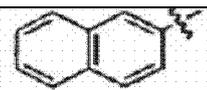
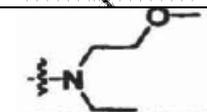
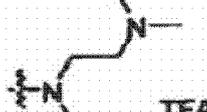
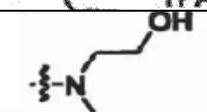
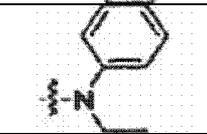
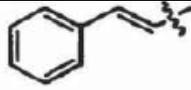
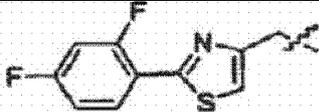
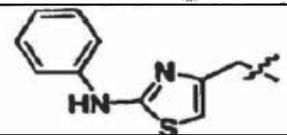
Tabla 4-31]

Tabla 4 (continuación)				
402			↑	↑
403		↑	↑	↑
404			↑	
405			↑	
406	↑	↑	↑	
407	↑	↑	↑	
408	↑	↑	↑	
409	↑	↑	↑	

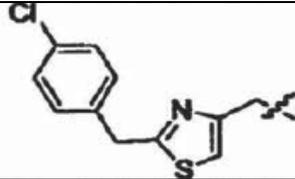
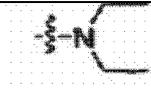
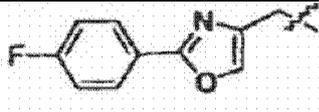
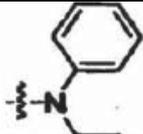
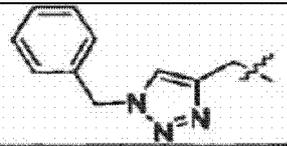
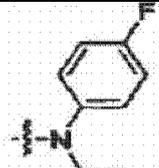
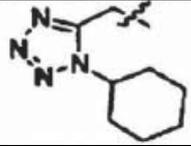
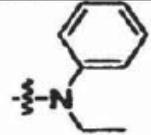
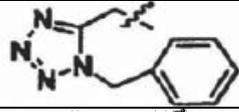
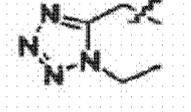
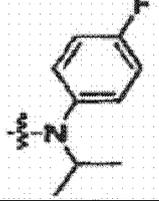
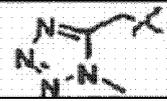
[Tabla 4-32]

Tabla 4 (continuación)				
410	↑	↑	↑	
411	↑	↑	↑	
412	↑	↑	↑	
413	↑	↑	↑	
414	↑	↑	↑	
415	↑	↑	↑	
416	↑	↑	↑	
417	↑	↑	↑	

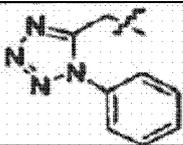
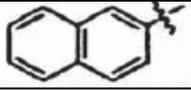
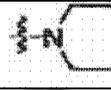
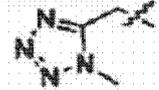
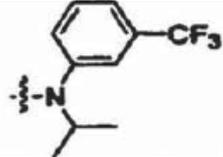
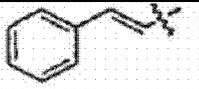
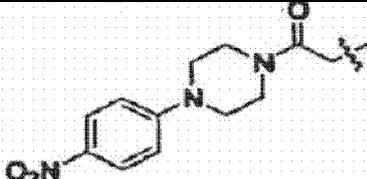
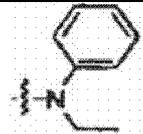
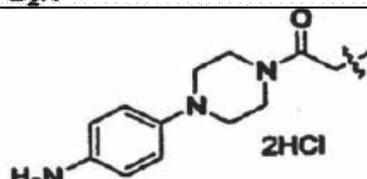
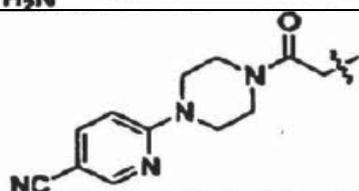
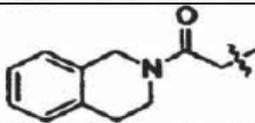
[Tabla 4-33]

Tabla 4 (continuación)				
418	↑	↑	↑	
419	↑	↑	↑	
420		↑	↑	
421	↑	↑	↑	
422	↑	↑	↑	
423	↑	↑	↑	
424	↑	↑	↑	
425			↑	↑
426	↑		↑	↑

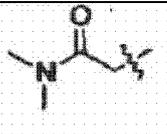
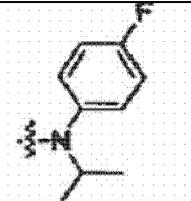
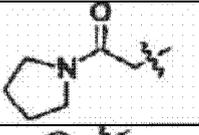
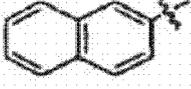
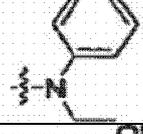
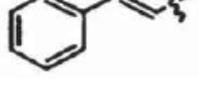
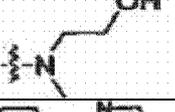
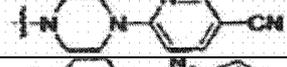
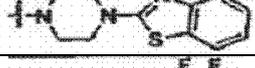
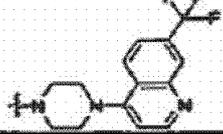
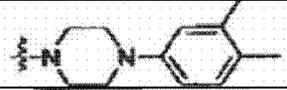
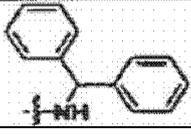
[Tabla 4-34]

Tabla 4 (continuación)				
427	↑		↑	
428	↑		↑	
429	↑		↑	↑
430	↑	↑	↑	
431	↑		↑	
432	↑		↑	↑
433	↑		↑	
434	↑		↑	↑

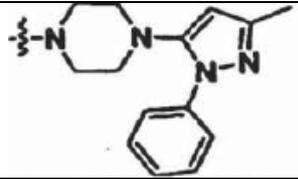
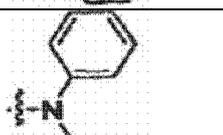
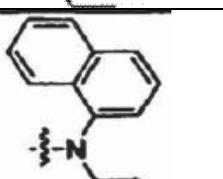
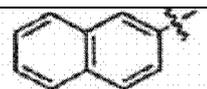
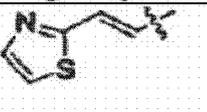
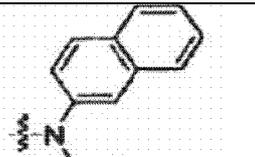
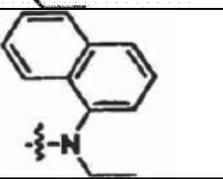
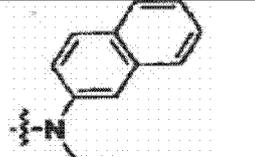
[Tabla 4-35]

Tabla 4 (continuación)				
435	↑		↑	↑
436		↑	↑	
437	↑		↑	
438			↑	
439	↑		↑	↑
440	↑		↑	↑
441	↑		↑	↑

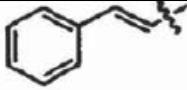
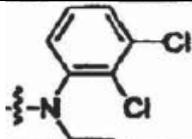
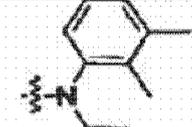
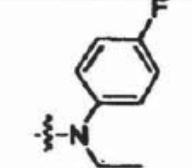
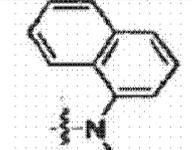
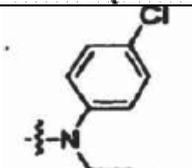
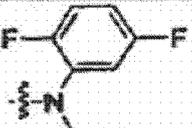
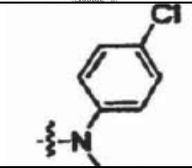
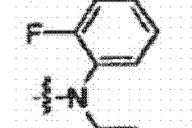
[Tabla 4-36]

Tabla 4 (continuación)				
442	↑		↑	
443	↑		↑	↑
444			↑	
445		↑	↑	
446	↑	↑	↑	
447	↑	↑	↑	
448	↑	↑	↑	
449	↑	↑	↑	
450	↑	↑	↑	

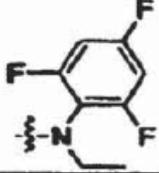
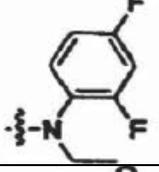
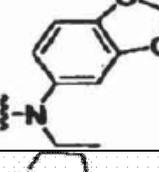
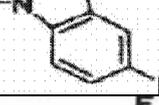
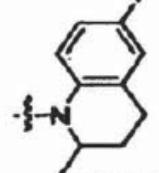
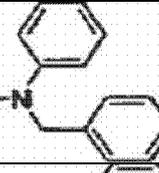
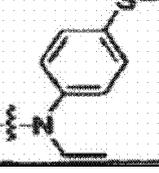
[Tabla 4-37]

Tabla 4 (continuación)				
451	↑	↑	↑	
452	↑	↑	↑	
453	↑	↑	↑	
454	↑	↑	↑	
455		↑	↑	↑
456		↑	↑	
457	↑	↑	↑	
458		↑	↑	

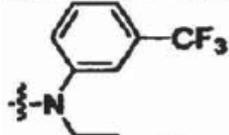
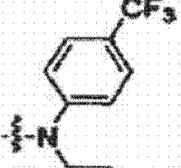
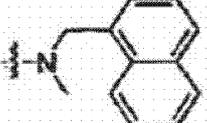
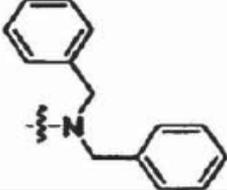
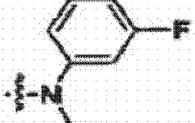
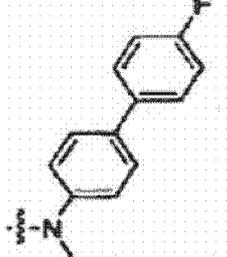
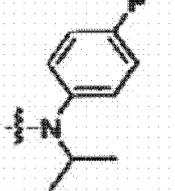
[Tabla 4-38]

Tabla 4 (continuación)				
459		↑	↑	
460	↑	↑	↑	
461	↑	↑	↑	
462	↑	↑	↑	
463	↑	↑	↑	
464	↑	↑	↑	
465	↑	↑	↑	
466	↑	↑	↑	

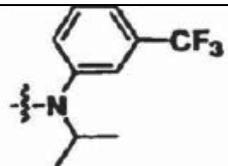
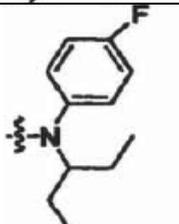
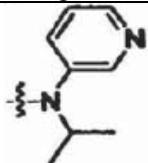
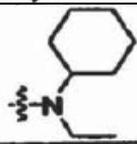
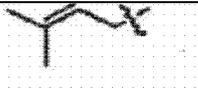
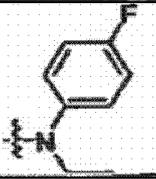
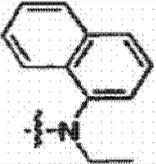
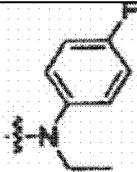
[Tabla 4-39]

Tabla 4 (continuación)				
467	↑	↑	↑	
468	↑	↑	↑	
469	↑	↑	↑	
470	↑	↑	↑	
471	↑	↑	↑	
472	↑	↑	↑	
473	↑	↑	↑	
474	↑	↑	↑	

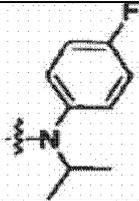
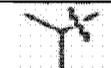
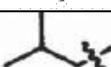
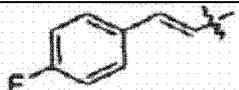
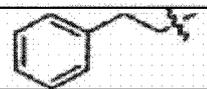
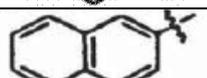
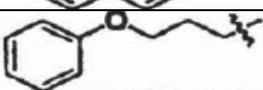
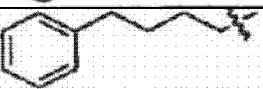
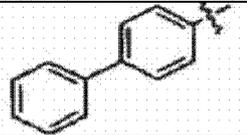
[Tabla 4-40]

Tabla 4 (continuación)				
475	↑	↑	↑	
476	↑	↑	↑	
477	↑	↑	↑	
478	↑	↑	↑	
479	↑	↑	↑	
480	↑	↑	↑	
481	↑	↑	↑	

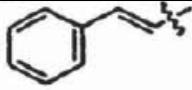
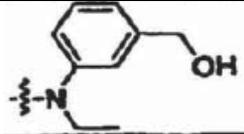
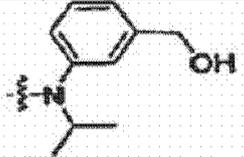
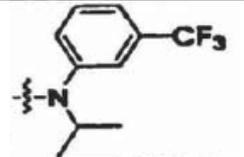
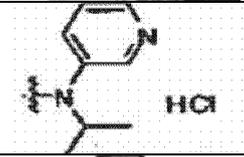
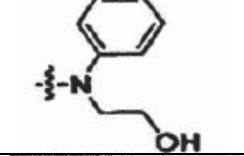
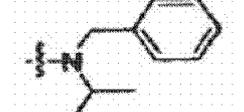
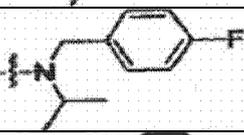
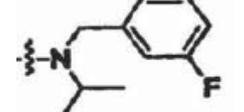
[Tabla 4-41]

Tabla 4 (continuación)				
482	↑	↑	↑	
483	↑	↑	↑	
484	↑	↑	↑	
485	↑	↑	↑	
486	↑		↑	
487	↑		↑	
488	↑	↑	↑	

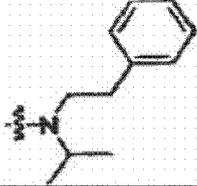
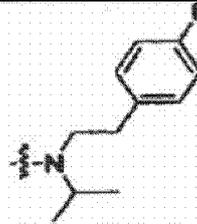
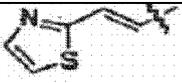
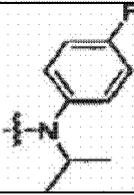
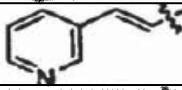
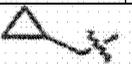
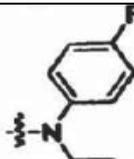
[Tabla 4-42]

Tabla 4 (continuación)				
489	↑	↑	↑	
490	↑		↑	↑
491	↑		↑	↑
492		↑	↑	↑
493		↑	↑	↑
494		↑	↑	↑
495		↑	↑	↑
496		↑	↑	↑
497		↑	↑	↑
498		↑	↑	↑

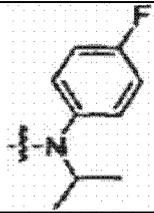
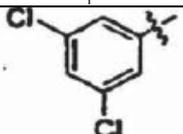
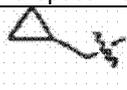
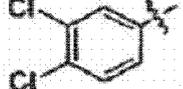
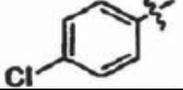
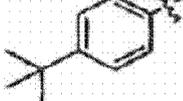
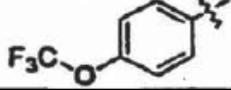
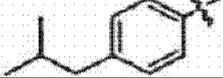
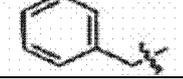
[Tabla 4-43]

Tabla 4 (continuación)				
499		↑	↑	
500	↑	↑	↑	
501	↑	↑	↑	
502	↑	↑	↑	
503	↑	↑	↑	
504	↑	↑	↑	
505	↑	↑	↑	
506	↑	↑	↑	

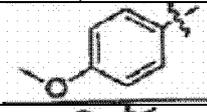
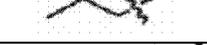
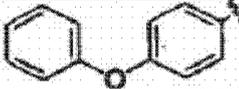
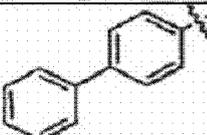
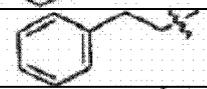
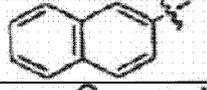
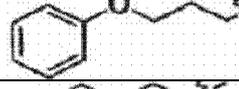
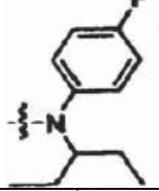
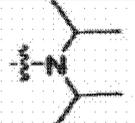
[Tabla 4-44]

Tabla 4 (continuación)				
507	↑	↑	↑	
508	↑	↑	↑	
509		↑	↑	
510		↑	↑	↑
511		↑	↑	↑
512			↑	↑
513	↑		↑	↑
514	↑		↑	

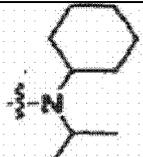
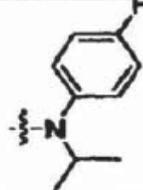
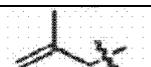
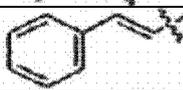
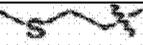
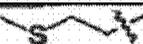
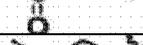
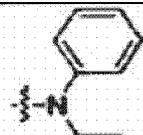
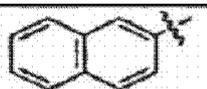
[Tabla 4-45]

Tabla 4 (continuación)				
515	↑	↑	↑	
516	↑	↑ (forma ópticamente activa)	↑	↑
517			↑	↑
518		↑	↑	↑
519		↑	↑	↑
520		↑	↑	↑
521		↑	↑	↑
522		↑	↑	↑
523		↑	↑	↑
524		↑	↑	↑

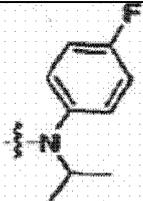
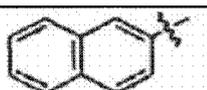
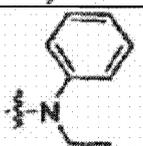
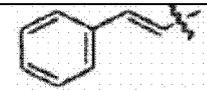
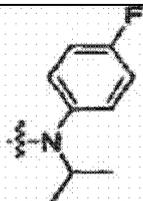
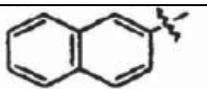
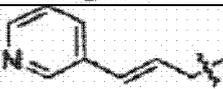
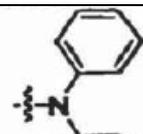
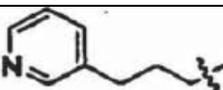
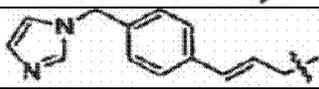
[Tabla 4-46]

Tabla 4 (continuación)				
525		↑	↑	↑
526		↑	↑	↑
527		↑	↑	↑
528		↑	↑	↑
529		↑	↑	↑
530		↑	↑	↑
531		↑	↑	↑
532		↑	↑	
533	↑	↑	↑	

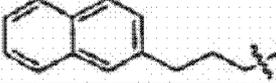
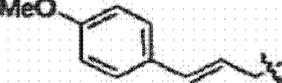
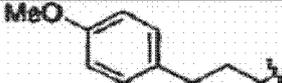
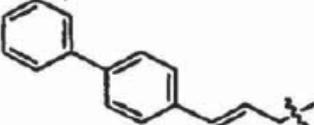
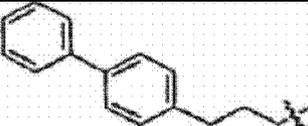
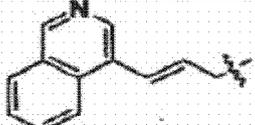
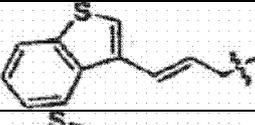
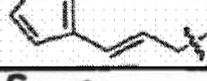
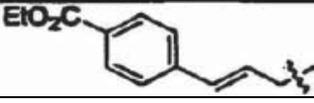
[Tabla 4-47]

Tabla 4 (continuación)				
534	↑	↑	↑	
535		↑	↑	
536		↑	↑	↑
537		↑	↑	↑
538			↑	↑
539	↑		↑	↑
540	↑		↑	↑
541	↑		↑	↑
542	↑		↑	
543		↑	↑	↑

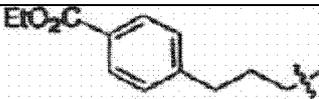
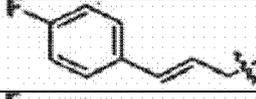
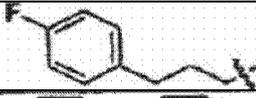
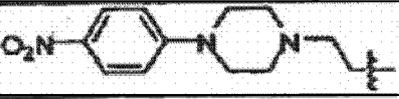
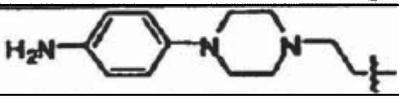
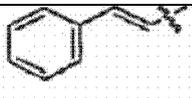
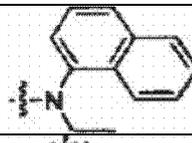
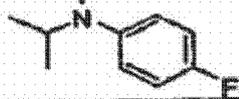
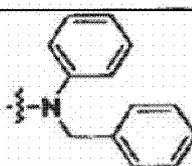
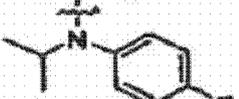
[Tabla 4-48]

Tabla 4 (continuación)				
544		↑	↑	
545		NC- 	↑	
546		↑	↑	↑
547	↑		↑	
548	↑		↑	↑
549			↑	
550	↑		↑	↑
551	↑		↑	↑
552	↑		↑	↑

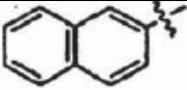
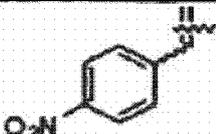
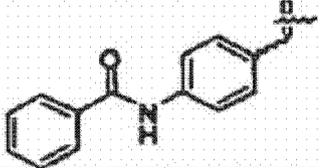
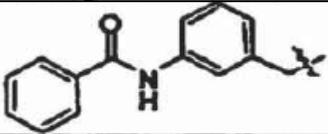
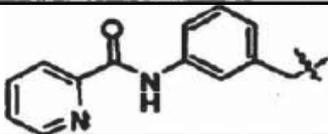
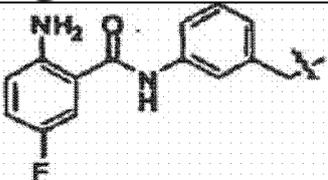
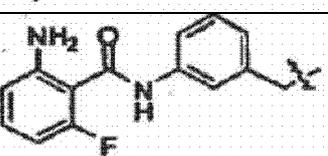
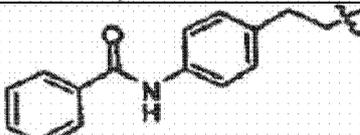
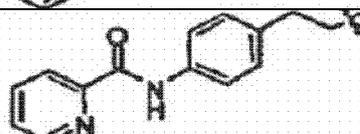
[Tabla 4-49]

Tabla 4 (continuación)				
553	↑		↑	↑
554	↑		↑	↑
555	↑		↑	↑
556	↑		↑	↑
557	↑		↑	↑
558	↑		↑	↑
559	↑		↑	↑
560	↑		↑	↑
561	↑		↑	↑
562	↑		↑	↑

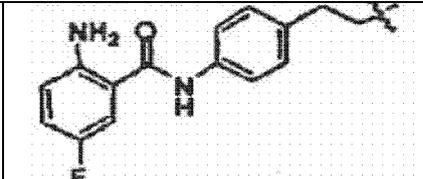
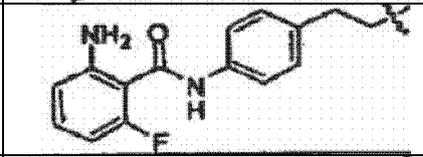
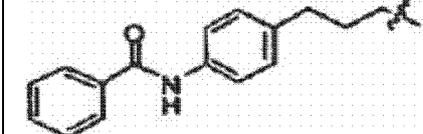
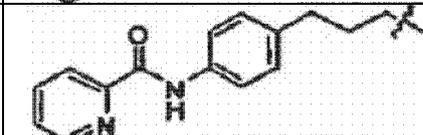
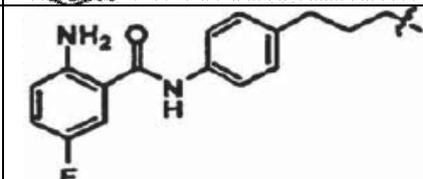
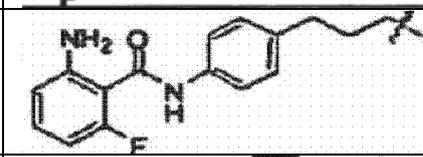
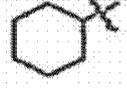
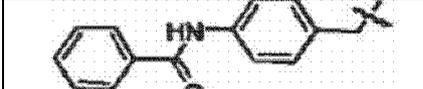
[Tabla 4-50]

Tabla 4 (continuación)				
563	↑		↑	↑
564	↑		↑	↑
565	↑		↑	↑
566	↑		↑	↑
567	↑		↑	↑
568		F, F		
569	↑	Me, Me		
570	↑			
571	↑	↑		
572	↑	↑		
573	↑		↑	

[Tabla 4-51]

Tabla 4 (continuación)				
574				
575	↑			↑
576	↑		↑	↑
577	↑		↑	↑
578	↑		↑	↑
579	↑		↑	↑
580	↑		↑	↑
581	↑		↑	↑

[Tabla 4-52]

Tabla 4 (continuación)				
582	↑		↑	↑
583	↑		↑	↑
584	↑		↑	↑
585	↑		↑	↑
586	↑		↑	↑
587	↑		↑	↑
588			↑	↑

- 5 Se explicó a partir de los siguientes Ejemplos Experimentales 1 a 3 que el compuesto de la presente invención se une selectivamente al receptor AT<sub>2</sub> y/o muestra una acción agonista en el receptor AT<sub>2</sub>.

#### Ejemplo Experimental 1 (afinidad para el receptor AT<sub>1</sub>)

- 10 Utilizando una fracción de membrana de receptor disponible comercialmente (Perkin Elmer, N ° Cat. 6110533) obtenida a partir de células CHO que expresan el receptor AT<sub>1</sub> recombinante humano, se realizó un ensayo de unión al receptor . <sup>125</sup>I-[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] -Ang II (2,4 kBq, concentración final 0,3 nmol/l) y varias concentraciones del compuesto de la presente invención se añadieron un una solución de 50 mmol/l Tris -HCl (pH 7,4), 125 mmol/l NaCl, 6,5 mmol/l MgCl<sub>2</sub> y 1 mmol/l EDTA que contenía la fracción de membrana del receptor, y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos <sup>125</sup>I-[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] -Ang II unido o libre se separó con un filtro de fibra de vidrio (Millipore, MultiScreen FB Plate), y se determinó la radiactividad de <sup>125</sup>I-[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] -Ang II unido al receptor. El valor IC<sub>50</sub> que muestra la concentración del compuesto de la presente invención necesario para inhibir la unión de <sup>125</sup>I-[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] -Ang II al receptor en un 50 % se calculó a partir de la curva de concentración - respuesta. Por otro lado, el valor Kd de <sup>125</sup>I-[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] -Ang II para el receptor AT<sub>1</sub> en ausencia del compuesto de la presente invención se determinó por análisis de Scatchard. Utilizando el valor IC<sub>50</sub> obtenido a partir de la curva de concentración - respuesta y el valor Kd de <sup>125</sup>I-[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] -Ang II, el valor Ki del compuesto de la presente invención se calculó y se utilizó como un índice de afinidad para el receptor de AT<sub>1</sub>

#### 20 Ejemplo Experimental 2 (afinidad para el receptor AT<sub>2</sub>)

Utilizando una fracción de membrana de receptor disponible comercialmente (Perkin Elmer, N ° Cat. 6110536) obtenida a partir de células HeLa que expresan el receptor AT<sub>2</sub> recombinante humano, se realizó un ensayo de unión al receptor. <sup>125</sup>I-[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] -Ang II (0,8 kBq, concentración final 0,1 nmol/l) y varias concentraciones del compuesto de la presente invención se añadieron un una solución de 50 mmol/l Tris -HCl (pH 7,4), 125 mmol/l NaCl,

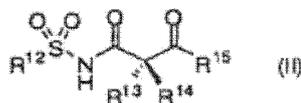
- 5 6,5 mmol/l MgCl<sub>2</sub> y 1 mmol/l EDTA que contenía la fracción de membrana del receptor, y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 90 minutos. <sup>125</sup>I-[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] -Ang II unido o libre se separó con un filtro de fibra de vidrio (Millipore, MultiScreen FB Plate), y se determinó la radiactividad de <sup>125</sup>I-[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] -Ang II unido al receptor. El valor IC<sub>50</sub> que muestra la concentración del compuesto de la presente invención necesario para inhibir la unión de <sup>125</sup>I-[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] -Ang II al receptor en un 50 % se calculó a partir de la curva de concentración - respuesta. Por otro lado, el valor Kd de <sup>125</sup>I-[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] -Ang II para el receptor AT<sub>2</sub> en ausencia del compuesto de la presente invención se determinó por análisis de Scatchard. Utilizando el valor IC<sub>50</sub> obtenido a partir de la curva de concentración - respuesta y el valor Kd de <sup>125</sup>I-[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] -Ang II, el valor Ki del compuesto de la presente invención se calculó y se utilizó como un índice de afinidad para el receptor de AT<sub>2</sub>
- 10 Ejemplo Experimental 3 (acción agonista en el receptor AT<sub>2</sub>)
- 15 De acuerdo al procedimiento de Stroth et al (Mal. Brain Res. 78 (2000), 175-180), se examinó la acción agonista en el receptor AT<sub>2</sub> del compuesto de la presente invención. Para ser específicos, las células PC12W (feocromocitoma adrenal de rata) cultivadas en un medio de crecimiento fueron posteriormente cultivadas en un medio bajo en suero, y finalmente privadas de suero durante 3 horas. Después, el NGF (concentración final 3 - 30 ng/ml) y varias concentraciones del compuesto de la presente invención se añadieron, y se incubaron a 37 ° CO<sub>2</sub> al 5% durante 10 minutos. A partir de entonces, las células se lisaron en hielo durante 30 minutos, y la cantidad de ERK fosforilada en solución de lisis de células fue detectada por un anticuerpo de reconocimiento de Phosphop44/42 MAPK. Utilizando el efecto decreciente sobre ERK fosforilada como índice, se examinó la acción agonista en los receptores AT<sub>2</sub> del compuesto de la presente invención.
- 20 La afinidad (valor Ki) del compuestos de la presente invención para el receptor AT<sub>2</sub> según lo determinado por el procedimiento mencionado más arriba se muestra a continuación. Todos los compuestos mostraron una acción agonista en el receptor AT<sub>2</sub> y la afinidad para el receptor AT<sub>1</sub> de Ki>500 nmol/l.

[Tabla 5]

Ejemplo No.	Afinidad para el receptor AT <sub>2</sub> (Ki, nmol/l)	Ejemplo No.	Afinidad para el receptor AT <sub>2</sub> (Ki, nmol/l)
22	8,0	441	11
87	23	475	13
92	2,3	481	9,0
99	0,9	491	9,2
100	1,6	493	5,2
101	16	495	8,4
103	3,2	498	12
104	3,3	518	6,1
105	5,4	529	10
106	1,6	530	13
107	1,6		
108	9,7		
147	34		
322	6,4		
371	12		

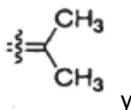
## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de sulfonil malonamida representado por la siguiente fórmula (II)

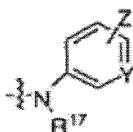


donde  $R^2$  es 2-naftilo, trans- $\beta$ -estirilo, fenetilo, 3-fenoxipropilo o 4-fenilbutilo;

- 5 uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es un átomo de hidrógeno, y el otro es isopropilo, isobutilo, neopentilo, alilo,  $-\text{CH}_2-\text{R}^{16}$  donde  $R^{16}$  es cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$  opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o  $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$  (donde  $R^5$  y  $R^6$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o  $R^5$  y  $R^6$  opcionalmente forman amino cíclico opcionalmente sustituido junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo),
- 10  $-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{16'}$  (donde  $R^{16'}$  es ciano o Alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ ), o  $-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}^2$  (donde  $n$  es un número entero de 1 a 3, y  $\text{Ar}^2$  es fenilo sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido), o  $R^{13}$  y  $R^{14}$  opcionalmente forman, junto con un átomo de carbono unido al mismo, la siguiente fórmula



$R^{15}$  es di(alquil  $\text{C}_{1-6}$ )amino o la siguiente fórmula

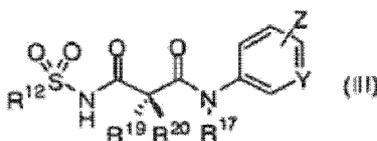


- 15 donde  $Z$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o trifluorometilo,  $Y$  es un átomo de nitrógeno o  $\text{CH}$ ,  $R^{17}$  es etilo, isopropilo o 3-pentilo, siempre que cuando  $Y$  es un átomo de nitrógeno, después  $Z$  es un átomo de hidrógeno, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo.
- 20 2. El derivado de sulfonil malonamida de la reivindicación 1, donde  $\text{Ar}^2$  para  $R^{13}$  o  $R^{14}$  es fenilo sustituido representado por la siguiente fórmula



- 25 donde  $X$  es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, nitro, amino (excluyendo la sustitución en la posición orto),  $-\text{NHCOAr}^3$ ,  $-\text{NHCOOAr}^3$ ,  $-\text{NHCONHAr}^3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Ar}^3$ ,  $-\text{OAr}^3$  (donde  $\text{Ar}^3$  es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido),  $-\text{NHCOR}^{18}$  (donde  $R^{18}$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$  opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido), alcocarbonilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido, di(alquil  $\text{C}_{1-6}$ )amino, alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo.

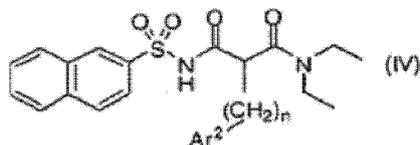
3. El derivado de sulfonil malonamida de la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula (III)



- 30 donde  $R^{12}$ ,  $R^{17}$ ,  $Y$  y  $Z$  son como se define en la reivindicación 1, uno de  $R^{19}$  y  $R^{20}$  es un átomo de hidrógeno, y el otro es isopropilo, isobutilo, neopentilo, alilo, ciclopropilmetilo o  $-\text{CH}_2-\text{Ar}^2$ , donde  $\text{Ar}^2$  es como se define en la

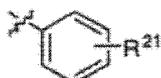
reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo.

4. El derivado de sulfonil malonamida de la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula (IV)

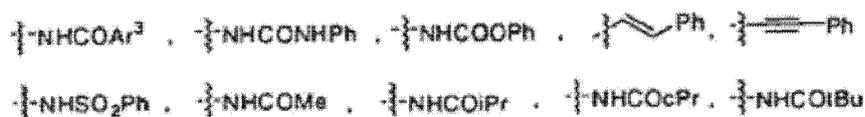


5 donde n es un número entero de 1 a 3, Ar<sup>2</sup> es como se define en la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo.

5. El derivado de sulfonil malonamida de la reivindicación 4, donde Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido representado por la siguiente fórmula

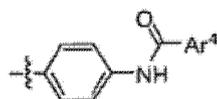


10 donde R<sup>21</sup> es un átomo de flúor, un átomo de cloro, nitro, ciano, amino (excluyendo la sustitución en la posición orto), dimetilamino, metoxi, trifluorometoxi, metoxicarbonilo, fenilo, 2-piridilo, 1-imidazolilo, 2-isoindolinilo, 1-oxo-2-isoindolinilo o la siguiente fórmula

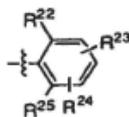


donde Ar<sup>3</sup> es como se define en la reivindicación 2, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo.

15 6. El derivado de sulfonil malonamida de la reivindicación 4, donde Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido representado por la siguiente fórmula



donde Ar<sup>4</sup> es 2-tienilo, 2-furilo, 4-piridilo, 3-piridilo, 2-piridilo o la siguiente fórmula



20 donde R<sup>22</sup> y R<sup>25</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, amino, un átomo de flúor, hidroxilo, metoxi, metilo o un átomo de cloro, R<sup>23</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y R<sup>24</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, amino, metoxi o ciano, y n es 1, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo.

7. El derivado de sulfonil malonamida de la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado de:

- N,N-dietil-2-[4-[(2, 6-difluorobenzoil)amino]bencil]-N'-(2-naftilsulfoil)malonamida,
- 25 (2S)-2-[4-(benzoilamino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,
- (2S)-N,N-dietil-2-[4-[(2-fluorobenzoil)amino]bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,
- (2S)-N,N-dietil-2-[4-[(3-fluorobenzoil)amino]bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,
- (2S)-N,N-dietil-2-[4-[(2, 4-difluorobenzoil)amino]bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,
- (2S)-N,N-dietil-2-[4-[(4-metilbenzoil)amino]bencil]-N'-(2-naftilsulfonyl)malonamida,

- (2S)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-{4-((2-tionil)amino)bencil}malonamida,  
 (2S)-N,N-dietil-2-{4-[(2-furoil)amino)bencil]-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-2-{4-[(2-amino-5-fluorobenzoil)amino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-2-{4-[(2-amino-6-fluorobenzoil)amino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 5 (2S)-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)-2-{4-((2-piridilcarbonil)amino)bencil}malonamida,  
 (2S)-2-{4-[(2-amino-4-clorobenzoil)amino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-2-{4-[(2-aminobenzoil)amino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-2-{4-[(2-amino-5-clorobenzoil)amino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-2-{4-[(2-amino-4, 5-difluorobenzoil)amino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 10 (2S)-2-{4-[(2-amino-4-fluorobenzoil)amino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S)-2-{4-[(2-amino-5-metilbenzoil)amino)bencil]-N,N-dietil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 2-(4-fluorobencil)-N-isopropil-N-(3-piridil)-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida,  
 2-alil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida,  
 N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-((E)-estirilsulfonil)malonamida,  
 15 N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-fenetilsulfonilmalonamida,  
 N-(4-fluorofenil)-2-isobutil-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 (2S o 2R)-2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-((E)-2-estirilsulfonil)malonamida,  
 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-fenetilsulfonilmalonamida, o  
 2-ciclopropilmetil-N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-N'-(2-naftilsulfonil)malonamida,  
 20 o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo.
8. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de sulfonil malonamida de uno cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo, como principio activo.
9. El derivado de sulfonil malonamida de uno cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo para su uso como agonista del receptor AT<sub>2</sub>.
- 25 10. El derivado de sulfonil malonamida de la reivindicación 7, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo para su uso como agonista del receptor AT<sub>2</sub>.
11. El derivado de sulfonil malonamida de la reivindicación 10, donde el agonista del receptor AT<sub>2</sub> es selectivo del receptor AT<sub>2</sub>.
- 30 12. El derivado de sulfonil malonamida de uno cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal aceptable para uso farmacológico del mismo para su uso en el tratamiento y profilaxis de un trastorno que involucra el sistema renina-angiotensina-aldosterona.
13. El derivado de sulfonil malonamida de la reivindicación 12, donde el trastorno que involucra el sistema renina-angiotensina-aldosterona se selecciona de accidente cerebrovascular, enfermedad renal, enfermedad cardíaca, hipertensión, diabetes, complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico y la hiperlipidemia.