

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 294**

51 Int. Cl.:

C07C 307/02	(2006.01)	C07D 317/66	(2006.01)
C07C 309/11	(2006.01)	C07D 333/38	(2006.01)
C07C 309/15	(2006.01)	A61K 31/185	(2006.01)
C07C 317/44	(2006.01)	A61P 3/06	(2006.01)
C07C 323/62	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)
C07D 213/75	(2006.01)		
C07D 235/30	(2006.01)		
C07D 261/08	(2006.01)		
C07D 263/56	(2006.01)		
C07D 307/68	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2008 E 08729528 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.05.2014 EP 2129654**

54 Título: **Antagonistas del receptor de glucagón**

30 Prioridad:

09.02.2007 US 889183 P
20.11.2007 US 989287 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.09.2014

73 Titular/es:

METABASIS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
11119 N. Torrey Pines Road, Suite 200
La Jolla, CA 92037, US

72 Inventor/es:

GOMEZ-GALENO, JORGE E.;
REDDY, RAJA K.;
VAN POELJE, PAUL D.;
LEMUS, ROBERT HUERTA;
NGUYEN, THANH HUU;
GROTE, MATTHEW P.;
DANG, QUN;
HECKER, SCOTT J.;
MALI, VENKAT REDDY;
CHEN, MINGWEI;
SUN, ZHILI;
BOYER, SERGE HENRI;
LI, HAIQING y
CRAIGO, WILLIAM

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 494 294 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

Antagonistas del receptor de glucagón

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a antagonistas novedosos del receptor de glucagón.

10 **Breve resumen de la invención**

10 La presente invención se refiere a compuestos específicos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables o co-cristales de los mismos, que tienen actividad antagonista o agonista inversa del receptor de glucagón. La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y el uso de los compuestos o composiciones en un método para tratar, evitar, retrasar el momento de aparición o reducir el riesgo de desarrollo o progreso de enfermedades o estados específicos, incluyendo diabetes tipo I y II, resistencia a insulina e hiperglucemia. También se dan a conocer métodos de obtención o fabricación de compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables o co-cristales de los mismos. La invención se refiere además al uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento.

20 **Descripción detallada de la invención**DEFINICIONES

Tal como se usan en el presente documento, los siguientes términos se definen con los siguientes significados:

- 25 “Acilo” se refiere a $-C(O)R^s$ donde R^s es alquilo, heterocicloalquilo o arilo.
- “Acilalquilo” se refiere a un alquil- $C(O)$ -alk-, en el que “alk” es alquileo.
- 30 “Acilamino-” se refiere a un $R^wC(O)-NR^w-$, en el que cada R^w es independientemente -H, alquilo, arilo, aralquilo y heterocicloalquilo.
- “Aciloxi-” se refiere al grupo éster $-O-C(O)R^t$, donde R^t es H, alquilo, alquileo, alquinilo, arilo, aralquilo o heterocicloalquilo.
- 35 “Alcanoílo” se refiere al grupo alquil- $C(O)$ -.
- “Alquileo” se refiere a grupos insaturados que tienen de 2 a 12 átomos y contienen al menos un doble enlace carbono-carbono e incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Los grupos alquileo adecuados incluyen alilo. “1-Alquileo” se refiere a grupos alquileo donde el doble enlace está entre los átomos de carbono primero y segundo. Si el grupo 1-alquileo se une a otro grupo, se une en el primer carbono.
- 40 “Alquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada en el que todos los enlaces carbono-carbono son enlaces carbono-carbono sencillos. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. Los grupos alquilo son C_1-C_{12} .
- 45 “Alquilaminoalquil-” se refiere al grupo alquil- NR^u -alk- en el que cada “alk” es un alquileo seleccionado independientemente, y R^u es H o alquilo inferior.
- 50 “Alquilaminoalquilcarboxi-” se refiere al grupo alquil- NR^u -alk- $C(O)$ -O- donde “alk” es un grupo alquileo, y R^u es un H o alquilo inferior.
- “Alquilaminoaril-” se refiere al grupo alquil- NR^v -aril- en el que “arilo” es un grupo multivalente y R^v es -H, alquilo, aralquilo o heterocicloalquilo.
- 55 “Alquilaril-” o “alcaril-” se refiere a un grupo arilo sustituido con un grupo alquilo.
- “Alcoxi-” o “alquiloxi-” se refiere al grupo alquil-O-.
- 60 “Alcoxialquil-” o “alquiloalquil-” se refiere al grupo alquil-O-alk- en el que “alk” es un grupo alquileo.
- “Alcoxiaril-” o “alquiloxiaril-” se refiere a un grupo arilo sustituido con un grupo alquilo (alquil-O-aril-).
- 65 “Alcoxycarboniloxi-” se refiere a alquil-O- $C(O)$ -O-.

- 5 “Alquilenos” se refiere a un grupo alifático saturado, de cadena lineal o cadena ramificada, divalente. En un aspecto, el grupo alquilenos contiene hasta e incluyendo 10 átomos. En otro aspecto, la cadena de alquilenos contiene hasta e incluyendo 6 átomos. En un aspecto adicional, el grupo alquilenos contiene hasta e incluyendo 4 átomos. El grupo alquilenos puede ser de cadena o bien lineal o bien ramificada.
- 5 “Alquiltio-” se refiere al grupo alquil-S-.
- “Alquiltioalquil-” se refiere al grupo alquil-S-alk- en el que “alk” es un grupo alquilenos.
- 10 “Alquiltiocarbonilo-” se refiere a alquil-S-C(O)-O-.
- 15 “Alquinilo” se refiere a grupos insaturados que tienen de 2 a 12 átomos y contienen al menos un triple enlace carbono-carbono e incluyen grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Los grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo. “1-Alquinilo” se refiere a grupos alquinilo donde el triple enlace está entre los átomos de carbono primero y segundo. Si el grupo 1-alquinilo se une a otro grupo, por ejemplo, es un sustituyente de W unido al fosfonato cíclico, se une en el primer carbono.
- 20 “Amido” se refiere a un grupo en el que un NR^w o NR_2^w se une a través del átomo de nitrógeno a un grupo acilo como en $\text{NR}_2^w\text{-C(O)-R}^w$, o donde un NR^w está junto a un grupo acilo como en $\text{-NR}^w\text{-C(O)R}^w$, en el que cada R^w incluye independientemente -H, alquilo, arilo, aralquilo y heterocicloalquilo y cada R^w incluye independientemente alquilo, arilo, aralquilo y heterocicloalquilo.
- 25 “Amino” se refiere a $\text{-NR}^x\text{R}^x$ en el que cada R^x se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo y heterocicloalquilo, todos excepto H están opcionalmente sustituidos, o en el que ambos R^x forman juntos un sistema de anillos cíclico.
- “Aminoalquilo” se refiere al grupo $\text{NR}_2^t\text{-alk-}$ en el que “alk” es un grupo alquilenos y R^t se selecciona de -H, alquilo, arilo, aralquilo y heterocicloalquilo.
- 30 “Aminocarboxamidoalquilo” se refiere al grupo $\text{NR}_2^y\text{-C(O)-N(R}^y\text{)-alk-}$ en el que cada R^y es independientemente un grupo alquilo o H y “alk” es un grupo alquilenos.
- 35 “Animal” incluye aves y mamíferos, en una realización un mamífero, incluyendo un perro, gato, vaca, caballo, cabra, oveja, cerdo o ser humano. En una realización, el animal es un ser humano. En otra realización, el animal es un macho. En otra realización, el animal es una hembra.
- “Aralquilo” se refiere a un grupo alquilenos sustituido con un grupo arilo. Los grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, y similares, y pueden estar opcionalmente sustituidos.
- 40 “Aralquiloalquil-” se refiere al grupo aril-alk-O-alk- en el que “alk” es un grupo alquilenos.
- “Aroilo” o “arilceto” o “aracetil-” se refiere al grupo aril-C(O)-.
- 45 “Arilo” se refiere a grupos aromáticos que tienen 5-17 átomos de anillo y al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugados e incluye arilo carbocíclico, arilo heterocíclico (heteroarilo), arilo monocíclico (por ejemplo, fenilo), arilo bicíclico (por ejemplo, naftilo) y grupos biarilo (por ejemplo, bifenilo), pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos. “Monoarilo carbocíclico” se refiere a un grupo arilo que es tanto carbocíclico como monocíclico (por ejemplo, fenilo). “Monoarilo heterocíclico” o “heteroarilo monocíclico” se refiere a un grupo arilo que es tanto heterocíclico como monocíclico (por ejemplo, piridilo). “Arilo bicíclico carbocíclico” se refiere a un grupo arilo que es tanto carbocíclico como bicíclico (por ejemplo, naftilo). “Arilo bicíclico heterocíclico” o “heteroarilo bicíclico” se refiere a un grupo arilo que es tanto heterocíclico como bicíclico (por ejemplo, benzofuranilo).
- 50 “Arlamino” se refiere al grupo aril-NH-.
- 55 “Arlalacetilo” o “aralacetilo” se refiere a aril-alk-C(O)- en el que “alk” es alquilenos.
- “Aralquilamino” se refiere al grupo -N-alk-arilo en el que “alk” es alquilenos.
- 60 “Arileno” se refiere a sistemas de anillos aromáticos multivalentes que tienen 5-14 átomos y al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugados e incluye arileno carbocíclico, arileno heterocíclico y grupos biarileno, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos.
- 65 “Arlaminoalquil-” se refiere al grupo aril-N(R^w)-alk- en el que “alk” es un grupo alquilenos y R^w es -H, alquilo, arilo, aralquilo o heterocicloalquilo.
- “Arlóxilo” se refiere a aril-O-.

- “Ariloxialquil-” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo ariloxilo.
- 5 “Ariloxicarbonilo” se refiere al grupo aril-O-C(O)-.
- “Ariloxicarboniloxi-” se refiere a aril-O-C(O)-O-.
- 10 “Aterosclerosis” se refiere a un estado caracterizado por depósitos de lípidos distribuidos irregularmente en la íntima de arterias de tamaño grande y medio en el que tales depósitos provocan fibrosis y calcificación. La aterosclerosis eleva el riesgo de angina de pecho, accidente cerebrovascular, ataque cardíaco u otros estados cardíacos o cardiovasculares.
- “Benzoxilo” o “bencil-oxilo” se refiere al grupo bencil-O-.
- 15 “Biarilo” representa un grupo arilo sustituido con un segundo grupo arilo, por ejemplo, bifenilo, estando cada arilo además opcionalmente sustituido.
- “Arilo bicíclico” se refiere a un sistema de anillos bicíclico compuesto de dos anillos condensados. Los arilos bicíclicos contienen desde 8 hasta 17 átomos de anillo. Los anillos de arilo bicíclico preferidos incluyen sistemas de anillos en los que un anillo es arilo y el otro anillo es arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los anillos de arilo bicíclico comprenden anillos de 5, 6 ó 7 miembros condensados a anillos de 5, 6 ó 7 miembros.
- 20 “Unión” significa la asociación específica del compuesto de interés con la diana de interés, por ejemplo, un receptor.
- 25 “Perfluoroalquilo C₂₋₆” se refiere a un grupo alquilo de 2 a 6 carbonos donde todos los átomos de carbono están exhaustivamente sustituidos con flúor. Los ejemplos no limitativos incluyen trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo y similares.
- 30 “Cicloalqueno C₄₋₈” se refiere a un grupo carbocíclico no aromático que tiene de 4 a 8 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace.
- “Cicloalquilo C₃₋₈” se refiere a -O-cicloalquilo C₃₋₈ donde cicloalquilo C₃₋₈ es un grupo carbocíclico alifático que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.
- 35 “Cicloalquiltio C₃₋₈” se refiere a -S-cicloalquilo C₃₋₈ donde cicloalquilo C₃₋₈ es un grupo carbocíclico alifático de 3 a 8 que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.
- 40 “-Carboxilamido” o “carboxamido” se refieren a NR^w₂-C(O)-R^w, en el que cada R^w y R^w incluyen -H, alquilo, arilo, aralquilo y heterocicloalquilo.
- 40 “Carboxamidoalquilarilo” se refiere a NR^w₂-C(O)-alk-aril-, donde R^w incluye H, alquilo, arilo, aralquilo y heterocicloalquilo.
- 45 “Carboxamidoarilo” se refiere a NR^w-C(O)-aril- en el que “alk” es alqueno y R^w incluye H, alquilo, arilo, aralquilo y heterocicloalquilo.
- 50 Grupos “arilo carbocíclicos” son grupos que tienen 6-14 átomos de anillo en los que los átomos de anillo en el anillo aromático son átomos de carbono. Los grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos arilo carbocíclicos monocíclicos y compuestos policíclicos o condensados tales como grupos naftilo opcionalmente sustituidos.
- 50 “Ésteres carboxílicos” se refiere a -C(O)OR^z donde R^z es alquilo, arilo, aralquilo, alquilo cíclico o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido.
- 55 “Carboxilo” se refiere a -C(O)OH.
- “Ciano” se refiere a -C≡N.
- 60 “Alquilo cíclico” o “cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo que son cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono, y, en un aspecto, son de 3 a 6 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos cíclicos condensados, cíclicos en puente y espirocíclicos. Los ejemplos de grupos alquilo cíclicos incluyen pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalina, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, espiro[2.5]octano, espiro[3.5]nonano, adamantilo y similares. Tales grupos pueden estar sustituidos.
- 65 “Cicloalquenilalquil-” se refiere al grupo cicloalquenil-alquil-.

“Cicloalquilalquil-” se refiere al grupo cicloalquil-alquil-.

“Cicloalquilaril-” o “cicloalcaril-” se refiere al grupo cicloalquil-aril-.

5 “Cicloalquiloxi-” se refiere al grupo cicloalquil-O-.

“Cicloalquilalcoxi-” se refiere al grupo cicloalquil-alquil-O-.

10 “Cicloalquilalcoxiaril-” se refiere al grupo cicloalquil-alquil-O-arilo.

“Co-cristal” tal como se usan en el presente documento significa un material cristalino compuesto de dos o más sólidos únicos a temperatura ambiente que están unidos en H.

15 “Cardiopatía coronaria” o “enfermedad coronaria” se refiere a un desequilibrio entre las necesidades funcionales miocárdicas y la capacidad de los vasos coronarios para suministrar un flujo sanguíneo suficiente. Es una forma de isquemia miocárdica (suministro de sangre insuficiente al músculo cardíaco) producida por una disminución de la capacidad de los vasos coronarios.

20 “Diabetes” se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos que comparten en común intolerancia a la glucosa. Se refiere a trastornos en los que se reduce la utilización de hidratos de carbono y se potencia la de lípidos y proteínas; y pueden estar caracterizados por hiperglucemia, glucosuria, cetoacidosis, neuropatía o nefropatía, aumento de la producción de glucosa hepática, resistencia a insulina en diversos tejidos, secreción insuficiente de insulina y secreción potenciada o escasamente controlada de glucagón a partir del páncreas.

25 El término “opcionalmente sustituido” puede usarse de manera intercambiable con el término “sustituido o no sustituido” a lo largo de esta solicitud.

En el desarrollo de la diabetes están implicados varios procesos patógenos. Éstos oscilan desde la destrucción autoinmunitaria de las células beta del páncreas con consiguiente deficiencia de insulina hasta anomalías que dan como resultado la resistencia a la acción de la insulina. La base de las anomalías en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas en la diabetes es la acción deficiente de la insulina sobre los tejidos diana. La acción deficiente de la insulina resulta de la secreción inadecuada de insulina y/o las respuestas tisulares disminuidas a la insulina en uno o más puntos en las complejas rutas de acción hormonal. El deterioro de la secreción de insulina y los defectos en la acción de la insulina coexisten frecuentemente en el mismo paciente.

35 Los síntomas de hiperglucemia marcada incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, en ocasiones con polifagia y visión borrosa. La inmensa mayoría de los casos de diabetes se incluyen en dos amplias categorías etiopatogénicas. En una categoría, la diabetes tipo 1, la causa es una deficiencia absoluta de secreción de insulina. Los individuos con aumento del riesgo de desarrollar este tipo de diabetes a menudo pueden identificarse mediante evidencia serológica de que se produce un proceso patológico autoinmunitario en los islotes pancreáticos y mediante marcadores genéticos. En la otra categoría mucho más prevalente, la diabetes tipo 2, la causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una respuesta secretora de insulina compensatoria inadecuada. En esta última categoría, puede estar presente un grado de hiperglucemia suficiente para producir cambios patológicos y funcionales en diversos tejidos diana, pero sin síntomas clínicos, durante un largo periodo de tiempo antes de que se detecte la diabetes. Durante este periodo asintomático, es posible demostrar una anomalía en el metabolismo de hidratos de carbono mediante la medición de la glucosa plasmática en estado de ayunas o tras una exposición con una carga de glucosa oral.

Los criterios para el diagnóstico de la diabetes incluyen:

50 1. Síntomas de diabetes más concentración de glucosa plasmática casual de 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Casual se define como en cualquier momento del día sin tener en cuenta el tiempo desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso no explicada; o

55 2. GPA (glucosa plasmática en ayunas) de 126 mg/dl (7,0 mmol/l). En ayunas se define como sin ingestión calórica durante al menos 8 h; o

60 3. glucosa poscarga de 2 h de 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante una PTGO (prueba de tolerancia a la glucosa oral). La prueba debe realizarse tal como describe la OMS, usando una carga de glucosa que contiene el equivalente de 75 g de glucosa anhidra disueltos en agua.

La clasificación etiológica de la diabetes mellitus, como realizaciones, es tal como sigue:

65 I. Diabetes tipo 1 (destrucción de células β , que conduce habitualmente a deficiencia de insulina absoluta)

A. Mediada por el sistema inmunitario

B. Idiopática

5 II. Diabetes tipo 2 (puede oscilar entre resistencia predominantemente a insulina con deficiencia de insulina relativa y un defecto predominantemente secretor con resistencia a insulina)

III. Otros tipos específicos

10 A. Defectos genéticos de la función de las células β

1. Cromosoma 12, HNF-1 α (MODY3)

2. Cromosoma 7, glucocinasa (MODY2)

15 3. Cromosoma 20, HNF-4 α (MODY1)

4. Cromosoma 13, factor promotor de insulina-1 (IPF-1; MODY4)

20 5. Cromosoma 17, HNF-1 β (MODY5)

6. Cromosoma 2, *NeuroD1* (MODY6)

7. ADN mitocondrial

25 8. Otros

B. Defectos genéticos en la acción de la insulina

30 1. Resistencia a insulina tipo A

2. Leprechaunismo

3. Síndrome de Rabson-Mendenhall

35 4. Diabetes lipoatrófica

5. Otros

40 C. Enfermedades del páncreas exocrino

1. Pancreatitis

2. Traumatismo/pancreatectomía

45 3. Neoplasia

4. Fibrosis quística

50 5. Hemocromatosis

6. Pancreatopatía fibrocalculosa

7. Otras

55 D. Endocrinopatías

1. Acromegalia

60 2. Síndrome de Cushing

3. Glucagonoma

4. Feocromocitoma

65 5. Hipertiroidismo

- 6. Somatostatina
- 7. Aldosterona
- 5 8. Otras
- E. Inducida por fármacos o productos químicos
- 10 1. Vacor
- 2. Pentamidina
- 3. Ácido nicotínico
- 15 4. Glucocorticoides
- 5. Hormona tiroidea
- 20 6. Diazóxido
- 7. Agonistas β -adrenérgicos
- 8. Tiazidas
- 25 9. Dilantina
- 10. Interferón α
- 11. Otros
- 30 F. Infecciones
- 1. Rubéola congénita
- 35 2. Citomegalovirus
- 3. Otras
- G. Formas no comunes de diabetes mediada por el sistema inmunitario
- 40 1. Síndrome del "hombre rígido"
- 2. Anticuerpos anti-receptor de insulina
- 45 3. Otras
- H. Otros síndromes genéticos asociados en ocasiones con la diabetes
- 50 1. Síndrome de Down
- 2. Síndrome de Klinefelter
- 3. Síndrome de Turner
- 55 4. Síndrome de Wolfram
- 5. Ataxia de Friedreich
- 60 6. Corea de Huntington
- 7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
- 8. Distrofia miotónica
- 65 9. Porfiria

10. Síndrome de Prader-Willi

11. Otros

5 IV. Diabetes mellitus gestacional (DMG)

“Gasto de energía” significa tasa metabólica basal o e reposo tal como se define por Schoeller *et al.*, J Appl Physiol.; 53(4):955-9 (1982). Los aumentos en la tasa metabólica en reposo también pueden medirse usando los aumentos en el consumo de O₂ y/o el flujo de salida de CO₂ y/o los aumentos en la temperatura de los órganos y el cuerpo.

10 “Biodisponibilidad oral potenciada” se refiere a un aumento de al menos el 50% de la absorción de la dosis del fármaco original, a menos que se especifique otra cosa. En un aspecto adicional, el aumento en la biodisponibilidad oral del profármaco (en comparación con la del fármaco original) es al menos del 100% (al menos el doble de la absorción). La medición de la biodisponibilidad oral habitualmente se refiere a las mediciones del profármaco, fármaco o metabolito de fármaco en sangre, plasma, tejidos u orina tras la administración oral en comparación con las mediciones tras la administración sistémica del compuesto administrado por vía oral.

“Potenciar” se refiere a aumentar o mejorar una propiedad específica.

20 “Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más halo/halógenos.

“Haloarilo” se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más halo/halógenos.

25 “Halógeno” o “halo” se refiere a -F, -Cl, -Br y -I.

“Heteroalíclico” se refiere a un compuesto o grupo alicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre, fósforo y oxígeno.

30 “Heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquileo sustituido con un grupo heteroarilo.

“Heteroarileno” se refiere a un anillo heterocíclico aromático, divalente, que contiene 5-14 átomos de anillo en el que de 1 a 4 heteroátomos en el anillo aromático son átomos de anillo y siendo el resto de los átomos de anillo, átomos de carbono.

35 Alternativa: “Heteroarileno” se refiere a un grupo heteroarilo o arilo heterocíclico divalente.

40 “Heterocíclico” o “heterociclilo” se refiere a grupos cíclicos de 3 a 10 átomos o grupos cíclicos de 3 a 6 átomos. Estos grupos contienen al menos un heteroátomo, y en algunos aspectos contienen de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heterocíclicos pueden unirse a través de un átomo de nitrógeno o carbono en el anillo. Los grupos heterocíclicos y heterociclilo cíclicos incluyen, por ejemplo, grupos alquilo heterocíclicos o heterocicloalquilo. Los grupos alquilo heterocíclicos incluyen grupos cíclicos insaturados, cíclicos condensados y espirocíclicos. Los grupos heterocíclicos adecuados incluyen pirrolidinilo, morfolino, morfolinoetilo y piridilo.

45 “Arilo heterocíclico” o “grupos heteroarilo” son grupos que tienen 5-14 átomos de anillo en los que de 1 a 4 heteroátomos son átomos de anillo en el anillo aromático y siendo el resto de los átomos de anillo, átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre, nitrógeno y selenio. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-alquilo inferior-pirrolilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo y similares, todos opcionalmente sustituidos.

50 “Heteroaroil-” o “heteroarilcetil-” o “heteroaracetil-” se refiere a heteroaril-C(O)-.

“Heteroarilalcetil-” o “heteroaralcetil-” se refiere a heteroaril-alquil-C(O)-.

55 “Hidroalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un -OH.

“Hipercolesterolemia” se refiere a la presencia de una cantidad anómalamente grande de colesterol en las células y el plasma de la sangre circulante.

60 “Hiperinsulinemia” se refiere a un paciente con una concentración de insulina sérica en ayunas de al menos 12 µU/ml.

“Hiperlipidemia” o “lipemia” se refiere a la presencia de una cantidad anómalamente grande de lípidos en la sangre circulante.

65

“Resistencia a insulina” se define clínicamente como la capacidad alterada de una cantidad conocida de insulina exógena o endógena para aumentar la captación y utilización de la glucosa corporal completa.

5 “Tolerancia a la glucosa alterada (TGA)” se refiere a un estado que se sabe que precede al desarrollo de la diabetes tipo 2 manifiesta. Se caracteriza por fluctuaciones de la glucemia anómalas tras una comida. Los criterios actuales para el diagnóstico de TGA se basan en niveles de glucosa en plasma de 2 h tras una prueba de glucosa oral de 75 g (144-199 mg/dl). Aunque variable de una población a otra estudiada, la TGA progresa hasta DMNID (diabetes mellitus no insulino dependiente) verdadera a una tasa del 1,5 al 7,3% por año, con una media del 3-4% por año. Se cree que los individuos con TGA tienen un aumento de 6 a 10 veces del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. La TGA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

“Especificidad hepática aumentada o potenciada” se refiere a un aumento en la razón de especificidad hepática en animales tratados con un compuesto de la presente invención y un compuesto control.

15 “Inferior”, al que se hace referencia en el presente documento en relación con radicales o compuestos orgánicos, define respectivamente tales radicales o compuestos que contienen hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. Un aspecto de esta invención proporciona radicales o compuestos orgánicos que contienen hasta e incluyendo 6 átomos de carbono. Aún otro aspecto de la invención proporciona radicales o compuestos orgánicos que contienen de uno a cuatro átomos de carbono. Tales grupos pueden ser de cadena lineal, ramificados o cíclicos.

20 “Hígado” se refiere al órgano hepático.

“Especificidad hepática” se refiere a la razón:

[fármaco o metabolito de fármaco en tejido hepático]

[fármaco o metabolito de fármaco en sangre u otro tejido]

25 medida en animales tratados con el fármaco o un profármaco. La razón puede determinarse midiendo los niveles tisulares en un momento específico o puede representarse un AUC basándose en valores medidos en tres o más puntos de tiempo.

30 “Enfermedad metabólica” incluye enfermedades y estados tales como obesidad, diabetes y trastornos lipídicos tales como hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, así como trastornos que están asociados con niveles anómalos de lipoproteínas, lípidos, hidratos de carbono e insulina tales como síndrome metabólico X, diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, enfermedad cardiovascular.

35 “Síndrome metabólico” o “síndrome metabólico Z” se refiere a un estado identificado por la presencia de tres o más de estos componentes:

Obesidad central medida por la circunferencia de la cintura:

40 Hombres: Mayor de 40 pulgadas

Mujeres: Mayor de 35 pulgadas

Triglicéridos en sangre en ayunas mayores de o iguales a 150 mg/dl

45 Colesterol HDL en sangre:

Hombres: Menor de 40 mg/dl

50 Mujeres: Menor de 50 mg/dl

Tensión arterial mayor de o igual a 130/85 mm Hg

Glucemia en ayunas mayor de o igual a 110 mg/dl

55 “Nitro” se refiere a $-NO_2$.

“Obesidad” se refiere al estado de ser obeso. Ser obeso se define como un IMC de 30,0 o mayor; y obesidad extrema se define por un IMC de 40 o mayor. “Sobrepeso” se define como un índice de masa corporal de 25,0 a 29,9.

60 “Oxo” se refiere a =O en un grupo alquilo o heterocicloalquilo.

“Perhalo” se refiere a grupos en los que cada enlace C-H se ha sustituido por un enlace C-halo en un grupo alifático o arilo. Los ejemplos de grupos perhaloalquilo incluyen $-\text{CF}_3$ y $-\text{CFCl}_2$.

“Sal farmacéuticamente aceptable” incluye sales de compuestos de la invención derivadas de la combinación de un compuesto de esta invención y una base o ácido orgánico o inorgánico. Los ácidos adecuados incluyen ácido acético, ácido adípico, ácido benzenosulfónico, ácido (+)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptano-1-metanosulfónico, ácido cítrico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido dodecilsulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido hemietanólico, HBr, HCl, HI, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido metilbromuro, ácido metilsulfúrico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido 4,4'-metileno-bis[3-hidroxi-2-naftalenocarboxílico], ácido fosfórico, ácido poligalacturónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido sulfosalicílico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tereftálico y ácido p-toluenosulfónico.

“Paciente” significa un animal.

“Fenoxilo” o “fenil-oxilo” se refiere al grupo fenil-O-.

“Evitar” incluye ralentizar el progreso o desarrollo de una enfermedad antes de la aparición o impedir la aparición de una enfermedad.

“Profármaco” tal como se usan en el presente documento se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra al sistema biológico genera un compuesto biológicamente activo como resultado de reacción/reacciones química(s) espontánea(s), reacción/reacciones catalizada(s) por enzimas y/o reacción/reacciones química(s) metabólica(s), o una combinación de todas. Los profármacos convencionales se forman usando grupos unidos a una funcionalidad, por ejemplo, HO-, HS-, HOOC-, -NHR, asociados con el fármaco, que se escinden *in vivo*. Los profármacos convencionales incluyen pero no se limitan a ésteres de carboxilato donde el grupo es alquilo, arilo, aralquilo, aciloxialquilo, alcoxicarboniloxialquilo así como ésteres de hidroxilo, tiol y aminas donde el grupo unido es un grupo acilo, un alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, fosfato o sulfato. Los grupos ilustrados son a modo de ejemplo, no exhaustivos, y un experto en la técnica podría preparar otras variedades conocidas de profármacos. Los profármacos deben someterse a alguna forma de transformación química para producir el compuesto que es biológicamente activo o es un precursor del compuesto biológicamente activo. En algunos casos, el profármaco es biológicamente activo, habitualmente menos que el propio fármaco, y sirve para mejorar la eficacia o la seguridad del fármaco a través de biodisponibilidad oral y/o semivida farmacodinámica mejoradas, etc. Las formas de profármaco de los compuestos pueden utilizarse, por ejemplo, para mejorar la biodisponibilidad, mejorar la aceptabilidad por el sujeto tal como enmascarando o reduciendo características desagradables tales como sabor amargo o irritabilidad gastrointestinal, alterar la solubilidad tal como para el uso intravenoso, proporcionar administración o liberación prolongada o sostenida, mejorar la facilidad de formulación o proporcionar administración específica de sitio del compuesto. Los profármacos se describen en *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, de Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 1992. Capítulo 8: “Prodrugs and Drug delivery Systems” págs. 352-401; *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, Elsevier Science, Ámsterdam, 1985; *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Ed. por E. B. Roche, American Pharmaceutical Association, Washington, 1977; y *Drug Delivery Systems*, ed. por R. L. Juliano, Oxford Univ. Press, Oxford, 1980.

“Significativo” o “estadísticamente significativo” significa un resultado (es decir, resultado de ensayo experimental) donde el valor de p es $\leq 0,05$ (es decir, la posibilidad de un error de tipo I es menor del 5%) determinado mediante una medida aceptada en la técnica de significación estadística apropiada para el diseño experimental.

“Sustituido” u “opcionalmente sustituido” incluye grupos sustituidos con de uno a seis sustituyentes, seleccionados independientemente de alquilo inferior, arilo inferior, aralquilo inferior, alquilo cíclico inferior, heterocicloalquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, ariloxilo inferior, perhaloalcoxilo, aralcoxilo, heteroarilo inferior, heteroariloxilo inferior, heteroarilalquilo inferior, heteroaralcoxilo inferior, azido, amino, halo, alquiltio inferior, oxo, acilalquilo inferior, carboxiésteres inferiores, carboxilo, -carboxamido, nitro, aciloxilo inferior, aminoalquilo inferior, alquilaminoarilo inferior, alquilarilo inferior, alquilaminoalquilo inferior, alcoxiarilo inferior, arilamino inferior, aralquilamino inferior, sulfonilo, carboxamidoalquilarilo inferior, carboxamidoarilo inferior, hidroxialquilo inferior, haloalquilo inferior, alquilaminoalquilcarboxi- inferior, aminocarboxamidoalquil- inferior, ciano, alcoxialquilo inferior, perhaloalquilo inferior y arilalquilo inferior.

“Arilo sustituido” y “heteroarilo sustituido” se refieren a grupos arilo y heteroarilo sustituidos con 1-3 sustituyentes. Estos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxilo inferior, perhaloalquilo inferior, halo, hidroxilo y amino.

“Sulfon(il)amido” se refiere a $\text{NR}^w_2\text{-S(=O)}_2$ - y $\text{R}^w\text{S(=O)}_2\text{-NR}^w$ -, en los que cada R^w incluye independientemente alquilo, arilo, aralquilo y heterocicloalquilo.

“Sulfonamidoalquilarilo” y “sulfonamidoarilo” se refieren a un aril-alk-NR^W-S(=O)₂- y ar-NR^W-S(=O)₂-, respectivamente donde “ar” es arilo, “alk” es alquileo, R^W incluye -H, alquilo, arilo, aralquilo y heterocicloalquilo.

“Sulfonato” se refiere a -SO₂OR^W, donde R^W es -H, alquilo, arilo, aralquilo o heterocicloalquilo.

“Compuestos que contienen ácido sulfónico” se refiere a compuestos que contienen -SO₃H o -SO₃⁻.

“Sulfonilo” se refiere a -SO₂R^W, donde R^W es alquilo, arilo, aralquilo o heterocicloalquilo.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto o una combinación de compuestos que mejora, atenúa o elimina uno o más de los síntomas de una enfermedad o estado particular o evita, modifica o retrasa la aparición de uno o más de los síntomas de una enfermedad o estado particular.

“Tratar” o “tratamiento” de una enfermedad incluye una ralentización del progreso o desarrollo de una enfermedad tras la aparición o invertir realmente algunos o todos los efectos de la enfermedad. El tratamiento también incluye tratamiento paliativo.

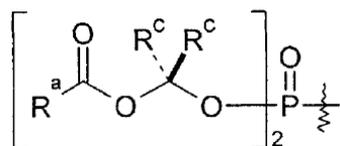
“Diabetes tipo 1” (conocida anteriormente como diabetes “infantil”, “juvenil”, “insulinodependiente” [DMID]) es una forma de diabetes caracterizada por una deficiencia absoluta de secreción de insulina. Los individuos con aumento del riesgo de desarrollar este tipo de diabetes a menudo pueden identificarse mediante evidencia serológica de que se produce un proceso patológico autoinmunitario en los islotes pancreáticos y mediante marcadores genéticos. La diabetes tipo 1 puede producirse por la destrucción de células beta mediada por el sistema inmunitario, que conduce habitualmente a deficiencia de insulina absoluta o puede ser idiopática, no teniendo etiologías conocidas.

“Diabetes tipo 2” se refiere a un trastorno heterogéneo caracterizado por secreción de insulina alterada por parte del páncreas y resistencia a insulina en tejidos tales como el hígado, músculo y tejido adiposo. Las manifestaciones de la enfermedad incluyen una o más de las siguientes: tolerancia a la glucosa alterada, hiperglucemia en ayunas, glucosuria, niveles disminuidos de insulina, niveles aumentados de glucagón, producción de glucosa hepática aumentada, almacenamiento de glucógeno y captación de glucosa hepática reducidos, captación y utilización de glucosa corporal total reducidas, dislipidemia, hígado graso, cetoacidosis, enfermedades microvasculares tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía, y enfermedades macrovasculares tales como cardiopatía coronaria.

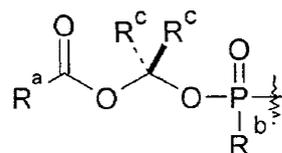
“Profármaco de fosfinato, monoéster de ácido fosfónico y fosfonato” se refiere a compuestos que se descomponen química o enzimáticamente para dar un grupo ácido fosfónico o ácido fosfínico *in vivo*. Tal como se emplea en el presente documento, el término incluye, pero no se limita a, los siguientes grupos y combinaciones de esos grupos: Ésteres aciloxialquílicos que están bien descritos en la bibliografía (Farquhar *et al.*, J. Pharm. Sci., 72: 324-325 (1983)).

Son posibles otros ésteres aciloxialquílicos en los que se forma un anillo de alquilo cíclico. Se ha mostrado que estos ésteres generan nucleótidos que contienen fósforo dentro de las células a través de una supuesta secuencia de reacciones que comienzan con desesterificación y van seguidas por una serie de reacciones de eliminación (por ejemplo, Freed *et al.*, Biochem. Pharm., 38: 3193-3198 (1989)).

Se ha estudiado otra clase de estos ésteres dobles conocidos como ésteres alquilocarboniloximetílicos, tal como se muestra en la fórmula A, donde R^a es alcoxilo, ariloxilo, alquiltio, ariltio, alquilamino o arilamino; cada R^c es independientemente -H, alquilo, arilo, alquilarilo o heterocicloalquilo, en el área de los antibióticos β-lactámicos (Nishimura *et al.*, J. Antibiotics, 40(1): 81-90 (1987); para una revisión, véase Ferres, H., Drugs of Today, 19: 499 (1983)). Más recientemente, Cathy, M. S., *et al.* (Abstract de AAPS Western Regional Meeting, Abril, 1997) mostraron que estos profármacos de éster alquilocarboniloximetílico en (9-[(R)-2-fosfonometoxi]propil]adenina (PMPA) están biodisponibles hasta el 30% en perros.



Fórmula A1

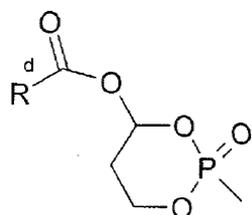


Fórmula A2

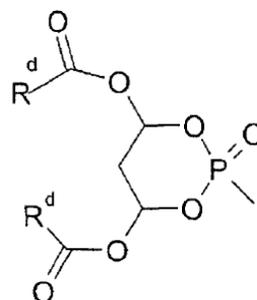
en las que R^a y R^c son independientemente H, alquilo, arilo, alquilarilo y alicíclico; (véanse los documentos WO 90/08155; WO 90/10636) y R^b, por ejemplo, se selecciona de -OH, -CH₃, -H, -O-CH₃ o resto de profármaco de monoéster.

Son posibles otros ésteres aciloxialquílicos en los que se forma un anillo de alquilo cíclico tal como se muestra en la fórmula B. Se ha demostrado que estos ésteres generan nucleótidos que contienen fósforo dentro de las células a

través de una secuencia de reacciones postulada que comienza con desesterificación y va seguida por una serie de reacciones de eliminación (por ejemplo, Freed *et al.*, *Biochem. Pharm.*, 38: 3193-3198 (1989)).



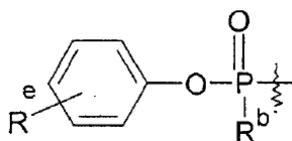
Fórmula B1



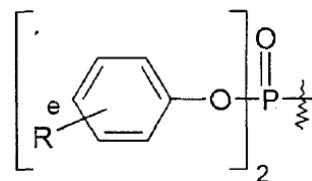
Fórmula B2

5 en las que R^d es -H, alquilo, arilo, alquilarilo, alcoxilo, ariloxilo, alquiltio, ariltio, alquilamino, arilamino o cicloalquilo.

También se han usado ésteres arílicos como profármacos de fosfonato (por ejemplo, DeLambert *et al.*, *J. Med. Chem.* 37(7): 498-511 (1994); Serafinowska *et al.*, *J. Med. Chem.* 38(8): 1372-9 (1995). Proésteres fenílicos así como fenílicos mono y poli-sustituídos han generado el ácido fosfónico original en estudios realizados en animales y en el hombre (Fórmula C). Se ha descrito otro enfoque donde R^e es un éster carboxílico en posición orto con respecto al fosfato (Khamnei *et al.*, *J. Med. Chem.* 39: 4109-15 (1996)).



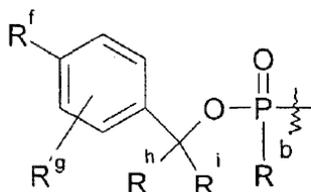
Fórmula C1



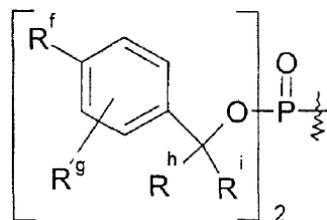
Fórmula C2

15 en las que R^e es -H, alquilo, arilo, alquilarilo, alcoxilo, aciloxilo, halógeno, amino, alcoxicarbonilo, hidroxilo, ciano o heterocicloalquilo y R^b se selecciona, por ejemplo, de -OH, -CH₃, -H, -O-CH₃ o resto de profármaco de monoéster.

También se ha notificado que los ésteres bencílicos generan el ácido fosfónico original. En algunos casos, usar sustituyentes en la posición para puede acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con grupo 4-aciloxilo o 4-alquiloxilo [fórmula D, X = -H, OR u O(CO)R u O(CO)OR] pueden generar el compuesto de 4-hidroxilo más fácilmente a través de la acción de enzimas, por ejemplo, oxidasas, esterases, etc. Ejemplos de esta clase de profármacos se describen en Mitchell *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2345 (1992); documento WO 91/19721.



Fórmula D1



Fórmula D2

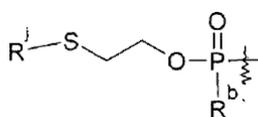
25 en las que R^f y R^g son independientemente -H, alquilo, arilo, alquilarilo, alcoxilo, aciloxilo, hidroxilo, ciano, nitro, perhaloalquilo, halo o alquiloxicarbonilo; R^b se selecciona, por ejemplo, de -OH, -CH₃, -H, -O-CH₃ o resto de profármaco de monoéster, tal como se describe en los mismos.

R^h y Rⁱ son independientemente -H, alquilo, arilo, alquilarilo, halógeno o alquilo cíclico.

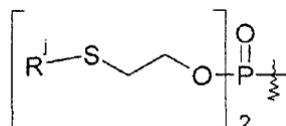
Los proésteres de fosfonato que contienen tio también pueden ser útiles en la administración de fármacos a los hepatocitos. Estos proésteres contienen un resto tioetilo protegido tal como se muestra en la fórmula E. Puede esterificarse uno o más de los oxígenos del fosfonato. Puesto que el mecanismo que da como resultado la desesterificación requiere la generación de un tiolato libre, son posibles una variedad de grupos protectores de tiol. Por ejemplo, se reduce el disulfuro mediante un procedimiento mediado por reductasa (Puech *et al.*, *Antiviral Res.*

22: 155-174 (1993)). Los tioésteres también generarán tiolatos libres tras la hidrólisis mediada por esterasa (Benzaria, *et al.*, J. Med. Chem., 39(25): 4958-65 (1996)). También son posibles análogos cíclicos y se demostró que liberaban fosfonato en hepatocitos de rata aislados. El disulfuro cíclico mostrado a continuación no se ha descrito anteriormente y es novedoso.

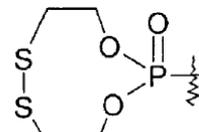
5



Fórmula E1



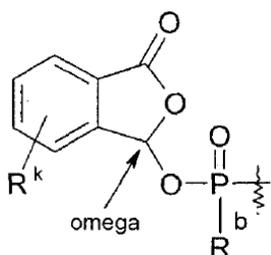
Fórmula E2



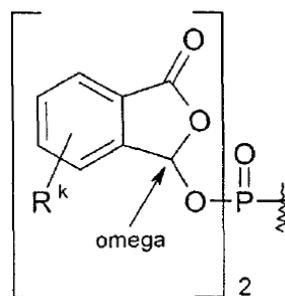
Fórmula E3

en las que R^j es alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo o alquiltio y R^b se selecciona, por ejemplo, de -OH, -CH₃, -H, -O-CH₃ o resto de profármaco de monoéster.

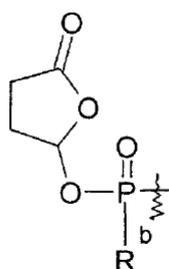
- 10 Otros ejemplos de profármacos adecuados incluyen clases de proéster facilitadas a modo de ejemplo por Biller y Magnin (documento U.S. 5.157.027); Serafinowska *et al.*, J. Med. Chem, 38(8): 1372-9 (1995); Starrett *et al.*, J. Med. Chem, 37: 1857 (1994); Martin *et al.* J. Pharm. Sci. 76: 180 (1987); Alexander *et al.*, Collect. Czech. Chem. Commun, 59: 1853 (1994); y documento EP 0 632 048 A1. Algunas de las clases estructurales descritas están opcionalmente sustituidas, incluyendo lactonas condensadas unidas en la posición omega (fórmulas E4 y E5) y 2-oxi-1,3-dioxolenos opcionalmente sustituidos unidos a través de un metileno al oxígeno unido al fósforo (fórmula E6) tal como:
- 15



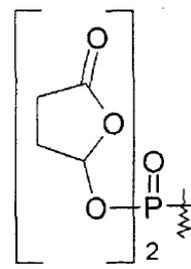
Fórmula E4a



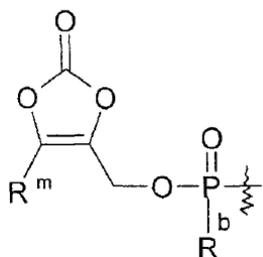
Fórmula E4b



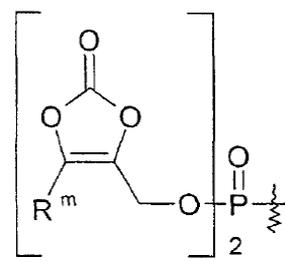
Fórmula E5a



Fórmula E5b



Fórmula E6a

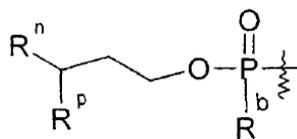


Fórmula E6b

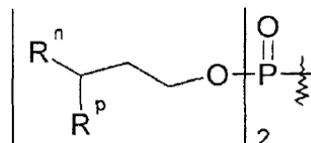
- en las que R^m es -H, alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^b se selecciona, por ejemplo, de -OH, -CH₃, -H, -O-CH₃ o resto de profármaco de monoéster y R^k es -H, alquilo, arilo, alquilarilo, ciano, alcóxilo, acilóxilo, halógeno, amino, heterocicloalquilo o alcoxicarbonilo.
- 20

Los profármacos de fórmula E6 son un ejemplo de "heterocicloalquilo opcionalmente sustituido donde el resto cíclico contiene un carbonato o tiocarbonato".

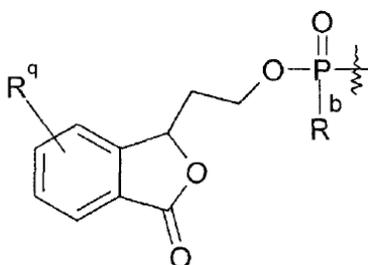
5 También pueden usarse proésteres propílicos de fosfonato (proésteres de fosfonato de éster etílico) para administrar fármacos a los hepatocitos. Estos proésteres pueden contener un hidroxilo y derivados de grupo hidroxilo en la posición 3 del grupo propilo tal como se muestra en la fórmula F1. Los grupos R^n y R^p pueden formar un sistema de anillos cíclico tal como se muestra en la fórmula F2. Puede esterificarse uno o más de los oxígenos del fosfonato.



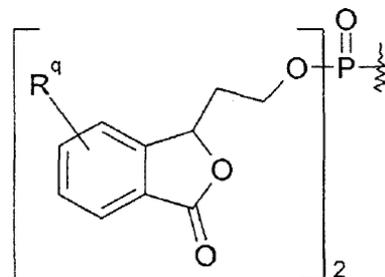
Fórmula F1a



Fórmula F1b



Fórmula F2a



Fórmula F2b

10 en las que R^n es alquilo, arilo o heteroarilo;

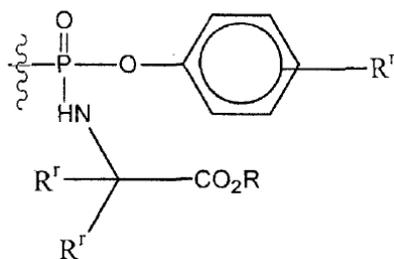
R^p es alquilcarboniloxilo o alquiloicarboniloxilo;

R^b se selecciona, por ejemplo, de $-OH$, $-CH_3$, $-H$, $-O-CH_3$ o resto de profármaco de monoéster; y

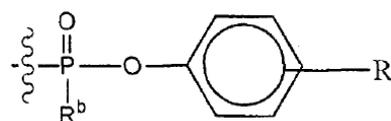
15

R^q es alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, alquilamino, alquiltio, halógeno, hidrógeno, hidroxilo, aciloxilo o amino.

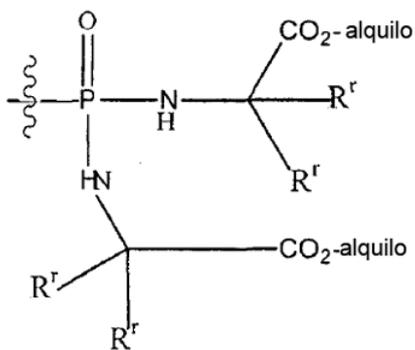
Se han explorado derivados de fosforamidato como profármacos de fosfato (por ejemplo, McGuigan *et al.*, J. Med. Chem., 42: 393 (1999) y referencias citadas en el mismo) tal como se muestra en las fórmulas G y H, en las que R^r ,
20 por ejemplo, es alquilo inferior, arilo inferior, aralquilo inferior y tal como se describe en el mismo.



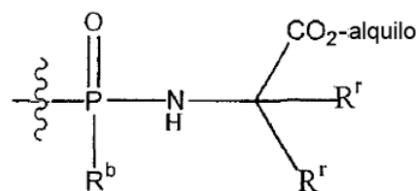
Fórmula G1



Fórmula G2



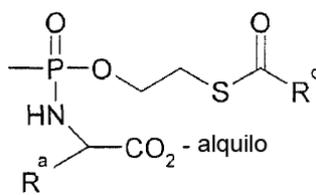
Fórmula H1



Fórmula H2

También se han estudiado los fosforamidatos cíclicos como profármacos de fosfonato debido a su supuesta estabilidad superior en comparación con los fosforamidatos no cíclicos (por ejemplo, Starrett *et al.*, J. Med. Chem., 37: 1857 (1994)).

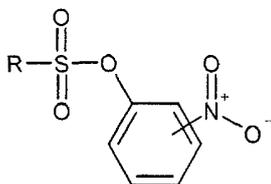
5 Se notificó otro tipo de profármaco de fosforamidato como la combinación de éster S-acil-2-tioetílico y fosforamidato (Egron *et al.*, Nucleosides & Nucleotides, 18, 981 (1999)) tal como se muestra en la fórmula J en la que R^c es alcoxilo, ariloxilo, alquiltio, ariltio, alquilamino o arilamino y R^a es -H, alquilo, arilo, alquilarilo o heterocicloalquilo:



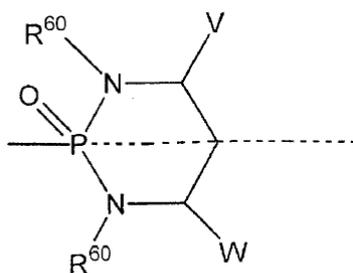
Fórmula J

10 Son posibles otros profármacos basándose en informes de la bibliografía tales como etilos sustituidos por ejemplo, ésteres bis(tricloroetílicos) tal como se da a conocer por McGuigan, *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 3:1207-1210 (1993), y los ésteres de nucleótidos combinados con fenilo y bencilo notificados por Meier, C. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 7:99-104 (1997).

15 Los "profármacos de sulfonato", son compuestos que se descomponen química o enzimáticamente para dar un grupo ácido sulfónico *in vivo*. Los ejemplos de profármacos de sulfonato incluyen ésteres arílicos tales como ésteres nitrofenilsulfonílicos y se ha demostrado que generan los ácidos sulfónicos correspondientes en condiciones fisiológicas (Yan y Muller, J. Med. Chem. 47, 1031 (2004)). Un ejemplo de un éster nitrofenilsulfonílico es:

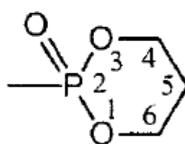


25 La estructura de la fórmula L tiene un plano de simetría que discurre a través del doble enlace fósforo-oxígeno cuando ambos R⁶⁰ son iguales, V=W y V y W (definidos en el presente documento) o bien están ambos hacia arriba o bien ambos hacia abajo. Lo mismo es cierto para estructuras donde ambos -NR⁶⁰ están sustituidos con -O-.



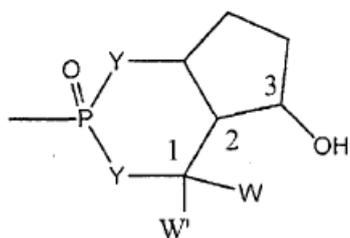
Fórmula L

5 Los términos “éster de fosfonato cíclico de 1,3-propanodiol”, “diéster de fosfonato cíclico de 1,3-propanodiol”, “2-oxo-2λ⁵-[1,3,2]-dioxafosfonano”, “2-oxo-[1,3,2]-dioxafosfonano”, “dioxafosfonano” se refieren a lo siguiente:



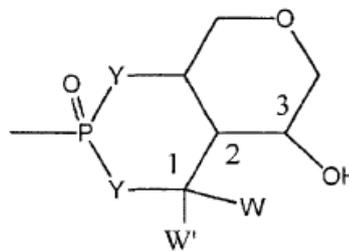
Fórmula M

10 La expresión “juntos V y Z se conectan a través de 3-5 átomos adicionales para formar un grupo cíclico que contiene 5-7 átomos, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo, sustituido con hidroxilo, aciloxilo, alquiltiocarboniloxilo, alcoxicarboniloxilo o ariloxicarboniloxilo unido a un átomo de carbono que está a tres átomos de ambos grupos Y unidos al fósforo” incluye lo siguiente:



Fórmula N1

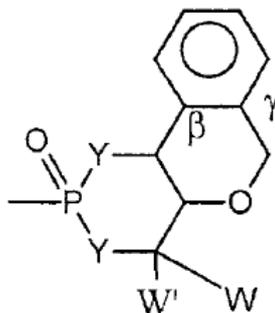
y



Fórmula N2

15 La estructura mostrada anteriormente (izquierda) tiene 3 átomos de carbono adicionales que forman un grupo cíclico de cinco miembros. Tales grupos cíclicos deben poseer la sustitución enumerada que va a oxidarse.

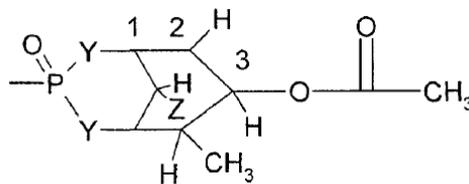
20 La expresión “juntos V y Z se conectan a través de 3-5 átomos adicionales para formar un grupo cíclico, que contiene opcionalmente un heteroátomo, que está condensado a un grupo arilo unido en la posición beta y gamma a G unido al fósforo” incluye lo siguiente:



Fórmula O

25 La expresión “juntos V y W se conectan a través de 3 átomos de carbono adicionales para formar un grupo cíclico opcionalmente sustituido que contiene 6 átomos de carbono y sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo

que consiste en hidroxilo, aciloxilo, alcoxicarboniloxilo, alquiltiocarboniloxilo y ariloxicarboniloxilo, unido a uno de dichos átomos de carbono adicionales que está a tres átomos de un Y unido al fósforo” incluye lo siguiente:



Fórmula P

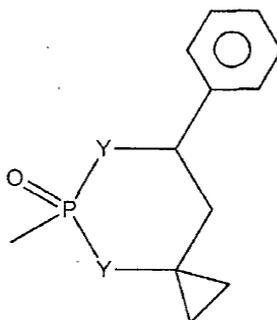
5

La estructura anterior tiene un sustituyente aciloxilo que está a tres átomos de carbono de un Y, y un sustituyente opcional, -CH₃, en el nuevo anillo de 6 miembros. Tiene que haber al menos un hidrógeno en cada una de las siguientes posiciones: el carbono unido a Z; ambos carbonos alfa con respecto al carbono marcado “3”; y el carbono unido a “OC(O)CH₃” anterior.

10

La expresión “juntos W y W’ se conectan a través de 2-5 átomos adicionales para formar un grupo cíclico, que contiene opcionalmente 0-2 heteroátomos, y V debe ser arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido” incluye lo siguiente:

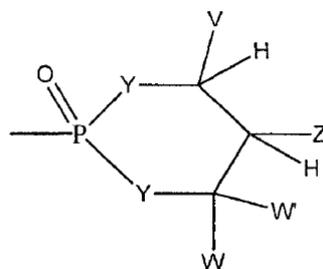
15



Fórmula Q

La estructura anterior tiene V=arilo y un grupo ciclopropilo espiro-condensado para W y W’. El término “fosfon(amid)ato cíclico” se refiere a:

20



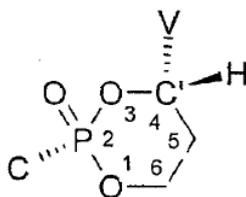
Fórmula R,

en la que Y es independientemente -O- o -NR⁶⁰-. El carbono unido a V debe ser un enlace C-H. El carbono unido a Z debe tener un enlace C-H.

25

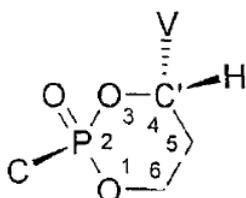
Para profármacos de fosfonato de 1,3-propanilo cíclicos de compuestos de la presente invención el término estereoquímica “cis” se refiere a la relación espacial del grupo V y el carbono unido al átomo de fósforo en el anillo de seis miembros. La fórmula siguiente muestra una estereoquímica cis.

30



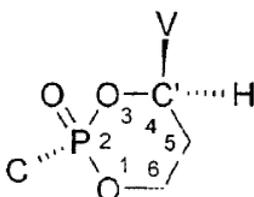
Fórmula S

- 5 El término estereoquímica “trans” para el mismo resto se refiere a la relación espacial del grupo V y el carbono, unido al átomo de fósforo, en el anillo de seis miembros. La fórmula siguiente muestra una estereoquímica trans.



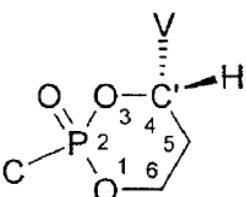
Fórmula T

- 10 La fórmula siguiente muestra otra estereoquímica trans del mismo resto.



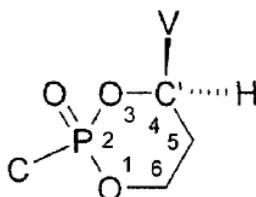
Fórmula U

- 15 Los términos “configuración S”, “isómero S” y “profármaco S” del mismo se refieren a la configuración S absoluta del carbono C'. La fórmula siguiente muestra la estereoquímica S.



Fórmula W

- 20 Los términos “configuración R”, “isómero R” y “profármaco R” del mismo se refieren a la configuración R absoluta del carbono C'. La fórmula siguiente muestra la estereoquímica R.



Fórmula Y

- 25 El término “porcentaje de exceso enantiomérico (% ee)” se refiere a la pureza óptica. Se obtiene usando la siguiente fórmula:

$$\frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100 = \%R - \%S$$

5 donde [R] es la cantidad del isómero R y [S] es la cantidad del isómero S. Esta fórmula proporciona el % ee cuando R es el isómero dominante.

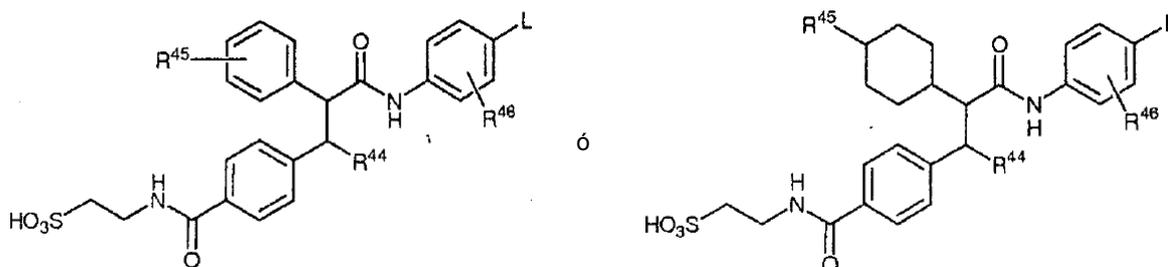
10 El término "enantioenriquecido" o "enriquecido enantioméricamente" se refiere a una muestra de un compuesto quiral que consiste en más de un enantiómero que de otro. El grado en que una muestra está enriquecida enantioméricamente se cuantifica por la razón enantiomérica o el exceso enantiomérico.

R. Kurukulasuriya *et al.* [Biorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004), págs. 2047-2050] enseñan biarilamidas derivadas de una serie de ureas. Se evaluaron y se encontró que eran potentes antagonistas del receptor de glucagón humano.

15 El documento WO 03/048109 A1 enseña compuestos que actúan para antagonizar con la acción de la hormona peptídica glucagón en el receptor de glucagón.

COMPUESTOS Y USOS DE LOS MISMOS

20 Un aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula



en la que:

25 R⁴⁴ es H, CH₃ o CH₃CH₂,

R⁴⁵ es alquilo C₁-C₆, alquenoilo, alcoxilo, cicloalquilo C₃-6, arilo, fenilo o cicloalquenoilo C₄-8, pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

30 L es fenilo, indenilo, benzofuran-2-ilo o benzoxazol-2-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y

R⁴⁶ es H, F, Cl, CH₃, CF₃, OCF₃ o CN;

35 o enantiómero individual, diastereómero, sal farmacéuticamente aceptable, co-cristal, anhidrato, hidrato o solvato de los mismos;

40 y en los que "arilo" se refiere a grupos aromáticos que tienen 5-17 átomos de anillo y al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugados e incluye arilo carbocíclico, arilo heterocíclico, arilo monocíclico, arilo bicíclico y grupos biarilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos.

45 En una realización, los compuestos de la invención pueden desplazar glucagón radiomarcado del receptor de glucagón humano en al menos el 15% a 1000 nM. Preferiblemente, los compuestos de la invención pueden desplazar al menos el 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de glucagón radiomarcado del receptor de glucagón humano tal como se describe en el ejemplo A.

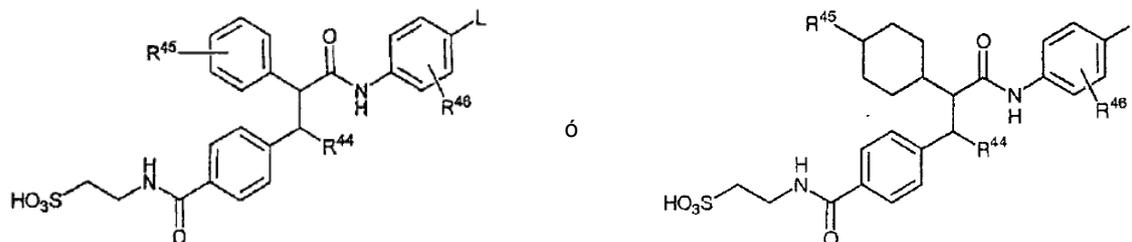
50 Alternativamente, las actividades de los compuestos de la invención pueden describirse en lo que se refiere a las concentraciones de compuestos requeridas para desplazar el 50% del glucagón radiomarcado del receptor de

glucagón humano (los valores de Cl_{50}) según los métodos del ejemplo A. Preferiblemente, los valores de Cl_{50} para los compuestos de la invención objeto son menores de < 10.000 nM, 9.000 nM, 8.000 nM, 7.000 nM, 6.000 nM, 5.000 nM, 4.000 nM, 3.000 nM, 2.000 nM, 1.000 nM, 900 nM, 800 nM, 700 nM, 600 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM, 100 nM, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM, 10 nM o 5 nM.

En otra alternativa, las actividades de los compuestos de la invención pueden describirse en lo que se refiere a las concentraciones de compuestos requeridas para el antagonismo funcional del glucagón en hepatocitos de diversas especies. La CE_{50} se determina usando el método del ejemplo B. Preferiblemente, los valores de CE_{50} para los compuestos de la invención objeto son menores de < 10.000 nM, 9.000 nM, 8.000 nM, 7.000 nM, 6.000 nM, 5.000 nM, 4.000 nM, 3.000 nM, 2.000 nM, 1.000 nM, 900 nM, 800 nM, 700 nM, 600 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM, 100 nM, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM, 10 nM o 5 nM.

Los compuestos de la presente invención también muestran capacidad para reducir la glucemia en un animal. En diversos aspectos de la invención, la glucemia circulante en animales en ayunas o no en ayunas (que se alimentan libremente) puede reducirse entre el 10% y el 100%. Una reducción del 100% se refiere a la normalización completa de los niveles de glucemia, no niveles de glucemia del 0%. La glucemia normal en ratas, por ejemplo, es de aproximadamente 80 mg/dl (en ayunas) y de aproximadamente 120 mg/dl (alimentadas). Por tanto, la invención objeto contempla reducir los niveles de glucemia circulante en exceso en animales en ayunas o alimentados libremente (por ejemplo, rata), a los que se administran 10 mg/kg de un compuesto de la presente invención, en al menos el 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%.

La invención proporciona compuestos, y composiciones que comprenden los compuestos, en los que el compuesto es:



en la que:

R^{44} es H, CH_3 o CH_3CH_2 ; R^{45} está opcionalmente sustituido, está ubicado en cualquier posición en el anillo de arilo y es alquilo C_{1-6} , alquenoilo o alcoxilo, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, fenilo o cicloalquenoilo C_{4-8} ; L es fenilo, indenilo, benzofuran-2-ilo o benzoxazol-2-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y R^{46} es H, F, Cl, CH_3 , CF_3 , OCF_3 y CN. En determinadas realizaciones, R^{45} está ubicado en la posición 3 ó 4 del anillo de arilo. Otros aspectos de la invención proporcionan que L esté sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de H, F, Cl, CH_3 , CF_3 , OCF_3 o CN. Alternativamente, L puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenoilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquinoilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido, cicloalquenoilo C_{4-8} opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, alquilitio C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilitio C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalquiloxilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilquilitio C_{3-8} opcionalmente sustituido, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR^{10}R^{10}$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-SO_2R^9$, $-NR^9SOR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{10}R^{10}$, $-CONR^{10}R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-OC(O)NR^{10}R^{10}$, $-CH_2NR^{10}R^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)R^9$ o $-COOR^9$; en los que R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno, aralquilo opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} o arilo opcionalmente sustituido; y, en los que cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o $R^{10}R^{10}$ junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros; en los que dicho anillo heterocíclico contiene al menos un átomo de C; en los que dicho anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y en los que dicho anillo heterocíclico contiene opcionalmente 0, 1 ó 2 dobles enlaces. Otros aspectos determinados de los compuestos proporcionan que R^{45} está opcionalmente sustituido y se selecciona de $(CH_3)_3C-$, $(CH_3)_3CCH=CH-$, t-butilcicloalquenoil- o $(CH_3)_3CCH_2O-$. Otros aspectos diversos proporcionan que R^{45} está opcionalmente sustituido y se selecciona de $(CH_3)_3C-$, $(CH_3)_3CCH=CH-$, t-butilcicloalquenoil- o $(CH_3)_3CCH_2O-$ y L está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de H, F, Cl, CH_3 , CF_3 , OCF_3 o CN. Otros aspectos de la invención proporcionan que R^{45} se selecciona de $(CH_3)_3C-$, $(CH_3)_3CCH=CH-$ o $(CH_3)_3CCH_2O-$ y L está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₄₋₈ opcionalmente sustituido, alcoxilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, alquiltio C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilcoxilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilalquiltio C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquiltio C₃₋₈ opcionalmente sustituido, halógeno, -NO₂, -CN, -NR¹⁰R¹⁰, -OR⁹, -SR⁹, -S(O)R⁹, -SO₂R⁹, -NR⁹SOR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -SO₂NR¹⁰R¹⁰, -CONR¹⁰R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -OC(O)NR¹⁰R¹⁰, -CH₂NR¹⁰R¹⁰, -OC(O)R⁹, -C(O)R⁹ o -COOR⁹; en los que R⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno, aralquilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido; y, en los que cada R¹⁰ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o R¹⁰R¹⁰ junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros; en los que dicho anillo heterocíclico contiene al menos un átomo de C; en los que dicho anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y en los que dicho anillo heterocíclico contiene opcionalmente 0, 1 ó 2 dobles enlaces. En algunas realizaciones donde R⁴⁵ está sustituido, R⁴⁵ puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄.

Otro aspecto de la presente invención son composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento.

Otro aspecto de la presente invención son enantiómeros individuales o diastereómeros de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento.

Otro aspecto de la presente invención son composiciones enriquecidas enantioméricamente que comprenden un enantiómero de un compuesto de la presente invención. En una realización, un enantiómero individual está enriquecido en >60%, >70%, >80%, >85%, >90%, >91%, >92%, >93%, >94%, >95%, >96%, >97%, >98% o >99% en comparación con el porcentaje total del resto de enantiómeros del mismo compuesto presentes en la composición.

Otro aspecto proporciona sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, de compuestos de la presente invención y composiciones farmacéuticas que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención. Las sales de compuestos de la presente invención incluyen una sal de adición de base inorgánica tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio, aluminio o sales de adición de base orgánica, o una sal de adición de ácido inorgánico tales como sales de adición de HBr, HCl, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico o una sal de adición de ácido orgánico tales como sal de adición de ácido acético, propiónico, pirúvico, malánico, succínico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, metanosulfónico, etanosulfónico, esteárico o láctico.

Otro aspecto proporciona anhidratos, hidratos y solvatos de compuestos de la presente invención y composiciones farmacéuticas que comprenden anhidratos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de la presente invención. Se incluye un anhidrato, hidrato o solvato de una forma libre o sal de un compuesto de la presente invención. Los hidratos incluyen, por ejemplo, un hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato, sesquihidrato.

Otro aspecto proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para tratar, evitar, retrasar el momento de aparición o reducir el riesgo de desarrollo o progreso de una enfermedad o estado que responde a la producción de glucosa hepática disminuida o que responde a niveles de glucemia reducidos.

En una realización, la hiperglucemia es hiperglucemia posprandial. En otra realización, la hiperglucemia es hiperglucemia en ayunas.

FORMULACIONES

En un aspecto, los compuestos de la invención se administran en una dosis diaria total de 0,01 a 2500 mg. En un aspecto, el intervalo es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg. En un aspecto, el intervalo es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg. En un aspecto, el intervalo es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg. La dosis puede administrarse como tantas dosis divididas como sea conveniente o necesario.

En otro aspecto, los compuestos de la invención se administran en una dosis unitaria en el intervalo de entre 0,01 y 1000 mg. En un aspecto, el intervalo es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg. En un aspecto, el intervalo es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg. En un aspecto, el intervalo es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg. En un aspecto, el intervalo es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg. En un aspecto, el intervalo es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg. En un aspecto, el intervalo es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg. En un aspecto, el intervalo es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg. En un aspecto, el intervalo es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg. En un aspecto, el intervalo es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg.

100 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 10 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 25 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 50 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 75 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 100 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 150 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 200 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 250 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 300 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 400 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 500 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 600 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 700 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 800 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 900 mg. En un aspecto, la dosis unitaria es 1000 mg.

En un aspecto, el compuesto se administra QD (una vez al día). En otro aspecto, el compuesto se administra BID (dos veces al día). En otro aspecto, el compuesto se administra TID (tres veces al día). En otro aspecto, el compuesto se administra QID (cuatro veces al día). En un aspecto, el compuesto se administra antes de una comida. En un aspecto, el compuesto se administra tras una comida. En un aspecto, el compuesto se administra por la mañana. En un aspecto, el compuesto se administra tras despertarse por la mañana. En un aspecto, el compuesto se administra por la noche. En un aspecto, el compuesto se administra a la hora de acostarse por la noche.

Los compuestos de esta invención pueden usarse en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los compuestos pueden administrarse como una dosis diaria o una fracción apropiada de la dosis diaria (por ejemplo, bid). La administración del compuesto puede producirse en el momento o cerca del momento en el que se administra otro agente farmacéutico o en un momento diferente. Los compuestos de esta invención pueden usarse en un régimen de múltiples fármacos, también conocido como terapia de combinación o de "cóctel", en la que múltiples agentes pueden administrarse juntos, pueden administrarse por separado al mismo tiempo o a intervalos diferentes, o pueden administrarse secuencialmente. Los compuestos de esta invención pueden administrarse tras un ciclo de tratamiento con otro agente, durante un ciclo de terapia con otro agente, pueden administrarse como parte de un régimen terapéutico o pueden administrarse antes de la terapia con otro agente en un programa de tratamiento.

Los compuestos pueden administrarse mediante una variedad de medios incluyendo por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverización para inhalación, por vía tópica o por vía rectal, en formulaciones que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables. El término parenteral tal como se usan aquí incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares e intraarteriales con una variedad de técnicas de infusión. La inyección intraarterial e intravenosa, tal como se usa en el presente documento, incluye la administración a través de catéteres. En general se prefiere la administración intravenosa.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen acetato, adipato, besilato, bromuro, camsilato, cloruro, citrato, edisilato, estolato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucoranato, hipurato, hclato, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, maleato, mesilato, metilbromuro, metilsulfato, napsilato, nitrato, oleato, palmoato, fosfato, poligalacturonato, estearato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, tanato, tartrato, tereftalato, tosilato y trietioduro.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración deseado. Cuando se usan para uso oral pueden prepararse por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Pueden prepararse composiciones destinadas a uso oral según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar una preparación agradable. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación o disgregación, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Un aspecto se refiere a la administración de una composición farmacéuticamente aceptable de la presente invención mediante medios de liberación controlada o retardada. Los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a lo logrado por sus homólogos de liberación no controlada.

Pueden adaptarse una variedad de formas farmacéuticas, formulaciones y dispositivos de liberación controlada o sostenida conocidos, para su uso con las formas cristalinas de la invención. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes estadounidenses n.^{os}: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.733.566; y 6.365.185.

Estas formas farmacéuticas pueden usarse para proporcionar la liberación retardada o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas

permeables, sistemas osmóticos (tales como OROS, Alza Corporation, Mountain Vista, Calif. EE.UU.), recubrimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas o microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Adicionalmente, pueden usarse materiales de intercambio iónico para preparar co-cristales adsorbidos, inmovilizados y por tanto para efectuar una administración controlada del fármaco. Los ejemplos de intercambiadores de aniones específicos incluyen, pero no se limitan a, Duolite A568 y Duolite AP143 (Rohm & Haas, Spring House, PA, EE.UU.).

Un aspecto engloba una forma farmacéutica unitaria que comprende una composición farmacéuticamente aceptable que comprende una forma cristalina de un compuesto de la presente invención y uno o más excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en la que la composición farmacéutica, medicamento o forma farmacéutica se formula para liberación controlada. En otro aspecto, la forma farmacéutica utiliza un sistema osmótico de administración de fármacos.

Un sistema osmótico de administración de fármacos particular y bien conocido se denomina OROS (Alza Corporation, Mountain Vista, Calif. EE.UU.). Esta tecnología puede adaptarse fácilmente para la administración de compuestos y composiciones de la invención. Diversos aspectos de la tecnología se dan a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 6.375.978; 6.368.626; 6.342.249; 6.333.050; 6.287.295; 6.283.953; 6.270.787; 6.245.357; y 6.132.420. Adaptaciones específicas de OROS que pueden usarse para administrar los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, los sistemas OROS; Push-Pull, Delayed Push-Pull, Multi-Layer Push-Pull y Push-Stick, siendo todos ellos bien conocidos. Véase, por ejemplo, www.alza.com. Sistemas OROS adicionales que pueden usarse para la administración oral controlada de los compuestos y composiciones de la invención incluyen OROS-CT y L-OROS (Id.; véase también, Delivery Times, vol. II, número II (Alza Corporation).

Las formas farmacéuticas orales OROS convencionales se obtienen comprimiendo un fármaco en polvo (por ejemplo una forma cristalina seleccionada de las formas A-D) dando lugar a un comprimido duro, recubriendo el comprimido con derivados de celulosa para formar una membrana semipermeable y luego perforando un orificio en el recubrimiento (por ejemplo, con un láser). Kim, Cherug-ju, Controlled Release Dosage Form Design, 231-238 (Technomic Publishing, Lancaster, PA: 2000). La ventaja de tales formas farmacéuticas es que la tasa de administración del fármaco no se ve influida por condiciones fisiológicas o experimentales. Incluso un fármaco con una solubilidad dependiente del pH puede administrarse a una tasa constante independientemente del pH del medio de administración. Pero puesto que estas ventajas se proporcionan mediante una acumulación de la presión osmótica dentro de la forma farmacéutica tras la administración, los sistemas de administración de fármacos ORO convencionales no pueden usarse para administrar de manera eficaz fármacos con poca solubilidad en agua. Id. en 234.

Una forma farmacéutica específica comprende: una pared que define una cavidad, teniendo la pared un orificio de salida formado o que puede formarse en la misma y al menos siendo semipermeable una parte de la pared; una capa expansible ubicada dentro de la cavidad alejada del orificio de salida y en comunicación de fluido con la parte semipermeable de la pared; una capa de fármaco en estado seco o sustancialmente seco ubicada dentro de la cavidad adyacente al orificio de salida y en relación de contacto directo o indirecto con la capa expansible; y una capa que promueve el flujo interpuesta en la superficie interior de la pared y al menos la superficie externa de la capa de fármaco ubicada dentro de la cavidad, en la que la capa de fármaco comprende una forma cristalina de un compuesto de la presente invención. Véase la patente estadounidense n.º 6.368.626.

Otra forma farmacéutica específica comprende: una pared que define una cavidad, teniendo la pared un orificio de salida formado o que puede formarse en la misma y al menos siendo semipermeable una parte de la pared; una capa expansible ubicada dentro de la cavidad alejada del orificio de salida y en comunicación de fluido con la parte semipermeable de la pared; una capa de fármaco ubicada dentro de la cavidad adyacente al orificio de salida y en relación de contacto directo o indirecto con la capa expansible; comprendiendo la capa de fármaco una formulación líquida de agente activo absorbida en partículas porosas, estando adaptadas las partículas porosas para resistir fuerzas de compactación suficientes para formar una capa de fármaco compactada sin exudación significativa de la formulación líquida de agente activo, teniendo la forma farmacéutica opcionalmente una capa de placebo entre el orificio de salida y la capa de fármaco, en la que la formulación de agente activo comprende una forma cristalina de un compuesto de la presente invención. Véase la patente estadounidense n.º 6.342.249.

Una composición farmacéutica o medicamento que comprende una forma cristalina de un compuesto de la presente invención puede administrarse por vía transdérmica. Una administración transdérmica (TD) de este tipo puede evitar el metabolismo de primer paso. Adicionalmente, puede adoptarse una estrategia de "píldora y parche", donde sólo se administra una fracción de la dosis diaria a través de la piel para generar niveles sistémicos basales, a lo que se añade terapia oral.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido que se produce de manera natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se facilitan a modo de ejemplo mediante los datos a conocer anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas que se producen de manera natural, tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, tales como lecitina de semilla de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietilensorbitano. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un agente emoliente, un agente conservante, un agente aromatizante o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una disolución en 1,3-butanodiol o puede prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites fijos estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o di-glicéridos sintéticos. Además, pueden usarse asimismo ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Tal como se observó anteriormente, las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden estar presentes como unidades diferenciadas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido puede obtenerse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes adicionales. Los comprimidos fabricados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma que fluye libremente tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un agente aglutinante (por ejemplo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón, povidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada), tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden obtenerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse para proporcionar la liberación lenta o controlada del principio activo en los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diversas proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del intestino distintas del

estómago. Esto es particularmente ventajoso con los compuestos de fórmula I cuando tales compuestos son propensos a hidrólisis ácida.

5 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un portador líquido adecuado.

10 Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

15 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen además del principio activo portadores tales como los que se sabe en la técnica que son apropiados.

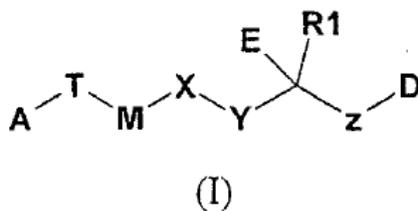
20 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que sólo requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

25 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral pueden administrarse a modo de infusión continua a través de una bomba permanente o a través de una bolsa de hospital. La infusión continua incluye la infusión mediante una bomba externa. Las infusiones pueden realizarse a través de un catéter Hickman o PICC o cualquier otro medio adecuado de administrar una formulación o bien por vía parenteral o bien por vía i.v.

30 Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquéllas que contienen una unidad o dosis diaria, subdosis diaria o una fracción apropiada de las mismas, de un fármaco.

35 Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo que está tratándose; del momento y la vía de administración; de la tasa de excreción; de otros fármacos que se han administrado anteriormente; y de la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia, tal como entienden bien los expertos en la técnica.

40 **Ejemplos: Síntesis de compuestos de fórmula I**

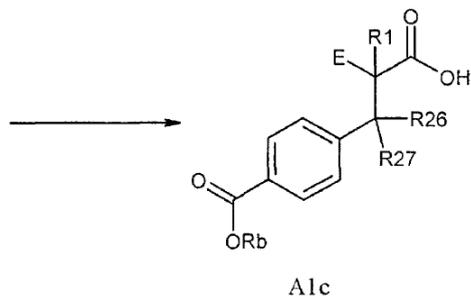
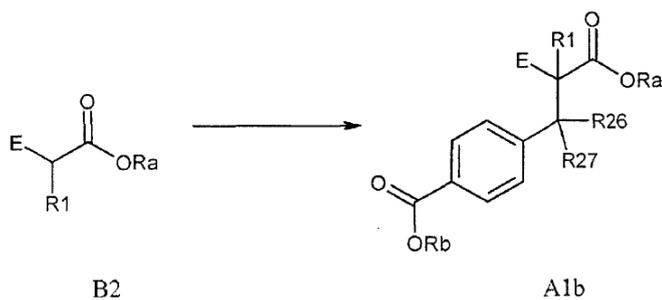


45 Los compuestos de fórmula I pueden prepararse según la metodología explicada resumidamente en los siguientes esquemas de síntesis generales o con modificaciones de estos esquemas que resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

SÍNTESIS DE DIVERSOS ELEMENTOS ESTRUCTURALES:

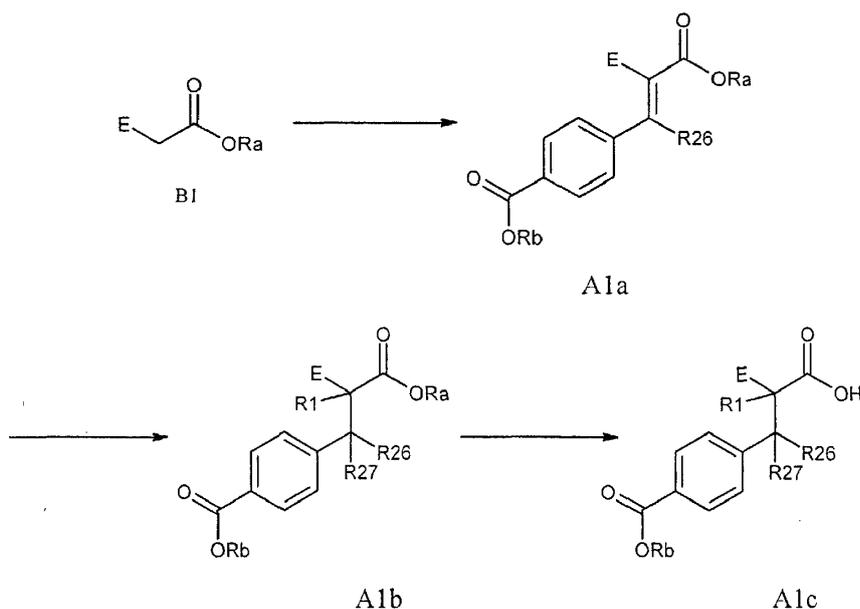
50 Los ácidos carboxílicos A1c pueden generarse usando métodos convencionales. Tal como se muestra a continuación, puede alquilarse un éster mediante la reacción con una base (tal como diisopropilamida de litio o hexametildisililamida de litio) en un disolvente adecuado (tal como THF o DME) seguido por reacción con un haluro de aralkilo. Se prefiere que los grupos Ra y Rb se elijan adecuadamente de modo que pueda tener lugar selectivamente la liberación del ácido carboxílico para generar A1c. Por ejemplo, un grupo Rb convencional puede ser un grupo metilo o etilo, mientras que el grupo Ra puede ser un grupo bencilo, t-butilo, 2-trimetilsililetilo u otros grupos que pueden retirarse selectivamente en condiciones donde el otro grupo éster Rb permanecería intacto.

55



5 Una ruta alternativa para la síntesis de este elemento estructural particular puede implicar la condensación de un derivado de ácido acético con un aldehído o una cetona, lo que conduce al producto intermedio de éster α,β -insaturado A1a. Los ésteres A1a pueden hidrogenarse en condiciones que están bien documentadas en la bibliografía (por ejemplo, atmósfera de hidrógeno y paladio sobre carbono como catalizador en un disolvente tal como etanol) para generar los ésteres de carboxilato A1b (donde R1 y R27 son ambos hidrógeno). Puede tener lugar la adición en 1,4 de un grupo alquilo mediante la reacción con un nucleófilo de carbono adecuado (por ejemplo reacción mediada por cobre de alquil-litio o alquil-reactivo de Grignard) para producir compuestos A1b en los que R27 es alquilo. Otros métodos para la incorporación de R27 incluyen la reacción con haluros de dialquilzinc con o sin la presencia de catalizadores metálicos. El grupo R1 puede incorporarse en A1b mediante la extinción de los aniones generados en las reacciones anteriores con un electrófilo adecuado (por ejemplo R1-Hal donde Hal es un halógeno o un éster de trifluorometanosulfonato u otro grupo saliente adecuado). Por otra parte, la reacción comentada anteriormente puede extinguirse con una fuente de protones adecuada (por ejemplo cloruro de amonio acuoso o ácido clorhídrico acuoso diluido) para dar los compuestos A1b en los que R1 es H. Alternativamente, el grupo R1 también puede incorporarse a partir de A1b (R1 = H) mediante enolización seguido por reacción con un electrófilo adecuado R1-Hal.

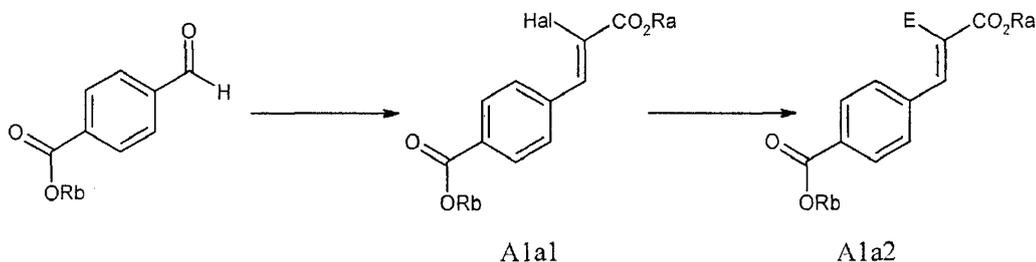
20



25 Una ruta para los precursores A1a2 implica la reacción de un haluro vinílico A1a1 con un reactivo organometálico. Estos haluros vinílicos A1a1 (donde Hal representa bromuro o yoduro) pueden generarse a partir de los aldehídos correspondientes y un reactivo de Homer-Emmons halogenado $(RO)_2P(O)CH(Hal)CO_2Ra$ (Toke *et al*, Tetrahedron

51, 9167 (1995.); Vanderwal *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (18), 5393-5407 (2003)) en presencia de una base o mediante la reacción del mismo aldehído de partida con $[\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{IPh})\text{CO}_2\text{Ra}]^{(+)}[\text{BF}_4]^{(-)}$ en diclorometano en presencia de una fuente de haluro tal como bromuro de tetra-*n*-butilamonio o yoduro de tetra-*n*-butilamonio (Huang *et al.*, *J. Org. Chem.* 67, 8261(2002))

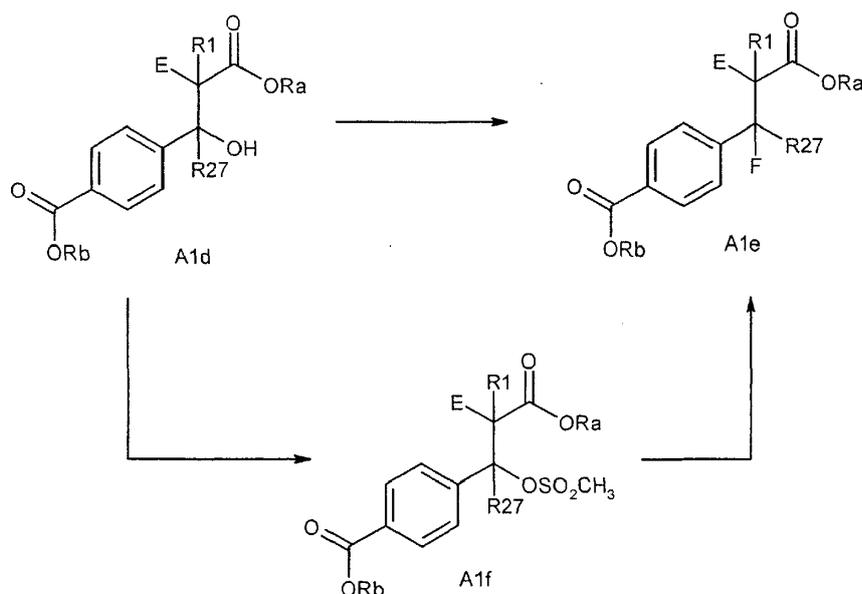
5



Los compuestos de fórmula A1d pueden prepararse a través de la condensación de derivados de ácido fenilacético con aldehídos o cetonas, que se realiza de manera tal que no tiene lugar deshidratación. Ejemplos de métodos para esta conversión serían la desprotonación de un derivado de éster de ácido fenilacético con una base adecuada, seguido por la adición de una cetona o aldehído aromático. Este grupo hidroxilo puede manipularse para proporcionar un análogo de fluoruro A1e mediante una variedad de métodos establecidos. Se sabe que la reacción de alcoholes con agentes fluorantes (tales como Et_2NSF_3 , $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$, etc.) produce directamente los fluoruros correspondientes. Alternativamente, puede convertirse el alcohol en un buen grupo saliente tal como un mesilato y puede tratarse con una fuente de fluoruro tal como CsF o KF.

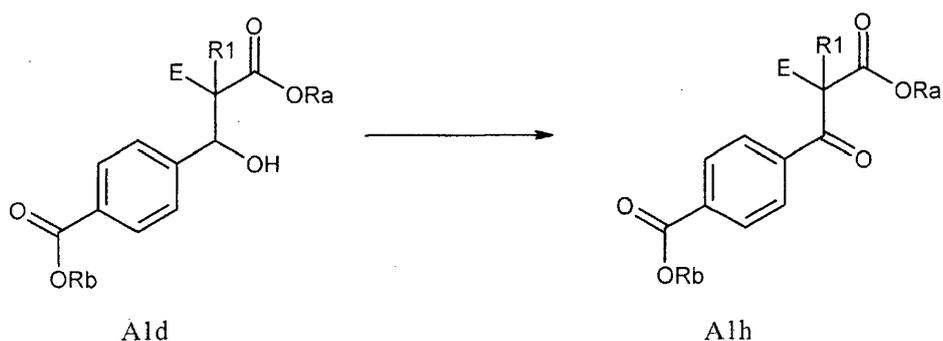
10

15



20

Si R27 en A1d es hidrógeno, la oxidación también puede conducir a un producto intermedio A1h. Esta oxidación puede tener lugar mediante un método adecuado, tal como oxidación con peryodinato de Dess-Martin, oxidación de Swern u oxidación con otros oxidantes adecuados tales como PCC, PDC, o reactivos similares.

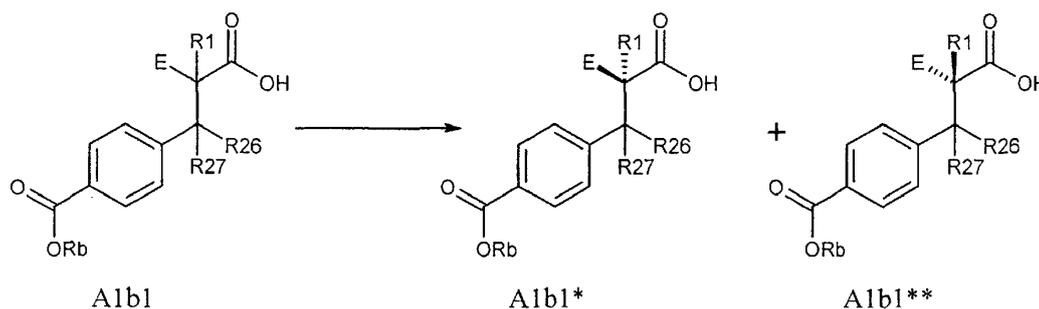


25

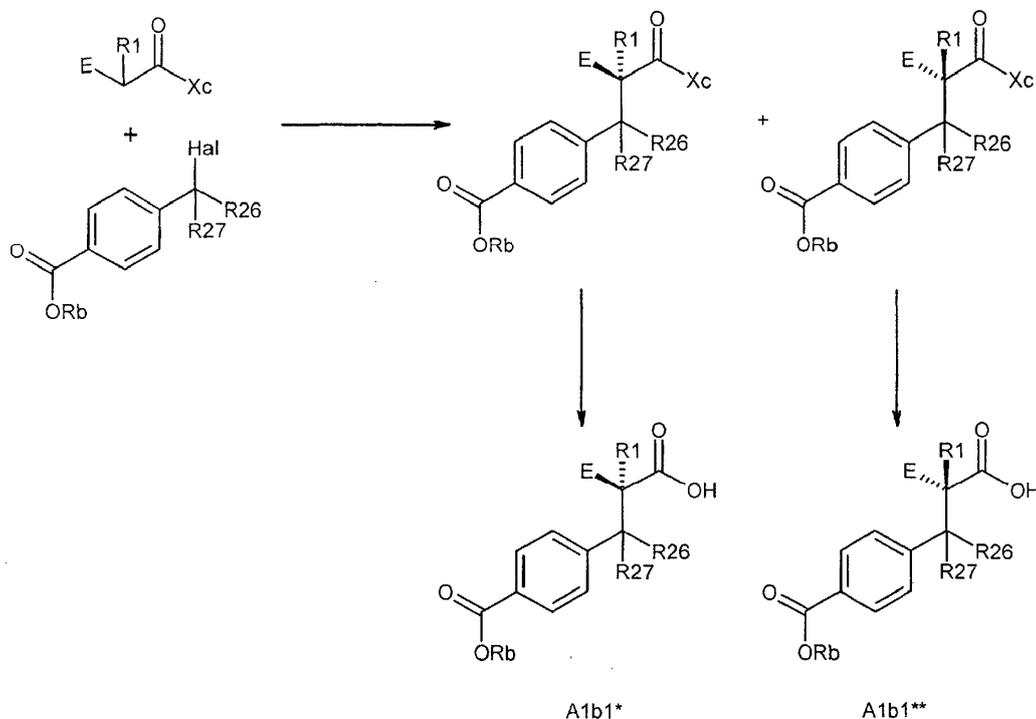
Se reconoce que el átomo de carbono al que se unen E, Z e Y es un centro asimétrico. La síntesis de los compuestos de la invención en forma enantioméricamente pura puede lograrse mediante la utilización de los

métodos descritos anteriormente si el material de partida A1b1 existe en forma enantioméricamente pura. Puede generarse un precursor ópticamente puro A1b1* mediante la resolución de A1b1 racémico o mediante el uso de métodos de síntesis que generan el centro asimétrico de una manera enantioselectiva.

- 5 Los métodos de resolución incluyen la generación de una mezcla diastereomérica de sales de carboxilato con una amina ópticamente activa, que puede separarse mediante cristalización fraccionada. La acidificación de las sales diastereoméricas individuales y el aislamiento del ácido carboxílico proporciona los enantiómeros individuales del ácido carboxílico (D. Kozma: "CRCC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation" CRC Press, 2001). Alternativamente, pueden prepararse mezclas diastereoméricas de derivados de amida o éster mediante la condensación del ácido carboxílico racémico con una amina o alcohol ópticamente activo, respectivamente; estos diastereómeros pueden separarse mediante métodos cromatográficos y/o cristalización fraccionada. Entonces se generan los enantiómeros puros a partir de los diastereómeros individuales mediante la reconversión del ácido carboxílico, usando métodos que están bien establecidos en la bibliografía.

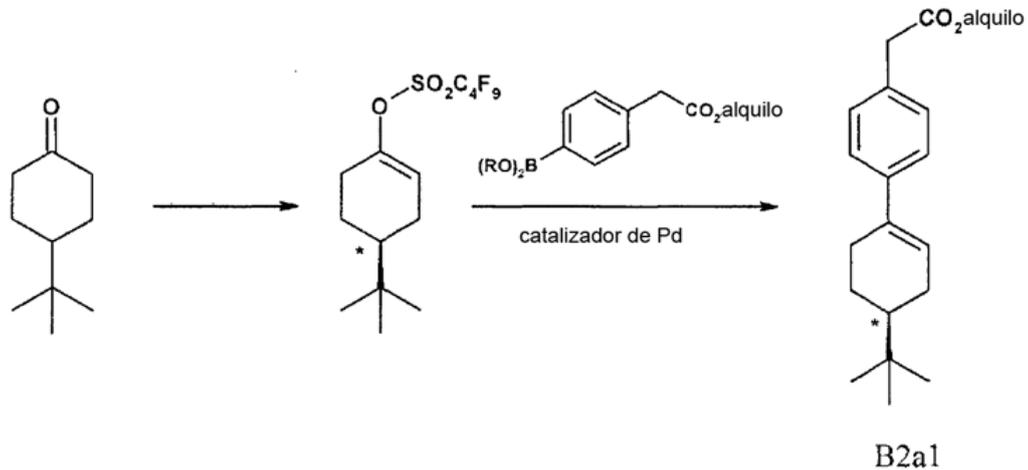


- 20 Los métodos que generan el centro quiral de manera enantioselectiva incluyen, pero no se limitan a, la alquilación de precursores que contienen un auxiliar quiral Xc. Esto debe generar una cantidad desigual de dos diastereómeros, que pueden separarse mediante cristalización fraccionada o cromatografía. Tras la separación de los diastereómeros, pueden convertirse en los ácidos enriquecidos enantioméricamente correspondientes mediante procedimientos conocidos y pueden procesarse adicionalmente dando lugar a los compuestos de la invención tal como se describe en los ejemplos a continuación.



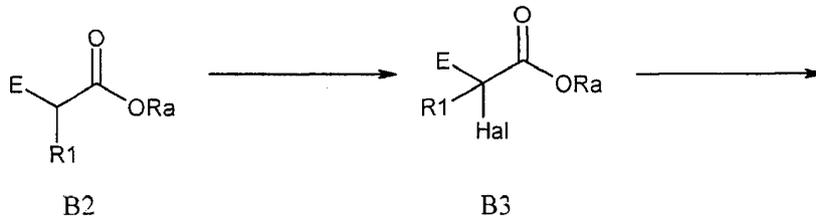
- 30 Pueden estar presentes centros asimétricos en otras posiciones de la molécula. Como ejemplo, la sustitución en un grupo ciclohexenilo genera un nuevo centro quiral en el compuesto 1.267. Este centro puede fijarse en un precursor funcionalizado apropiadamente antes de la construcción de la molécula diana. Una posible ruta para este precursor quiral implica la desimetrización de una cetona racémica. Se ha notificado que la reacción de 4-t-butilciclohexanona con una base de amida quiral genera el enolato quiral correspondiente de una manera enantioselectiva [Busch-Petersen y Corey, Tetrahedron Letters 41, 6941(2000), Lyapkalo *et al*, Synlett 1292(2001)]. La conversión del

5 enolato en un trifluorometanosulfonato o un nonafluorobutanosulfonato [Busch-Petersen y Corey, *Tetrahedron Letters* 41, 6941(2000), Lyapkalo *et al*, *Synlett* 1292(2001)], conduce a un precursor quiral que puede usarse en etapas posteriores (a continuación se muestra un enantiómero específico, pero debe entenderse que cualquier enantiómero puede sintetizarse mediante modificaciones de este método). Entonces puede procesarse el precursor B2a1 así obtenido dando lugar al enantiómero individual tal como se describió anteriormente.



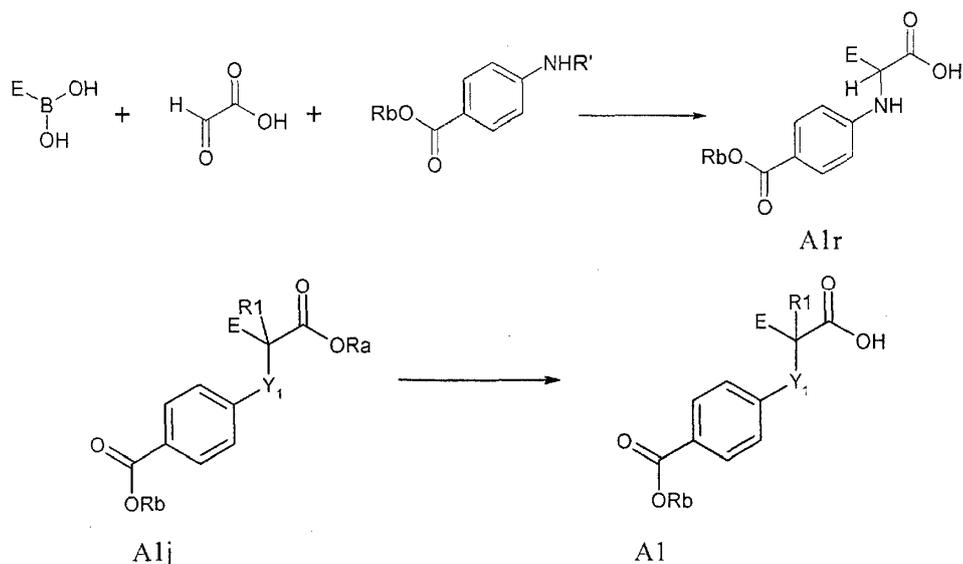
10 Cuando Y en A1 es un heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, los elementos estructurales requeridos para la síntesis del compuesto objetivo son tal como se muestra a continuación. Puede funcionalizarse el material de partida B2 para generar un producto intermedio B3, donde Hal es un halógeno u otro buen grupo saliente (por ejemplo, reacción de B2 con N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono caliente). La reacción del producto intermedio B3 con un fenol o tiofenol o con una anilina sustituida de manera adecuada en presencia de una base adecuada conduce al producto intermedio A1j. Si Y1 es azufre, puede oxidarse con un oxidante adecuado (por ejemplo mCPBA, ácido peroxiacético o ácido peroxitrifluoroacético) para dar la sulfona o sulfóxido correspondiente. La conversión adicional para dar los ácidos carboxílicos correspondientes A1 (Y1 = O, S, SO₂) puede realizarse mediante la retirada selectiva del grupo protector Ra tal como se comentó anteriormente.

15



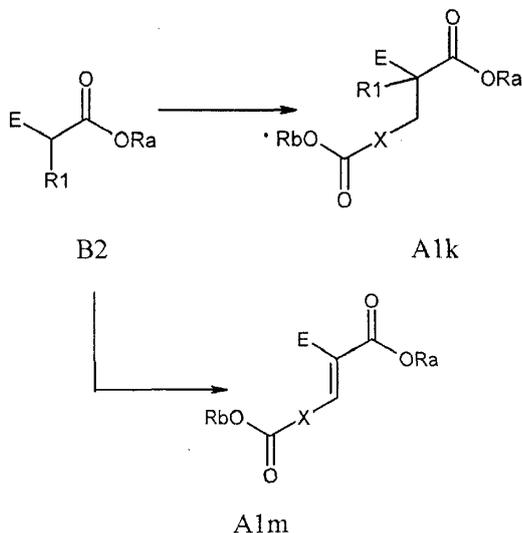
20 Un método para la síntesis de precursores con la estructura general A1r implica una adaptación de la reacción de Mannich con ácido borónico de Petasis (Kurti, L., Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, 2005, 340-342; Petasis, N.A., Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 583-586). En este caso, se mezclan un ácido borónico E-B(OH)₂, una anilina funcionalizada y ácido glioxílico en razones equimolares en diclorometano, dando como resultado la formación de precursores A1r.

25



Una ruta alternativa para dar A1j donde Y₁ es nitrógeno implica la aminación reductora de un α -cetoéster con una anilina sustituida de manera adecuada. Por otra parte, si el grupo "Hal" en B3 es hidroxilo, puede usarse una reacción de acoplamiento de Mitsunobu para generar el producto intermedio A1j donde Y₁ es oxígeno o azufre.

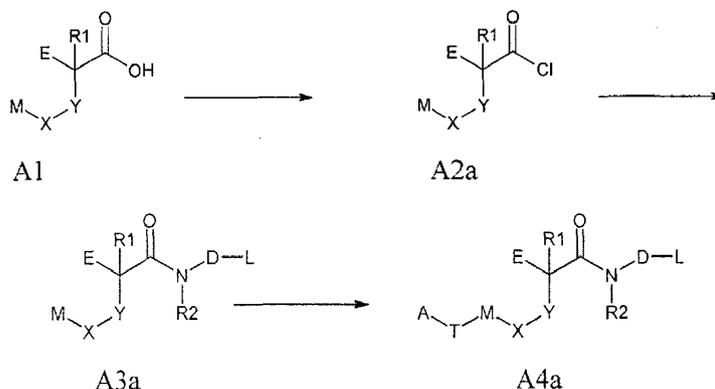
Los métodos mostrados en los esquemas anteriores pueden modificarse para permitir el acceso a compuestos donde X es diferente de un fenilo 2,4-disustituido. Por ejemplo, la reacción de B2 (R₁ = H) con un aldehído puede conducir al compuesto A1m, donde el grupo X puede ser un grupo cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, alquino o alqueno sustituido. De manera similar, la reacción de B2 con un precursor halogenado puede conducir a un análogo A1k. Modificaciones adicionales de estos productos intermedios tal como se ilustró anteriormente podrían conducir a los compuestos de la invención.



A continuación se facilita a modo de ejemplo un método que puede usarse para sintetizar los compuestos de fórmula I (donde Z es $-C(O)NR^2-$). Se convierten los ácidos carboxílicos A1 en las amidas correspondientes mediante métodos conocidos para reacciones de formación de enlace amida. Como ejemplo, la generación de un cloruro de ácido A2a a partir de A1 tiene lugar en condiciones convencionales (por ejemplo cloruro de tionilo en tolueno o cloruro de oxalilo y DMF catalítica en diclorometano). El tratamiento del cloruro de ácido A2a con aminas o anilinas genera las amidas deseadas A3a. Alternativamente, pueden acoplarse directamente las aminas con el ácido carboxílico A1 mediante el uso de un agente de activación (por ejemplo, DCC o EDCl con o sin un catalizador tal como DMAP) para generar las amidas A3a. Cuando D es un grupo aromático, entonces pueden funcionalizarse adicionalmente amidas de arilo A3a con un sustituyente apropiado (por ejemplo un grupo halo tal como un grupo bromo o yodo en el anillo de arilo D) a través de reacciones de acoplamiento de enlace C-C mediadas por metal (por ejemplo, paladio) para dar amidas funcionalizadas adicionalmente A3a. La hidrólisis del grupo éster de A3a (por ejemplo M = $-CO_2CH_3$) da como resultado un ácido carboxílico A3a (en el que M = $-CO_2H$), que entonces puede acoplarse con ácidos carboxílicos o ácidos aminoalquilfosf(i)ónicos que contienen taurina o amina usando

reacciones de formación de enlace amida convencionales para generar los compuestos seleccionados como objetivo A4a (M = -NHCO-).

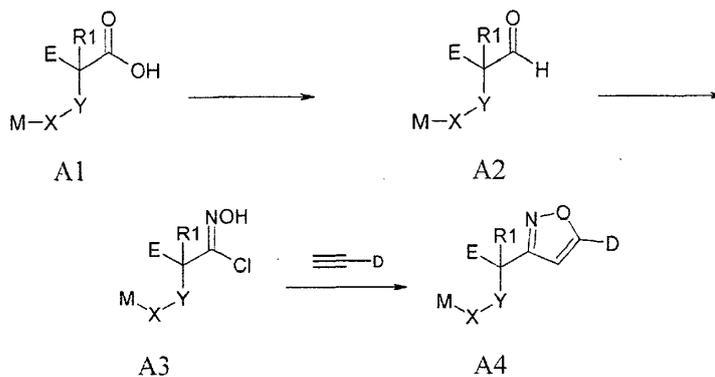
- 5 El enlace amida en la última etapa también puede formarse mediante otros métodos notificados conocidos para la formación de enlace amida, por ejemplo, la reacción de un éster N-hidroxisuccinimídico y taurina da el derivado de amida de taurina objetivo A4a. También pueden usarse otros ésteres activados (por ejemplo ésteres pentafluorofenílicos) para efectuar la formación del enlace amida.



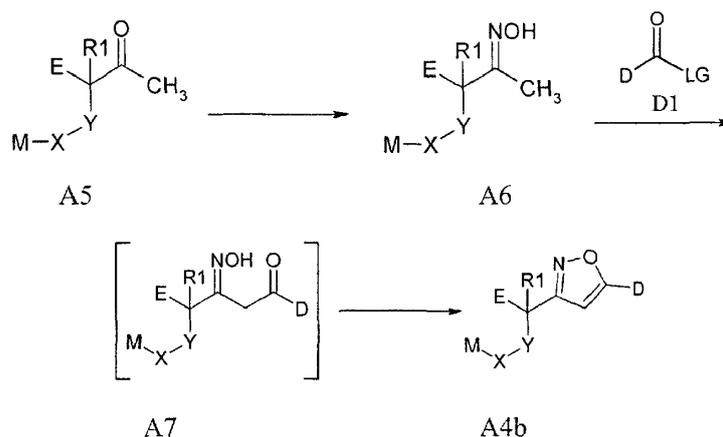
- 15 En la secuencia a continuación se facilita a modo de ejemplo una ruta para la síntesis del núcleo de isoxazol. Puede convertirse el carboxilato A1 en el aldehído A2b mediante métodos conocidos en la bibliografía, incluyendo métodos donde se reduce el carboxilato dando lugar a la fase de alcohol, seguido por oxidación de nuevo dando lugar al aldehído. El aldehído resultante A2b se convierte en la cloro-oxima A3b mediante una secuencia de dos etapas: (i) formación de oxima (por ejemplo, tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de acetato de sodio u otra base adecuada seguido por) (ii) cloración de la oxima (por ejemplo, usando N-clorosuccinimida en un disolvente adecuado tal como DMF). Una reacción de cicloadición [3+2] de A3 con derivados de acetileno terminales sustituidos (Yao *et al*, Tetrahedron 1998, 54(5/6), 791-822,) conduce a isoxazoles con la estructura general A4b.
- 20

En esta fase, puede realizarse la modificación en D, con el fin de alcanzar el patrón de sustitución deseado en este fragmento tal como se ilustra en los ejemplos. La modificación en el fragmento M conduce a la generación de compuestos de fórmula I tal como se describirá a continuación.

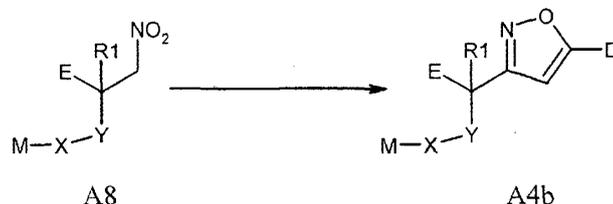
25



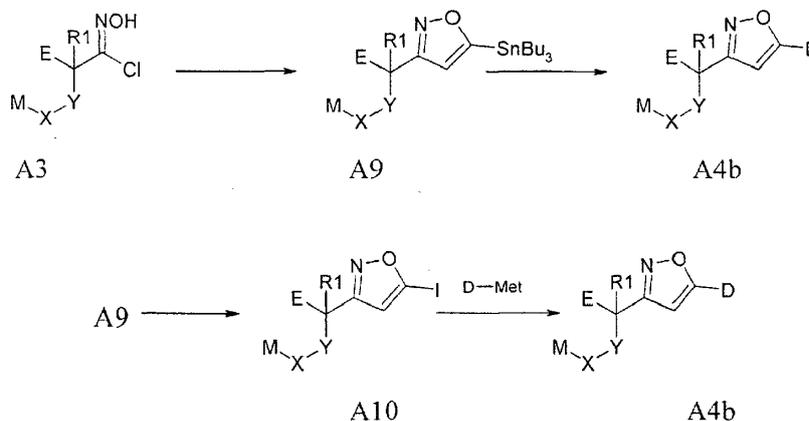
- 30 Otro posible enfoque para la construcción del núcleo de isoxazol comienza con la reacción de la cetona A5 (que puede generarse a partir del ácido carboxílico A1 o un equivalente sintético) con clorhidrato de hidroxilamina o un derivado de hidroxilamina protegido en O en presencia de una base adecuada. La desprotonación del derivado de oxima resultante A6 y la reacción con un precursor D1 (Singh *et al*, Chem. Pharm. Bull. 1999, 47(10), 1501-1505) (en el que LG es un grupo saliente tal como -OEt, -NMe(OMe), -Cl, etc.) conducirá a un producto intermedio A7 que se cicla espontáneamente o en condiciones de deshidratación para generar A4b.



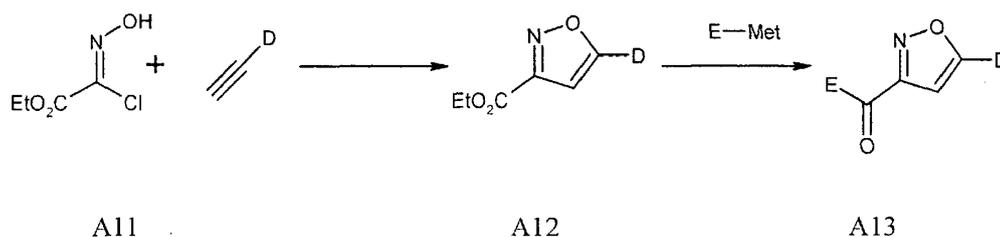
5 También puede tener lugar la síntesis de isoxazoles a partir de compuestos nitro A8, que se someten a reacciones de cicloadición [3+2] con derivados de acetileno (Cereda *et al*, Tetrahedron Lett. 2001, 42(30) 4951) para generar isoxazoles A4b.



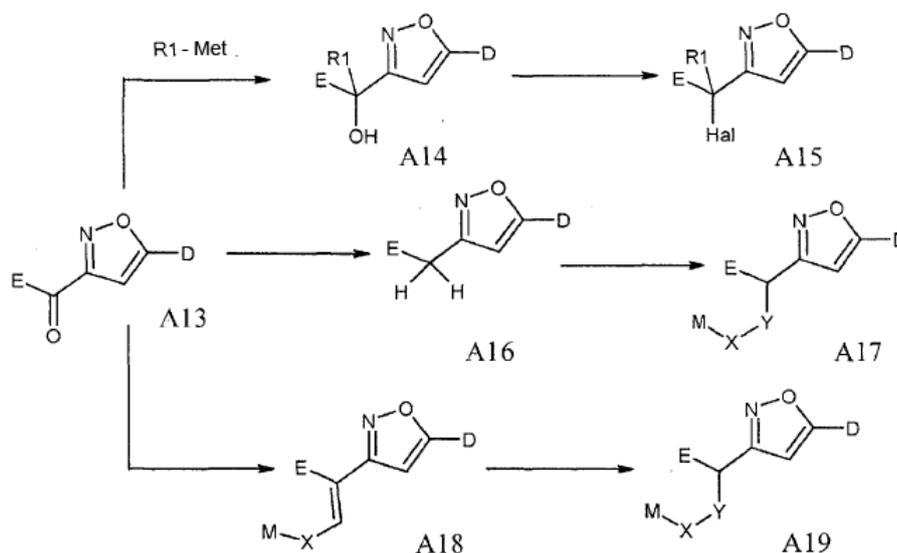
10 En otra ruta, puede hacerse reaccionar el precursor A3 con 1-tributylestanilacetileno (Lee *et al*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13(22) 4117-4120) para generar un producto intermedio A9. Puede acoplarse este estannano con un triflato o haluro de arilo en presencia de un catalizador metálico para generar un precursor A4b. Alternativamente, la yodación de A9 genera A10, que entonces puede acoplarse con un precursor metalado D-Met para generar A4b. En este caso, Met es un metal tal como MgBr, MgCl, MgI, Sn(n-Bu)₃, ZnCl, B(OH)₂, etc.



15 También se prevén modificaciones de los sustituyentes en la posición 3 de un producto intermedio de isoxazol para dar los compuestos deseados. Por ejemplo, la cloro-oxima A11 disponible comercialmente puede someterse a una reacción de cicloadición [3+2] con un alquino para generar el producto intermedio A12. Puede usarse el éster en A12
 20 o un equivalente sintético al que puede accederse a partir del mismo tal como un cloruro de ácido, éster activado o una amida, en reacciones con reactivos organometálicos E-Met para generar cetonas A13. En este caso, Met es un metal tal como Li, MgBr, MgCl, MgI, Sn(n-Bu)₃, ZnCl, etc. y E es arilo, alquilo o cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, etc. tal como se definió anteriormente.



Las cetonas intermedias A13 pueden ser los materiales de partida para múltiples transformaciones. Por ejemplo, la adición de reactivos organometálicos R1-Met a A13 da como resultado la generación de alcoholes A14. En este caso, Met es un metal tal como Li, MgBr, MgCl, MgI, Sn(n-Bu)₃, ZnCl, etc. El alcohol intermedio A14 puede convertirse a su vez en A15 halo-sustituído (en el que Hal es F, Cl, Br, I, OSO₂arilo, OSO₂CF₃ u otro grupo saliente adecuado). La reducción del grupo ceto en A13 para dar lugar a A16 que contiene metileno puede llevarse a cabo usando química convencional, que proporciona un precursor para A17. A13 también puede ser un sustrato para reacciones de olefinación que conducen a productos intermedios A18 que pueden modificarse adicionalmente para dar A19.

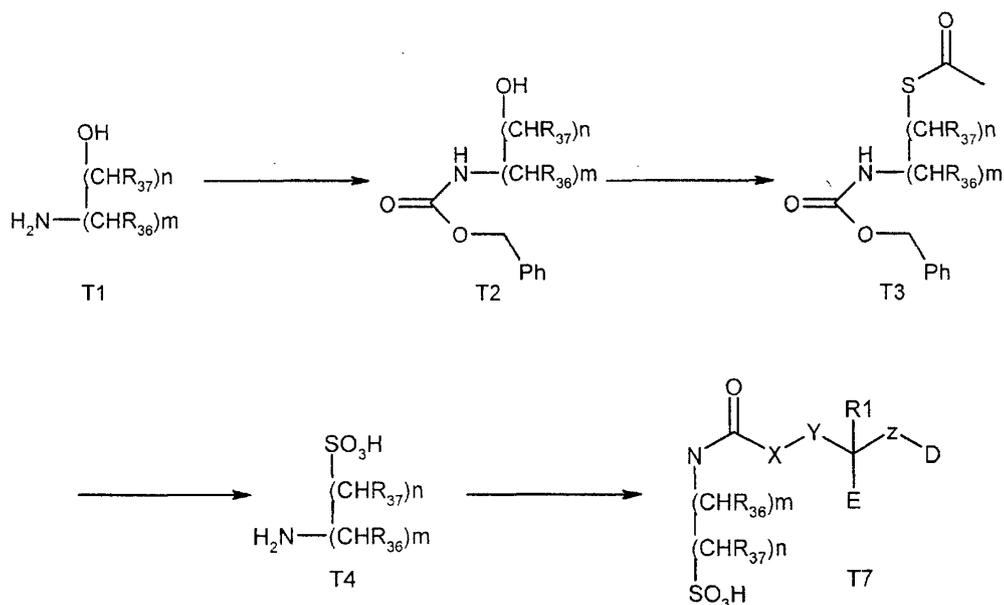


Pueden usarse métodos similares para la síntesis de análogos donde Y es O, N, etc., tal como se describió anteriormente.

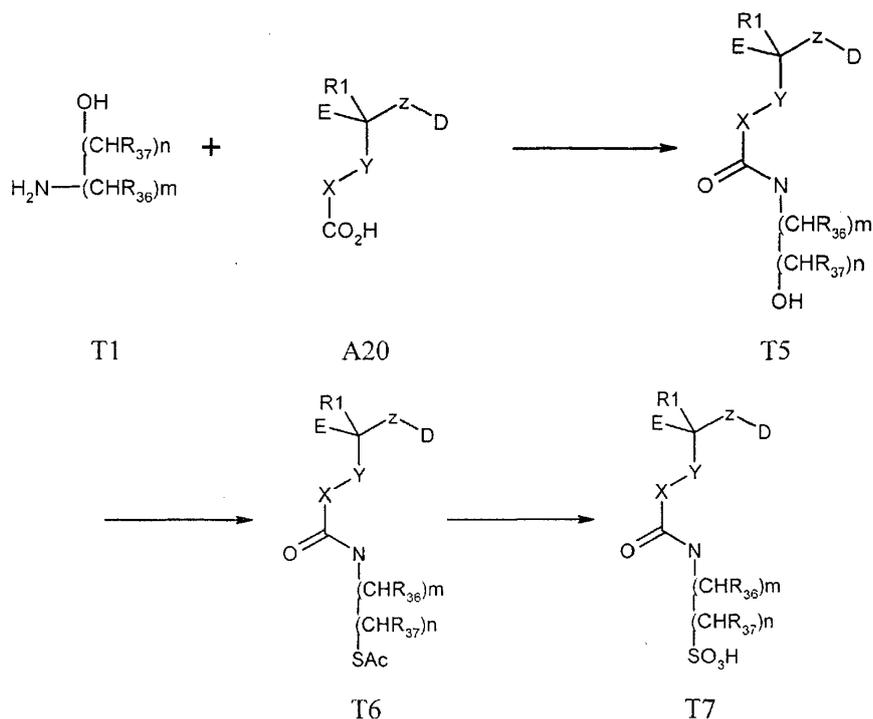
Pueden introducirse los fragmentos de A-T-M deseados en diversos puntos de la síntesis como una unidad preformada. Alternativamente, las modificaciones de un producto intermedio de precursor en la región A-T-M también pueden conducir a las configuraciones de A-T-M deseadas. Para proporcionar ejemplos, la siguiente sección describe algunas de las muchas rutas sintéticas viables para la modificación de los fragmentos de A-T-M, que o bien pueden usarse para preparar los fragmentos de A-T-M que se desea que se incorporen en una ruta de síntesis en diversos puntos o bien para modificar un producto intermedio de precursor.

Los ejemplos para los fragmentos de A-T-M incluyen ácidos aminosulfónicos, ácidos aminofosfónicos y ácidos aminofosfínicos. Pueden preverse muchas rutas de síntesis para estos compuestos y algunos ejemplos se comentan en la sección siguiente.

Pueden sintetizarse análogos de taurina a partir de aminoalcoholes usando métodos existentes (por ejemplo: Xu y Xu, *Synthesis* 2004, págs. 276-282). Pueden protegerse los aminoalcoholes con sustituyentes apropiados con un grupo tal como CO₂CH₂Ph para producir productos intermedios como T2, tal como se facilita a modo de ejemplo a continuación. Entonces se trata el alcohol resultante con ácido tioacético en condiciones de Mitsunobu (por ejemplo trifetilfosfina y azodicarboxilato de dietilo) en un disolvente tal como THF para generar un éster de tioacetato T3. La oxidación para dar el ácido sulfónico con peróxido de hidrógeno en ácido fórmico conduce al ácido aminosulfónico T4. Estos fragmentos de ácido aminosulfónico pueden acoplarse con ácidos carboxílicos directamente en condiciones habituales (por ejemplo DCC, EDCI, etc.) o hacerse reaccionar con derivados de ácido carboxílico activados de manera adecuada (por ejemplo ésteres de pentafluorofenol, ésteres de N-hidrolilsuccimida) para generar los compuestos objetivo T7.

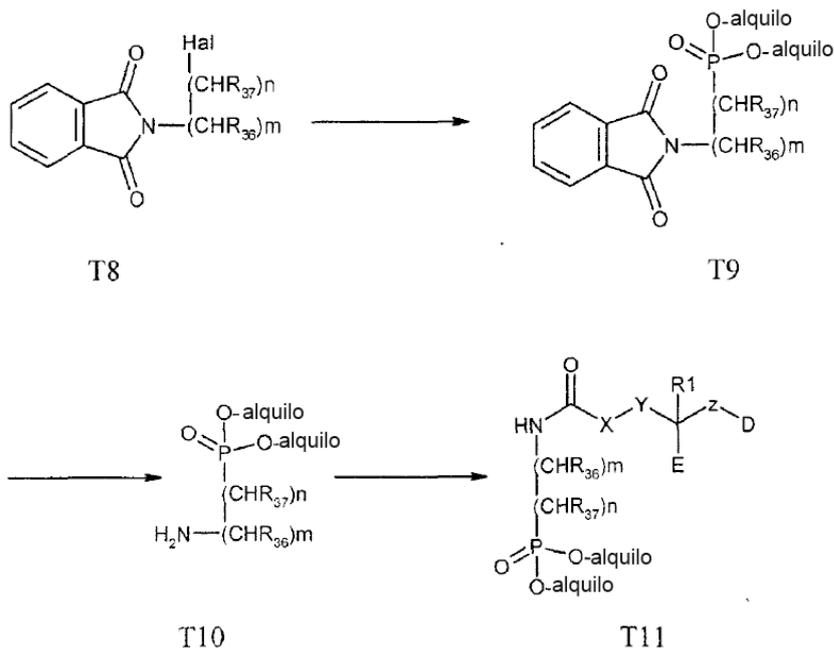


5 En una ruta alternativa, pueden acoplarse los aminoalcoholes T1 con un precursor de ácido carboxílico para dar compuestos de fórmula T5 y entonces puede convertirse el grupo alcohol en T5 en un ácido sulfónico T7 mediante una secuencia similar a la mostrada anteriormente:

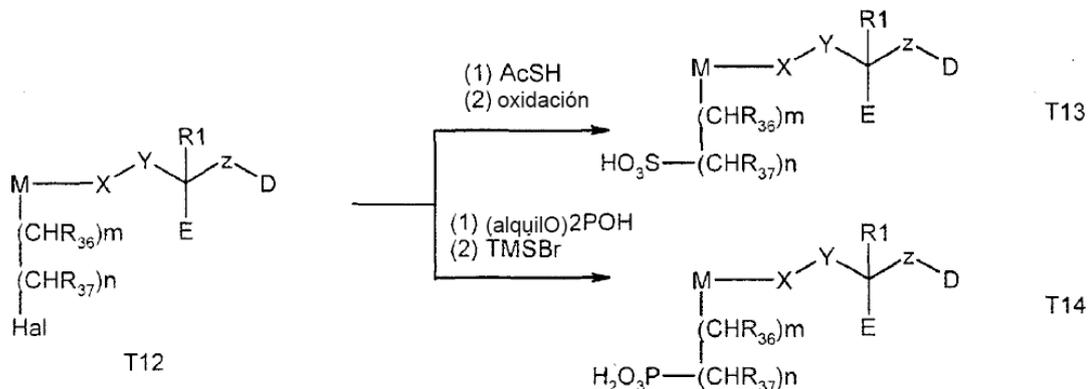


10 Pueden prepararse los ácidos aminofosfónico y aminofosfínico mediante métodos conocidos. Tal como se muestra a continuación, la reacción de Arbuzov de haloalquilaminas protegidas de manera adecuada T8 con un fosfito (por ejemplo $(\text{alquilo})_3\text{P}$) o un fosfonato de hidrógeno (por ejemplo $(\text{alquilo})_2\text{POH}$) o un reactivo equivalente da como resultado la formación de un éster de fosfonato T9. Entonces se retira selectivamente el grupo protector de amina y se acopla el aminofosfonato resultante T10 con un ácido carboxílico para generar una versión protegida del compuesto objetivo T11. La retirada de los grupos alquilo del éster de fosfonato se logra en condiciones bien conocidas (por ejemplo reacción con bromo- o yodo-trimetilsilano en un disolvente adecuado tal como diclorometano). Puede emplearse una secuencia similar para la síntesis de ácidos aminofosfínicos, excepto que se usa $(\text{alquil})\text{P}(\text{O}-\text{alquil})_2$ en la reacción de Arbuzov inicial.

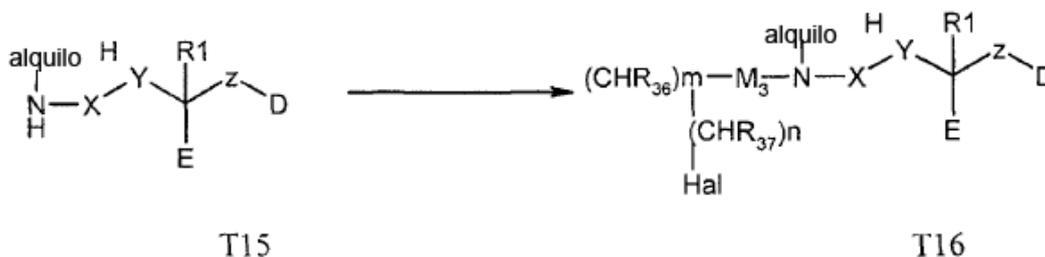
20



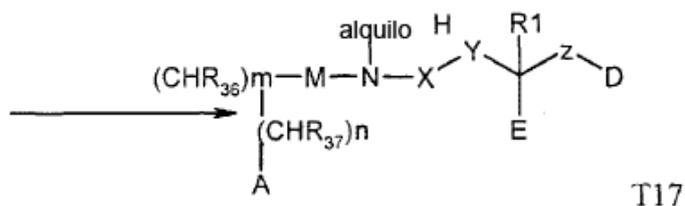
5 Pueden utilizarse métodos relacionados para la síntesis de compuestos en los que M es oxígeno, un alqueno, un alquino, sulfonamida, etc. Por ejemplo, pueden hacerse reaccionar precursores halogenados T12 (donde Hal es un halógeno o un grupo saliente adecuado) con fuentes de fósforo o azufre tales como fosfitos o tioacetatos y convertirse en los objetivos deseados T13 o T14 mediante métodos similares a los descritos anteriormente.



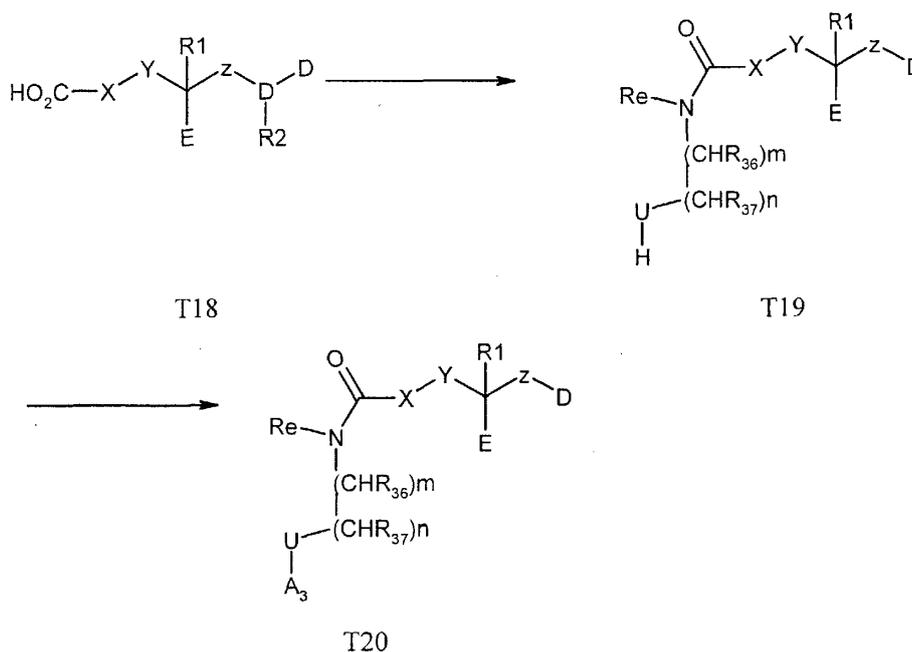
10 En la ruta a continuación, se funcionaliza el grupo amino unido a X para generar un derivado T16 donde M₃ es un carbonilo o un grupo SO₂ y Hal es un halógeno u otro grupo saliente adecuado. La sustitución de este halógeno por un fosfonato, fosfinato o sulfonato siguiendo los métodos descritos anteriormente dará compuestos en los que A es un grupo fosfonato, fosfinato o sulfonato.



15



5 La reacción de diaminas o aminoalcoholes con ácidos carboxílicos T18 (o ésteres activados derivados de los mismos) genera amidas T19, en las que Re es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y U es oxígeno o NR_g, donde R_g es hidrógeno o alquilo C₁₋₆. La conversión de T19 para dar los sulfamatos o sulfatos correspondientes T20 (A₃ = HO₃S-) puede tener lugar mediante la reacción con PhOSO₂Cl en un disolvente adecuado tal como diclorometano y en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, seguido por hidrólisis.



10

Síntesis de compuestos de profármaco de fosfonato

1) PREPARACIÓN DE UN PROFÁRMACO DE FOSFONATO

15 Los profármacos pueden introducirse en diferentes fases de la síntesis. Los más a menudo, estos profármacos se obtienen a partir de los ácidos fosfónicos de fórmula I debido a su labilidad.

20 Los ácidos fosfónicos de fórmula I pueden alquilarse con electrófilos tales como haluros de alquilo y sulfonatos de alquilo en condiciones de sustitución nucleófila para dar ésteres de fosfonato. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de fórmula 1 en la que GR²¹ es un grupo aciloxialquilo mediante alquilación directa de compuestos de fórmula I con un haluro de aciloxialquilo apropiado (por ejemplo, Cl, Br, I; Phosphorus Sulfur 54:143 (1990); Synthesis 62 (1988)) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, piridina, TEA, diisopropiletilamina) en disolventes adecuados tales como DMF (J. Med. Chem. 37:1875 (1994)). El componente de carboxilato de estos haluros de aciloxialquilo incluye pero no se limita a acetato, propionato, isobutirato, pivalato, benzoato, carbonato y otros carboxilatos.

30 También pueden usarse dialquilacetales de dimetilformamida para la alquilación de ácidos fosfónicos (Collect. Czech Chem. Commu. 59:1853 (1994)). Los compuestos de fórmula I en los que GR²¹ es un carbonato cíclico, una lactona o un grupo ftalidilo también pueden sintetizarse mediante alquilación directa de los ácidos fosfónicos libres con haluros apropiados en presencia de una base adecuada tal como NaH o diisopropiletilamina (J. Med. Chem. 38:1372 (1995); J. Med. Chem. 37:1857 (1994); J. Pharm. Sci. 76:180 (1987)).

35 Alternativamente, estos profármacos de fosfonato pueden sintetizarse mediante las reacciones de los diclorofosfonatos correspondientes y un alcohol (Collect Czech Chem. Commun. 59:1853 (1994)). Por ejemplo, se hace reaccionar un diclorofosfonato con arilalcoholes y fenoles sustituidos en presencia de una base tal como piridina o TEA para dar los compuestos de fórmula I en la que GR²¹ es un grupo arilo (J. Med. Chem. 39:4109

- (1996); J. Med. Chem. 38:1372 (1995); J. Med. Chem. 37:498 (1994)) o un grupo arilalquilo (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 38:2345 (1992)). Los profármacos que contienen disulfuro (Antiviral Res. 22:155 (1993)) pueden prepararse a partir de un diclorofosfonato y 2-hidroxietildisulfuro en condiciones convencionales. Los diclorofosfonatos también son útiles para la preparación de diversas fosfonamidas como profármacos. Por ejemplo, el tratamiento de un diclorofosfonato con amoniacó da tanto una monofosfonamida como una difosfonamida; el tratamiento de un diclorofosfonato con 1-amino-3-propanol da una 1,3-propilfosfonamida cíclica; el tratamiento de un éster monofenilico de clorofosfonato con un éster de aminoácido en presencia de una base adecuada da un monofosfonamido de monofenilo sustituido.
- 5
- 10 Tales diclorofosfonatos reactivos pueden generarse a partir de los ácidos fosfónicos correspondientes con un agente de cloración (por ejemplo, cloruro de tionilo, J. Med. Chem. 1857 (1994); cloruro de oxalilo, Tetrahedron Lett. 31:3261 (1990); pentacloruro de fósforo, Synthesis 490 (1974)). Alternativamente, puede generarse un diclorofosfonato a partir de sus ésteres de fosfonato de disililo (Synth. Commu. 17:1071 (1987)) o ésteres de fosfonato de dialquilo (Tetrahedron Lett. 24:4405 (1983); Bull. Soc. Chim. 130:485 (1993)) correspondientes.
- 15
- Los compuestos de fórmula I pueden ser éster de fosfonato mixto (por ejemplo, ésteres fenílicos y bencílicos, o ésteres fenílicos y aciloxialquílicos) incluyendo los ésteres mixtos combinados químicamente tales como profármacos combinados con fenilo y bencilo notificados en Bioorg. Med. Chem. Lett. 7:99 (1997).
- 20
- Los diclorofosfonatos también son útiles para la preparación de diversas fosfonamidas como profármacos. Por ejemplo, el tratamiento de un diclorofosfonato con una amina (por ejemplo un éster alquílico de aminoácido tal como éster etílico de L-alanina) en presencia de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, piridina, etc.) da la bisfosfonamida correspondiente; el tratamiento de un diclorofosfonato con 1-amino-3-propanol da una 1,3-propilfosfonamida cíclica; el tratamiento de un éster monofenilico de clorofosfonato con un éster de aminoácido en presencia de una base adecuada da un monofosfonamido de monofenilo sustituido. También se notifica que los acoplamiento directos de un ácido fosfónico con una amina (por ejemplo un éster alquílico de aminoácido tal como éster etílico de L-alanina) dan los bisamidatos correspondientes en condiciones de Mukaiyama (J. Am. Chem. Soc., 94:8528 (1972)).
- 25
- 30 Los profármacos de SATE (S-acetiltioetilo) pueden sintetizarse mediante la reacción de acoplamiento de los ácidos fosfónicos de fórmula I y S-acil-2-tioetanol en presencia de DCC, EDCl o PyBOP (J. Med. Chem. 39:1981 (1996)).
- Los ésteres de fosfonato cíclicos de 1,3-propanodiolos sustituidos pueden sintetizarse mediante o bien reacciones del diclorofosfonato correspondiente con un 1,3-propanodiol sustituido o bien reacciones de acoplamiento usando reactivos de acoplamiento adecuados (por ejemplo, DCC, EDCl, PyBOP; Synthesis 62 (1988)). Los productos intermedios de diclorofosfonato reactivos pueden prepararse a partir de los ácidos correspondientes y agentes de cloración tales como cloruro de tionilo (J. Med. Chem. 1857 (1994)), cloruro de oxalilo (Tetrahedron Lett. 31:3261 (1990)) y pentacloruro de fósforo (Synthesis 490 (1974)). Alternativamente, estos diclorofosfonatos también pueden generarse a partir de ésteres disilílicos (Synth. Commun. 17:1071 (1987)) y ésteres dialquílicos (Tetrahedron Lett. 24:4405 (1983); Bull. Soc. Chim. Fr., 130:485 (1993)).
- 35
- 40
- Alternativamente, estos ésteres de fosfonato cíclicos de 1,3-propanodiolos sustituidos se preparan a partir de ácidos fosfónicos mediante acoplamiento con dioles en condiciones de reacción de Mitsunobu (Synthesis 1 (1981); J. Org. Chem. 52:6331 (1992)), y otros reactivos de acoplamiento ácido incluyendo, pero sin limitarse a, carbodiimidas (Collect. Czech. Chem. Commun. 59:1853 (1994); Bioorg. Med. Chem. Lett. 2:145 (1992); Tetrahedron Lett. 29:1189 (1988)) y sales de benzotriazoloxitris-(dimetilamino)fosfonio (Tetrahedron Lett. 34:6743 (1993)).
- 45
- Los ácidos fosfónicos también se someten a formación de profármaco cíclico con acetales cíclicos u *orto*-ésteres cíclicos de propano-1,3-dioles sustituidos para proporcionar profármacos como en el caso de los ésteres de ácido carboxílico (Helv. Chim. Acta. 48:1746 (1965)). Alternativamente, también son precursores de acoplamiento adecuados sulfitos o sulfatos cíclicos más reactivos, para reaccionar con sales de ácido fosfónico. Estos precursores pueden obtenerse a partir de los dioles correspondientes tal como se describe en la bibliografía.
- 50
- Alternativamente, los ésteres de fosfonato cíclicos de 1,3-propanodiolos sustituidos pueden sintetizarse mediante reacción de esterificación *trans* con 1,3-propanodiol sustituido en condiciones adecuadas. Los anhídridos mixtos de ácidos fosfónicos originales generados *in situ* en condiciones apropiadas reaccionan con dioles para dar profármacos como en el caso de ésteres de ácido carboxílico (Bull. Chem. Soc. Jpn. 52:1989 (1979)). También se sabe que los ésteres arílicos de fosfonatos se someten a transesterificación con productos intermedios de alcóxilo (Tetrahedron Lett. 38:2597 (1997); Synthesis 968 (1993)).
- 55
- 60
- Puesto que el fósforo es un átomo estereogénico, la formación de un profármaco con un 1,3-propano-diol sustituido producirá una mezcla de isómeros. Por ejemplo, la formación de un profármaco con un 1-3-propanodiol 1-(V)-sustituido racémico da una mezcla racémica de profármacos *cis* y una mezcla racémica de profármacos *trans*. El uso del 1-3-propanodiol sustituido enantioenriquecido con la configuración R da profármacos R-*cis* y R-*trans* enantioenriquecidos. Estos compuestos pueden separarse mediante una combinación de cromatografía en columna y/o cristalización fraccionada.
- 65

Los compuestos de fórmula I pueden ser ésteres de fosfonato mixtos (por ejemplo, ésteres de fosfonato de fenil-bencilo, ésteres de fosfonato de fenil-aciloxialquilo, ésteres fenílicos de aminoácido, etc.). Por ejemplo, Meier, *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7: 99 notifican profármacos de fenil-bencilo combinados químicamente.

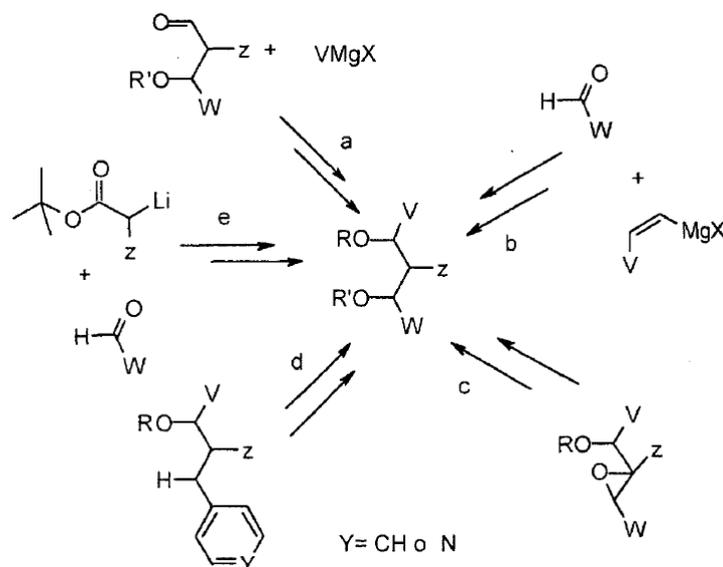
Los ésteres de fosfonato de propilo cíclicos sustituidos de fórmula I pueden sintetizarse mediante la reacción del diclorofosfonato correspondiente y el 1,3-propanodiol sustituido. A continuación se facilitan métodos no limitativos para preparar los 1,3-propanodiolos sustituidos.

Síntesis de los 1-3-propanodiolos usados en la preparación de determinados profármacos

La descripción de esta etapa incluye diversos métodos sintéticos para la preparación de los siguientes tipos de propano-1,3-diolos: i) 1-sustituidos; ii) 2-sustituidos; y iii) con formación de anillo en 1,2 o 1,3. Pueden introducirse o modificarse diferentes grupos en la parte de profármaco de la molécula, es decir en el resto propanodiol, o bien durante la síntesis de los dioles o bien tras la síntesis de los profármacos.

i) 1,3-Propanodiolos 1-sustituidos

Los propano-1,3-diolos pueden sintetizarse mediante varios métodos bien conocidos en la bibliografía. Las adiciones de Grignard de arilo a 1-hidroxiopropan-3-al dan propano-1,3-diolos 1-aril-sustituidos (ruta a). Este método permitirá la conversión de diversos haluros de arilo sustituidos para dar 1,3-propanodiolos 1-aril-sustituidos (Coppi, *et al.*, J. Org. Chem., 1988, 53, 911). También pueden usarse haluros de arilo para sintetizar propanodiolos 1-sustituidos mediante el acoplamiento de Heck de 1,3-diox-4-eno seguido por reducción e hidrólisis (Sakamoto, *et al.*, Tetrahedron Lett., 1992, 33, 6845). Pueden convertirse una variedad de aldehídos aromáticos en 1,3-propanodiolos 1-sustituidos mediante la adición de Grignard de vinilo seguido por hidrobioración (ruta b). Los aldehídos aromáticos sustituidos también son útiles para la adición de t-butilacetato de litio seguido por reducción de éster (ruta e) (Turner., J. Org. Chem., 1990, 55 4744). En otro método, pueden convertirse alcoholes cinamílicos comercialmente disponibles en alcoholes epoxídicos en condiciones de epoxidación asimétrica catalítica. Estos alcoholes epoxídicos se reducen mediante Red-A1 para dar como resultado propano-1,3-diolos enantioméricamente puros (ruta c). Alternativamente, pueden obtenerse 1,3-diolos enantioméricamente puros mediante reducción con borano quiral de derivados de hidroxietil aril cetona (Ramachandran, *et al.*, Tetrahedron Lett., 1997, 38 761). Pueden oxigenarse derivados de propan-3-ol de piridilo, quinolina e isoquinolina para dar propano-1,3-diolos 1-sustituidos mediante la formación de N-óxido seguido por transposición en condiciones de anhídrido acético (ruta d) (Yamamoto, *et al.*, Tetrahedron, 1981, 37, 1871).

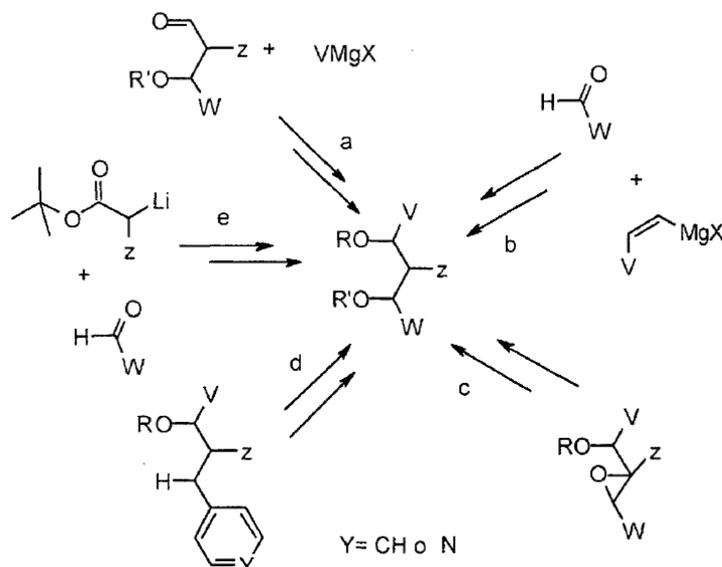


ii) 1,3-Propanodiolos 2-sustituidos:

Pueden obtenerse diversos propano-1,3-diolos 2-sustituidos a partir de 2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol comercialmente disponible. Puede convertirse metanotricarboxilato de trietilo en el triol mediante reducción completa (ruta a) o pueden obtenerse derivados de diol-ácido monocarboxílico mediante hidrólisis parcial y reducción de diéster (Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, Nueva York, 1989). También se sabe que el nitrotriol da el triol mediante eliminación reductora (ruta b) (Latour, *et al.*, Synthesis, 1987, 8, 742). El triol puede derivatizarse como un monoacetato o carbonato mediante tratamiento con cloruro de alcanóilo o alquilcloroformiato,

respectivamente (ruta d) (Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley, Nueva York, 1990). La sustitución de arilo se efectúa mediante oxidación para dar el aldehído seguido por adiciones de Grignard de arilo (ruta c) y el aldehído también pueden convertirse en aminas sustituidas mediante reacciones de aminación reductora (ruta e).

5



iii) 1,3-Propanodiolos con formación de anillo:

- 10 Los profármacos de fórmula I donde V - Z o V - W están condensados mediante tres carbonos se obtienen a partir de derivados de ciclohexanodiol. Puede usarse *cis,cis*-1,3,5-ciclohexanotriol comercialmente disponible para la formación del profármaco. Este ciclohexanotriol también puede modificarse tal como se describe en el caso de los propano-1,3-dioles 2-sustituidos para dar diversos análogos. Estas modificaciones pueden realizarse o bien antes o bien después de la formación de profármacos. Pueden obtenerse diversos 1,3-ciclohexanodiolos mediante
- 15 metodología de Diels-Alder usando pirona como el dieno (Posner, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 5295). También pueden obtenerse derivados de ciclohexidilol mediante adiciones de olefina de óxido de nitrilo (Curran, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 6023). Alternativamente, pueden obtenerse precursores de ciclohexilo a partir de ácido quínico (Rao, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 547.)

20 2) DESPROTECCIÓN DE FOSFONATO

Pueden prepararse compuestos seleccionados a partir de ésteres de fosfonato usando condiciones de escisión de éster de fosfonato y fosfato conocidas. En general, se han usado haluros de sililo para escindir los diversos ésteres de fosfonato, seguido por hidrólisis suave de los ésteres de fosfonato de sililo resultantes para dar los ácidos fosfónicos

25 deseados. Dependiendo de la estabilidad de los productos, estas reacciones se llevan a cabo habitualmente en presencia de eliminadores de ácido tales como 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano, 2,6-lutidina, etc. Tales haluros de sililo incluyen, clorotrimetilsilano (Rabinowitz, *J. Org. Chem.*, 1963, 28: 2975), bromotrimetilsilano (McKenna, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 155), yodotrimetilsilano (Blackburn, *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 870). Alternativamente, pueden escindirse ésteres de fosfonato en condiciones de ácido fuerte (por ejemplo, HBr, HCl, etc.) en disolventes polares, preferiblemente ácido acético (Moffatt, *et al.*, patente estadounidense 3.524.846, 1970) o agua. Estos ésteres también pueden escindirse a través de diclorofosfonatos, preparados

30 tratando los ésteres con agentes de halogenación por ejemplo pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, BBr₃, etc. (Pelchowicz, *et al.*, *J. Chem. Soc.*, 1961, 238) seguido por hidrólisis acuosa para dar ácidos fosfónicos. Pueden escindirse ésteres de fosfonato de arilo y bencilo en condiciones de hidrogenólisis (Lejczak, *et al.*, *Synthesis*, 1982, 412; Elliott, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1985, 28: 1208; Baddiley, *et al.*, *Nature*, 1953, 171: 76) o condiciones de reducción metálica por disolución (Shafer, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99: 5118). También se han usado condiciones electroquímicas (Shono, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1979, 44: 4508) y de pirólisis (Gupta, *et al.*, *Synth. Commun.*, 1980, 10: 299) para escindir diversos ésteres de fosfonato.

40 Los siguientes ejemplos se proporcionan de manera que pueda entenderse más completamente la invención.

EJEMPLO 1.001:

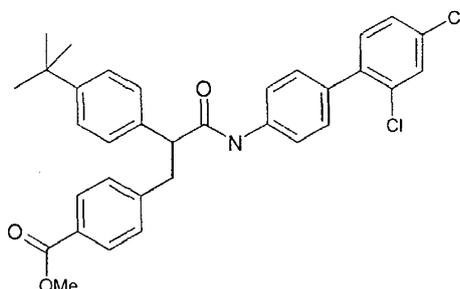
2-[4-[2-(4-terc-Butil-fenil)-2-(2',4'-dicloro-bifenil-4-il-carbamoil-etil]-benzoilamino}-etanosulfonato de sodio

45

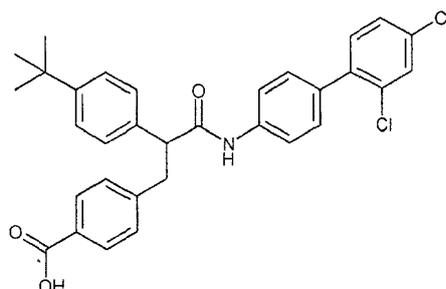
Etapa A:

Se añadió cloruro de tionilo (1,8 ml) a 3,137 g del ácido carboxílico de partida (preparado tal como se notifica en Bioorg. Med. Chem Lett. 2004, 14, 2047-2050) en 25 ml de tolueno y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante un periodo de 1 h. Se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida. Se usó inmediatamente el cloruro de ácido bruto, obtenido como un aceite amarillo.

Se trató una muestra de 1,672 g del cloruro de ácido anterior en tolueno (25 ml) con 4-yodoanilina (1,547 g) y N,N-diisopropil-etilamina (1,54 ml). Se calentó la mezcla resultante a 100°C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M acuoso y cloruro de sodio saturado. Tras secar sobre sulfato de magnesio y cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo-hexanos) se obtuvo la yodoanilida (1,179 g). CL-EM (m/z): 542,6 (M+H)⁺

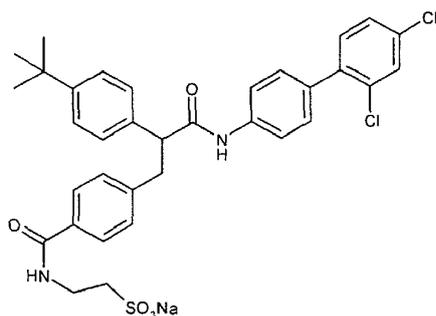
Etapa B:

Se colocó una mezcla del yoduro de arilo de la etapa A anterior (659 mg) en THF:etanol:agua (6 ml:3 ml:2 ml) en un vial de vidrio y se trató con ácido 2,4-diclorofenilborónico (1,137 g), 96 mg de dicloruro de bis(tri(o-tolil)fosfina)paladio y carbonato de sodio (659 mg). Se selló el matraz y se calentó la mezcla de reacción en un reactor de microondas a 125°C durante un periodo de 6 min. A la mezcla resultante se le añadió un exceso de ácido clorhídrico 1 M acuoso y acetato de etilo. Se filtró la mezcla heterogénea a través de un lecho de Celite. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y cloruro de sodio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexanos proporcionó la bifenilamida (442 mg). CL-EM (m/z): 560,4 (M+H)⁺

Etapa C:

A una disolución del éster metílico obtenido en la etapa B anterior (442 mg) en THF: metanol: agua (30 ml:20 ml:10 ml) se le añadió hidróxido de sodio (347 mg) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante un periodo de 15 h. Se eliminaron el THF y el metanol a presión reducida. Se trató el residuo con un exceso de HCl 1 M acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica (agua, cloruro de sodio saturado), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró dejando el ácido carboxílico bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. CL-EM (m/z): 546,6 (M+H)⁺

Etapa D

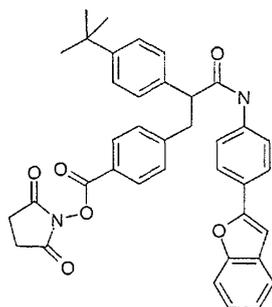


5 Al ácido carboxílico bruto derivado de 442 mg del éster metílico correspondiente (etapa C, anterior) en DMF (5 ml) se le añadieron HOBt-H₂O (130 mg), EDCI (183 mg), taurina (129 mg) y N, N-diisopropiletilamina (0,194 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 21 h. Se añadió una disolución de carbonato de sodio (541 mg en agua) y se cargó la mezcla bruta sobre la parte superior de una columna de gel de sílice de fase inversa (C18). Se eluyó la columna con un gradiente de acetonitrilo y agua. Se concentraron las fracciones que contenían producto y se coevaporaron con una mezcla de acetonitrilo y tolueno. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. CL-EM: (m/z): 653,6 (M+H)⁺. Análisis elemental calculado para C₃₄H₃₅N₂O₅Cl₂SNa + 4H₂O: C: 54,62, H: 5,53, N: 3,75. Hallado: C: 54,38, H: 5,28, N: 3,77

EJEMPLO 1.002:

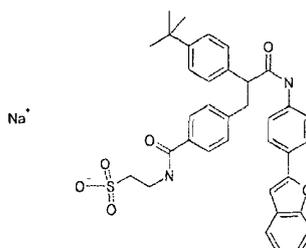
15 2-{4-[2-(4-Benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-benzoilamino}-etanosulfonato de sodio

Etapa A



20 Se agitó una mezcla de 200 mg de ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-benzoico (preparado como en el ejemplo 1.001, etapas A - C, excepto porque se usó ácido benzofuran-2-ilborónico en lugar de ácido 2,4-diclorofenilborónico en la etapa B), 65 mg de N-hidroxisuccinimida y 91 mg de DCC en THF a temperatura ambiente durante un periodo 16 h. Se retiró el precipitado blanco formado mediante filtración y se enjuagó con THF. Se concentró el filtrado y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo-hexanos. Se obtuvo el producto éster N-hidroxisuccinílico como una espuma blanca (230 mg). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 10,28 (1H, s), 7,98 - 8,00 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,80 - 7,83 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,65 - 7,68 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,59 - 7,63 (2H, m), 7,51 - 7,53 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,37 - 7,38 (4H, d, J = 2,0Hz), 7,23 - 7,29 (3H, m), 4,01 - 4,06 (1H, m), 3,50 - 3,60 (1H, m), 3,10 - 3,14 (1H, m), 2,87 (4H, s), 1,25 (9H, s).

30 Etapa B:



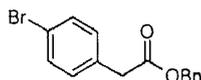
35 Se calentó una mezcla del éster N-hidroxisuccinílico obtenido anteriormente (230 mg), taurina (91 mg) y trietilamina (0,2 ml) en una mezcla de etanol (2 ml) y agua (1 ml) en un reactor de microondas a 125°C durante un periodo de 6 min. Se trató la mezcla bruta con un exceso de hidróxido de sodio acuoso y se cargó sobre la parte superior de una columna de gel de sílice de fase inversa. Se eluyó el producto con un gradiente de acetonitrilo-agua. Se

concentraron las fracciones que contenían producto para proporcionar el compuesto del título. ¹H-RMN (MeOH-d4): δ 7,78 - 7,81 (2H, d, *J* = 8,8Hz), 7,69 - 7,72 (2H, d, *J* = 7,9Hz), 7,55 - 7,58 (2H, d, *J* = 8,8Hz), 7,47 - 7,50 (2H, d, *J* = 8,5Hz), 7,38 (4H, s), 7,31 - 7,34 (2H, d, *J* = 8,3Hz), 7,17 - 7,27 (2H, m), 7,08 (1H, s), 3,94 - 3,99 (1H, m), 3,75 - 3,79 (2H, m), 3,49 - 3,57 (1H, m), 3,04 - 3,08 (3H, m), 1,31 (9H, s).

5 EJEMPLO 1.003:

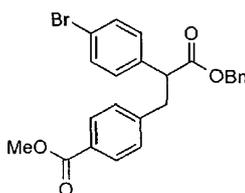
Sal de sodio del ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoyl)-2-(4-ciclohex-1-enil-fenil)-etil]-benzoilamino-etanosulfónico

10 Etapa A:



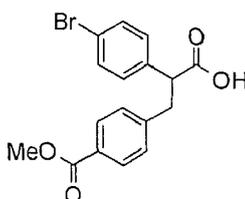
15 A una disolución con agitación de ácido 4-bromofenilacético (7,5 g, 35,0 mmol) en DMF (60 ml) a ta se le añadieron Cs₂CO₃ (12,41 g, 38,15 mmol) y bromuro de bencilo (6,77 g, 39,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, y luego a 100°C durante 1 h y se enfrió hasta ta. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se vertió en HCl 1 N (50 ml) frío. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x100 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el producto bruto en hexanos para proporcionar éster bencilico del ácido (4-bromo-fenil)acético como un sólido blanco. (10,65 g, 100%): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,25 - 7,34 m, 5 H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo-hexanos (1:5); R_f = 0,8.

25 Etapa B:



30 A una disolución con agitación de éster bencilico del ácido (4-bromo-fenil)acético (14,7 g, 48,3 mmol) en THF anhidro (15 ml) se le añadió LiHMDS (50,7 ml, 50,7 mmol, disolución en tolueno 1,0 M) a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h a -78°C, y entonces se añadió gota a gota benzoato de metil-4-bromometilo (11,6 g, 50,7 mmol, en THF 3,0 ml), se agitó durante 2 h a -78°C y entonces se permitió que se calentase hasta ta durante 1 h. Tras la finalización, se extinguió la reacción con disolución saturada de NH₄Cl (20 ml) y se agitó durante 10 min. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se recristalizó el producto bruto en una cantidad mínima de EtOAc y hexano a temperatura ambiente para proporcionar éster metílico del ácido 4-[2-benciloxicarbonil-2-(4-bromo-fenil)-etil]-benzoico como un sólido blanco (14,2 g, 90%): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,25 - 7,28 (m, 3 H), 7,11 - 7,15 (m, 6 H), 5,06 (dd, *J* = 12,3, 28,5 Hz, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,83 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 3,41 (dd, *J* = 8,4, 13,8 Hz, 1 H), 3,05 (dd, *J* = 7,2, 13,5 Hz, 1 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo-hexanos (1:4); R_f = 0,6.

Etapa C:



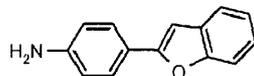
45 A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 4-[2-benciloxicarbonil-2-(4-bromo-fenil)-etil]-benzoico (0,7 g, 1,54 mmol) en EtOH (25 ml) a ta, se le añadió óxido de platino (IV) (0,1 g) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h bajo gas H₂ (1 atm).

50 Se filtró la mezcla de reacción a través de un tapón de Celite, se lavó con acetato de etilo (50 ml) y se concentró a presión reducida. Se secó el producto bruto a vacío durante 3 h para proporcionar éster metílico del ácido 4-[2-(4-bromo-fenil)-2-carboxi-etil]-benzoico (0,51 g, 91%): ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,52 (s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,4

Hz, 2 H), 7,48 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 3,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,30 (dd, $J = 8,4, 13,8$ Hz, 1 H), 3,0 (dd, $J = 8,1, 13,8$ Hz, 1 H).

Etapa D:

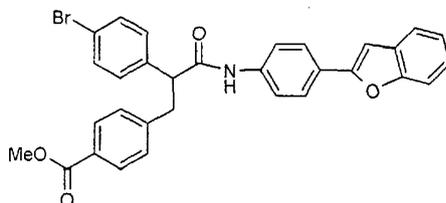
5



Se calentó una mezcla de 4-yodo-anilina (25,0 g, 114,1 mmol), ácido 2-benzofuran-borónico (27,7 g, 171,2 mmol), PdCl₂(O-tolilfosfina) (11,66 g, 14,8 mmol) y Na₂CO₃ (60,49 g, 570,7 mmol) en DME/EtOH/H₂O (4:2:1) (700 ml) a 125°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se repartió el residuo (acetato de etilo/agua) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano para proporcionar 4-benzofuran-2-il-fenilamina (11) como un sólido de color amarillo pálido (23,78 g, 99,5%): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,66 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,51 - 7,55 (m, 2 H), 7,20 - 7,23 (m, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 6,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 3,83 (sa, 2 H), condiciones de CCF: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo/hexanos (2:1); R_f = 0,45.

15

Etapa E:



20

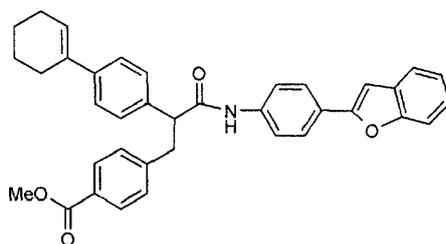
A una suspensión con agitación de éster metílico del ácido 4-[2-(4-bromo-fenil)-2-carboxi-etil]-benzoico (0,4 g, 1,10 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,28 g, 2,7 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 14 h, se concentró a presión reducida y se coevaporó con CH₂Cl₂ (2x10 ml). Se secó el material bruto a vacío durante 3 h. Se trató el cloruro de ácido bruto (0,4 g, 1,04 mmol) con 4-benzofuranfenilamina (etapa E anterior, 0,26 g, 1,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,6 ml, 3,12 mmol) en CH₂Cl₂ a 0°C. Se agitó la mezcla resultante durante 14 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se trató el residuo con MeOH y se filtró el precipitado y se lavó con MeOH frío para dar éster metílico del ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoi)-2-(4-bromo-fenil)-etil]-benzoico como un sólido parduzco (0,4 g, 69%): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,38 - 7,47 (m, 5 H), 7,09 - 7,20 (m, 7 H), 6,87 (s, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,53 - 3,64 (m, 2 H), 3,0 (dd, $J = 6,6, 12,9$ Hz, 1 H); LC-MS $m/z = 554$ [C₃₁H₄₂NBrO₄+H]⁺; condiciones de CCF: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo/hexanos (2:1); R_f = 0,4.

25

30

Etapa F:

35

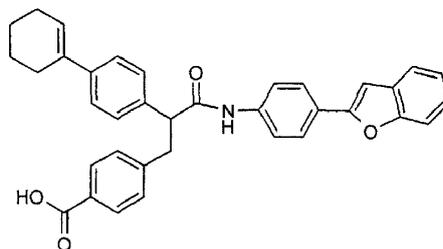


Se calentó una mezcla de éster metílico del ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoi)-2-(4-bromo-fenil)-etil]-benzoico (0,4 g, 0,74 mmol), ácido ciclohexen-2-ilborónico (0,23 g, 1,85 mmol), PdCl₂(o-tolilfosfina) (75 mg, 0,096 mmol) y Na₂CO₃ (390 mg, 3,70 mmol) en DME/EtOH/H₂O (4:2:1) (17,5 ml) en un baño de aceite a 130°C durante 2 h, se enfrió hasta ta, se filtró y se lavó con EtOAc (20 ml). Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se extrajo la mezcla bruta con acetato de etilo (100 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexanos (3:2) para proporcionar éster metílico del ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoi)-2-(4-ciclohex-1-enil-fenil)-etil]-benzoico como un sólido blanco (0,42 g). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10,23 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,54 - 7,65 (m, 4 H), 7,21 - 7,34 (m, 8 H), 6,10 (ta, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,45 (dd, $J = 8,7, 13,5$ Hz, 1 H), 3,04 (dd, $J = 6,6, 13,5$ Hz, 1 H), 2,25 - 2,40 (m, 2 H), 2,10 - 2,20 (m, 2 H), 1,64 - 1,72 (m, 2 H), 1,54 - 1,59 (m, 2 H); LC-MS $m/z = 556$ [C₃₇H₃₃NO₄+H]⁺; condiciones de CCF: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo/hexanos (2:1); R_f = 0,45.

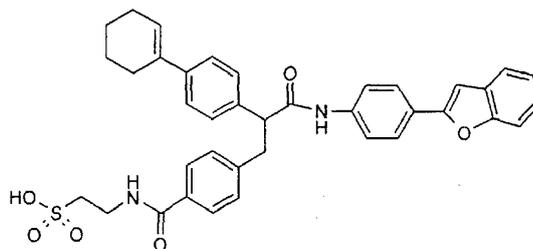
40

45

50

Etapa G:

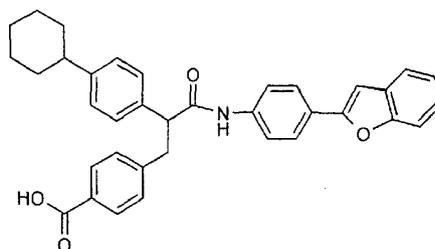
- 5 A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-ciclohex-1-enil-fenil)-etil]-benzoico (6) (0,42 g, 0,75 mmol) en EtOH/THF/H₂O (4:2:1) (20 ml) a ta, se le añadió NaOH ac. al 40% (2,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida y se acidificó el producto bruto con HCl 4 N (pH = 2). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. Se secó el compuesto resultante a vacío para proporcionar ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-ciclohex-1-enil-fenil)-etil]-benzoico como un sólido (0,35 g): ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 10,23 (s, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 4 H), 7,55 - 7,66 (m, 4 H), 7,20 - 7,40 (m, 9 H), 6,10 (ta, 1 H), 4,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,45 (dd, *J* = 5,0, 9,0 Hz, 1 H), 3,03 (dd, *J* = 5,7, 12,9 Hz, 1 H), 2,20 - 2,40 (m, 2 H), 2,10 - 2,15 (m, 2 H), 1,65 - 1,75 (m, 2 H), 1,50 - 1,60 (m, 2 H); LC-MS *m/z* = 541 [C₃₇H₃₄NO₃+H]⁺.

15 Etapa H:

- 20 A una mezcla de ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-ciclohex-1-enil-fenil)-etil]-benzoico (7) (0,23 g, 0,42 mmol), EDCI (0,162 g, 0,85 mmol), HOBt (130 mg, 0,85 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,31 ml, 2,75 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió taurina (106 mg, 0,85 mmol). Tras agitar durante 14 h, se eliminó el disolvente a presión reducida. Se trató el residuo con un exceso de hidróxido de sodio y se cargó sobre una columna de fase inversa C18. La elución con H₂O/acetonitrilo al 40% proporcionó sal de sodio del ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-ciclohex-1-enil-fenil)-etil]-benzoilamino-etanosulfónico (8) como un sólido blanco (0,11 g, 40%): ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 10,24 (s, 1 H), 8,39 (t, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,50 - 7,66 (m, 6 H), 7,21 - 7,40 (m, 9 H), 6,10 (ta, 1 H), 4,0 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,30 - 3,50 (m, 3 H), 3,03 (dd, *J* = 6,6, 13,2 Hz, 1 H), 2,60 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 2,25 - 2,40 (m, 2 H), 2,10 - 2,15 (m, 2 H), 1,65 - 1,75 (m, 2 H), 1,55 - 1,60 (m, 2 H); LC-MS *m/z* = 671 [C₃₈H₃₅N₂O₆SNa+H]⁺; condiciones de HPLC: Atlantis C-18 OBD 4,6x150 mm de Waters; fase móvil = ACN/(H₂O:0,1TFA) velocidad de flujo = 1,0 ml/min; detección = UV a 254, 220 nm, tiempo de retención en min: 23,08; anal. calc.: (MF:C₃₈H₃₅N₂O₆SNa+1,9H₂O) calc.: C: 64,74, H: 5,55, N: 3,97 hallado: C: 64,73, H: 5,49, N: 4,35.

EJEMPLO 1.004:

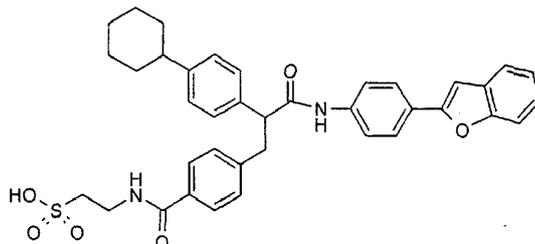
35 Sal de sodio del ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-ciclohexil-fenil)-etil]-benzoilamino-etanosulfónico

Etapa A:

- 40 A una disolución con agitación de ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-ciclohex-1-enil-fenil)-etil]-benzoico (ejemplo 1.003, etapa F) (0,23 g, 0,42 mmol) en EtOH (15 ml) a temperatura ambiente, se le añadió Pd al 10%/C (30 mg) y se hidrogenó bajo 1 atm de H₂ (gas) durante un periodo de 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a

través de un tapón de Celite, se lavó con acetato de etilo (2x50 ml) y se concentró a presión reducida. Se secó el compuesto resultante a vacío para proporcionar ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-ciclohexil-fenil)-etil]-benzoico (9) (0,21 g, 92%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): 7,85 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,16 - 7,45 (m, 8 H), 7,07 (s, 1 H), 3,95 (dd, $J = 6,0, 9,3$ Hz, 1 H), 3,51 (dd, $J = 9,3, 12,0$ Hz, 1 H), 3,06 (dd, $J = 5,7, 10,8$ Hz, 1 H), 2,42 - 2,48 (m, 1 H), 1,72 - 1,90 (m, 5 H), 1,35 - 1,46 (m, 5 H); LC-MS $m/z = 543$ $[\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$

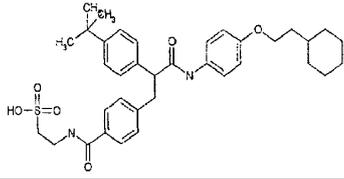
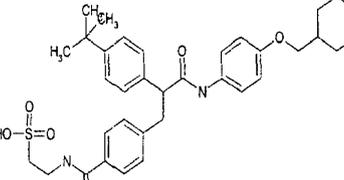
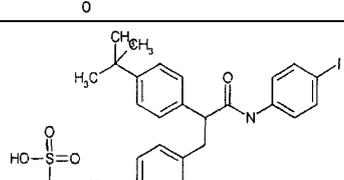
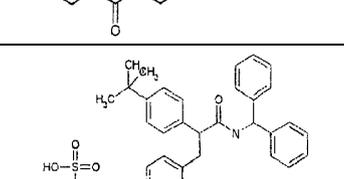
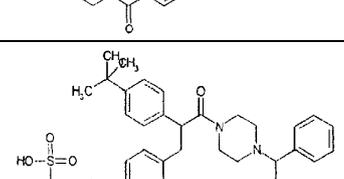
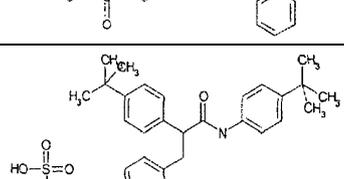
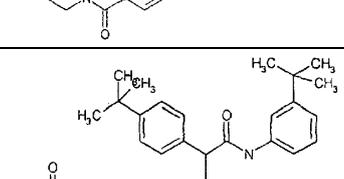
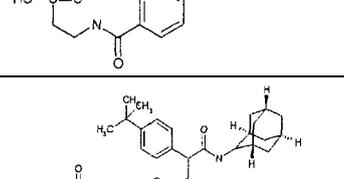
Etapa B:

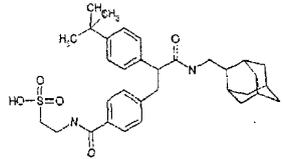
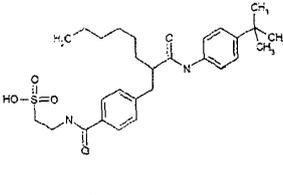
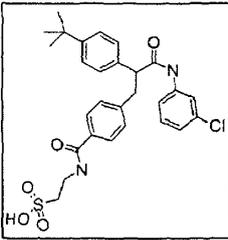
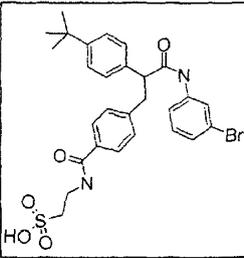
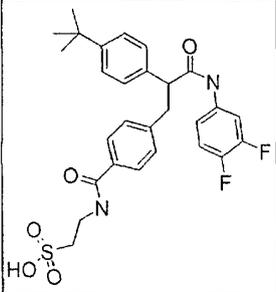
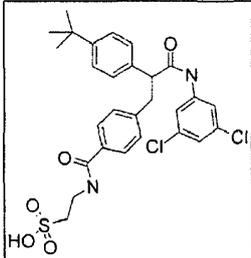
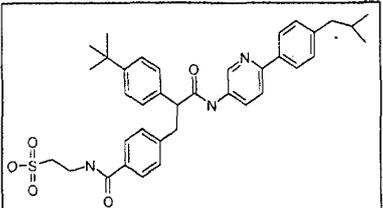


A una mezcla de ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-ciclohexil-fenil)-etil]-benzoico (9) (0,21 g, 0,38 mmol), EDCI (148 g, 1,11 mmol), HOBt (118 mg, 0,77 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,2 g, 1,54 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió taurina (97 mg, 0,77 mmol). Tras agitar durante 14 h, se eliminó el disolvente a presión reducida. Se trató el residuo con un exceso de hidróxido de sodio y se cargó sobre una columna de fase inversa C18. Se eluyó con H_2O /acetonitrilo al 40% para proporcionar sal de sodio del ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-ciclohexil-fenil)-etil]-benzoilamino-etanosulfónico (10) (124 mg, 50%), como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10,25 (s, 1 H), 8,42 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,55 - 7,70 (m, 6 H), 7,18 - 7,40 (m, 9 H), 4,0 (dd, $J = 6,0, 13,5$ Hz, 1 H), 3,45 - 3,55 (m, 3 H), 3,01 (dd, $J = 7,8, 14,1$ Hz, 1 H), 2,63 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 2,30 - 2,46 (m, 1 H), 1,65 - 1,80 (m, 5 H), 1,24 - 1,45 (m, 5 H); LC-MS $m/z = 673$ $[\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa} + \text{H}]^+$; condiciones de HPLC: Atlantis C-18 OBD 4,6x150 mm de Waters; fase móvil = $\text{ACN}/(\text{H}_2\text{O}:0,1\text{TFA})$ velocidad de flujo = 1,0 ml/min; detección = UV a 254, 220 nm, tiempo de retención en min: 19,42; anal. calc.: (MF: $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa} + 1,9\text{H}_2\text{O}$) calc.: C: 64,07, H: 5,86, N: 3,93 Hallado: C: 63,87, H: 5,78, N: 3,94.

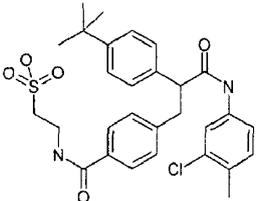
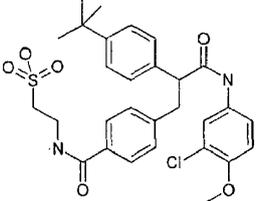
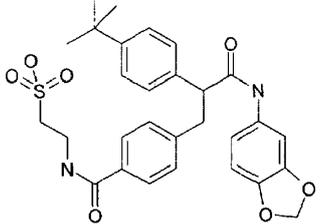
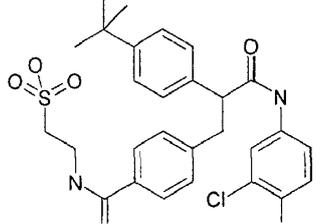
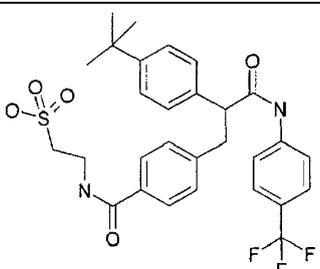
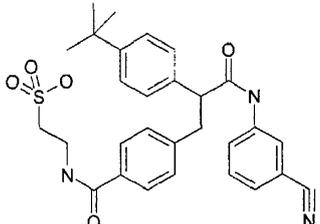
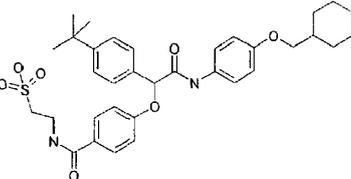
Se prepararon los siguientes compuestos mediante los métodos descritos anteriormente con modificaciones evidentes para un experto individual en la técnica: (los compuestos marcados con * no son según la invención).

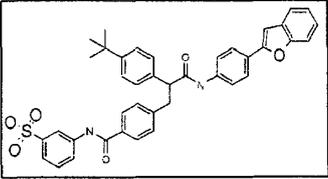
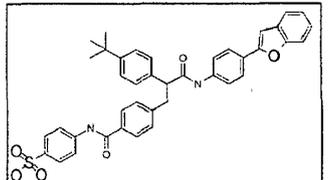
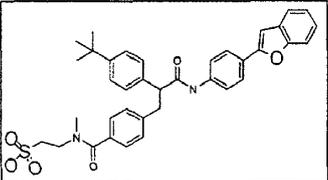
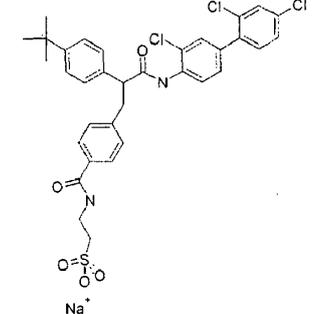
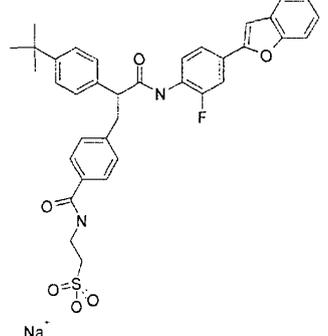
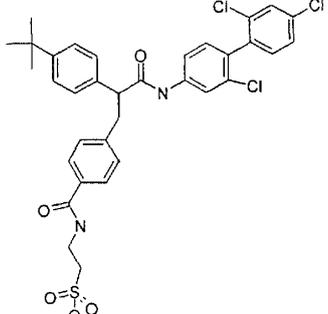
Ejemplo	Estructura	Espect. de masas (modo)	Fórmula CHN (calc.) CHN (hallado)
1.005 *		579,3 (+)	$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + 0,8\text{H}_2\text{O}$ C: 61,58 H: 6,40 N: 4,49 C: 61,87 H: 7,03 N: 4,80
1.006 *		567,3 (+)	$\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + 1,5\text{H}_2\text{O}$ C: 62,71 H: 6,96 N: 4,72 C: 62,89 H: 6,88 N: 5,14
1.007 *		571,5 (-)	$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + 1\text{H}_2\text{O} + 0,2\text{TFA}$ C: 65,39 H: 6,28 N: 4,57 C: 65,21 H: 6,43 N: 4,81

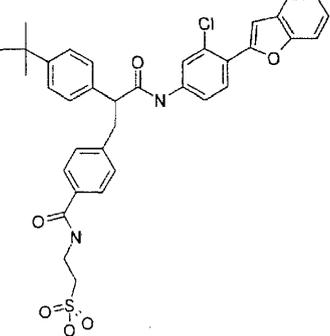
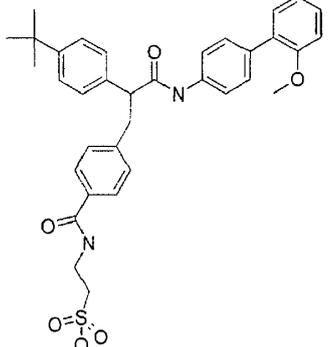
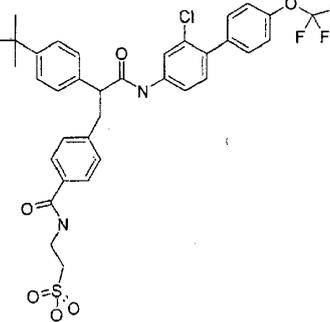
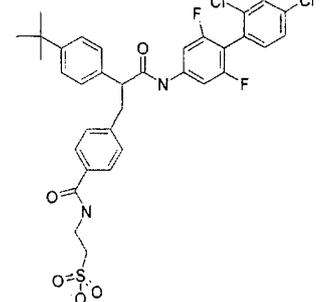
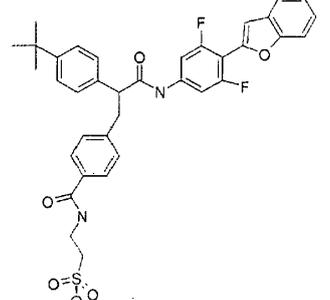
1.008 *		633,3 (-)	$C_{36}H_{46}N_2O_6S + 2,25H_2O$ C: 64,02 H: 7,54 N: 4,15 C: 64,29 H: 8,04 N: 4,31
1.009 *		619,5 (-)	$C_{35}H_{44}N_2O_6S + 3H_2O$ C: 62,29 H: 7,47 N: 4,15 C: 64,64 H: 7,85 N: 4,15
1.010 *		633,0 (-)	$C_{28}H_{31}IN_2O_5S + 2H_2O$ C: 50,15 H: 5,26 N: 4,18 C: 50,28 H: 5,53 N: 5,49
1.011 *		597,3 (-)	$C_{35}H_{38}N_2O_6S + 2,75H_2O$ C: 64,84 H: 6,76 N: 4,32 C: 64,85 H: 6,86 N: 4,31
1.012 *		666,5 (-)	$C_{39}H_{45}N_3O_6S + 1,75H_2O$ C: 66,98 H: 6,99 N: 6,01 C: 67,10 H: 7,31 N: 5,98
1.013 *		565,5 (+)	$C_{32}H_{40}N_2O_5S + 2,75H_2O$ C: 62,57 H: 7,47 N: 4,56 C: 62,57 H: 7,62 N: 5,80
1.014 *		565,5 (+)	$C_{32}H_{40}N_2O_5S + 2,75H_2O$ C: 62,57 H: 7,47 N: 4,56 C: 62,59 H: 7,30 N: 5,21
1.015 *		567,9 (+)	$C_{32}H_{42}N_2O_5S + 2,75H_2O$ C: 62,36 H: 7,77 N: 4,55 C: 62,01 H: 7,56 N: 5,41

1.016 *		579,3 (-)	$C_{33}H_{44}N_2O_5S + 2,75H_2O$ C: 62,88 H: 7,92 N: 4,44 C: 62,57 H: 7,73 N: 5,06
1.017 *		515,3 (-)	$C_{28}H_{40}N_2O_5S + 2,25H_2O$ C: 60,35 H: 8,05 N: 5,03 C: 60,01 H: 8,09 N: 6,13
1.018 *		544	$C_{28}H_{31}N_2O_5ClS + 3H_2O$ 56,32 6,25 4,69 56,17 5,10 4,77
1.019 *		588	$C_{28}H_{31}N_2O_5BrS + 3,7H_2O$ 51,41 5,92 4,28 51,04 5,53 4,38
1.020 *		545	$C_{28}H_{30}N_2O_5F_2S + 3,6H_2O$ 55,09 6,31 4,59 54,75 5,36 4,80
1.021 *		578	$C_{28}H_{30}N_2O_5Cl_2S + 1,5H_2O + 0,3Taurina$ 53,50 5,51 5,02 53,45 5,23 5,33
1.022 *		642,6 (+)	$C_{37}H_{43}N_3O_5S + 1,0H_2O + 0,5TFA$ 63,67 6,40 5,86 63,51 6,69 5,93

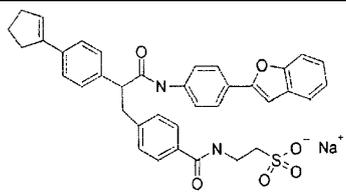
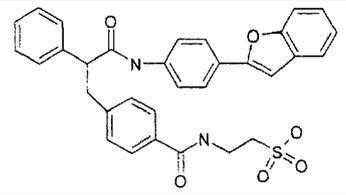
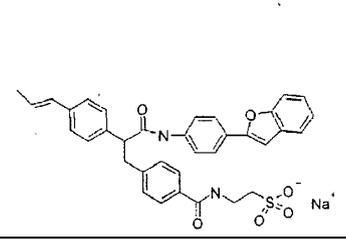
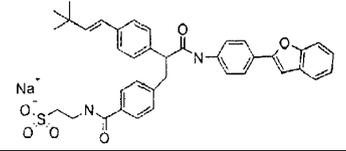
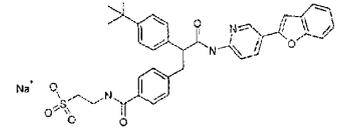
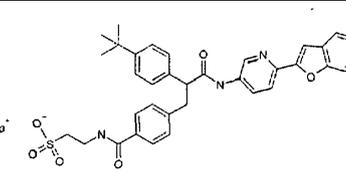
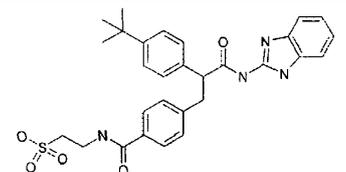
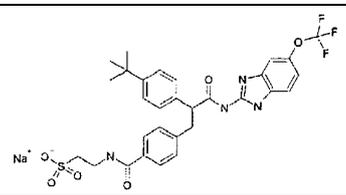
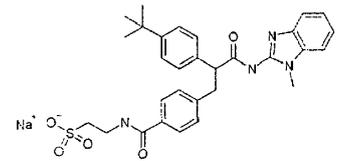
ES 2 494 294 T3

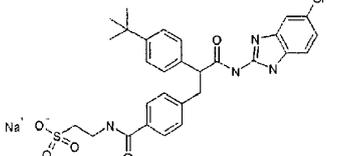
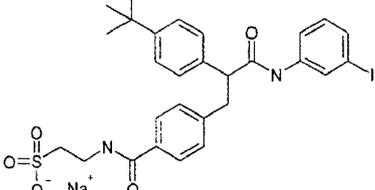
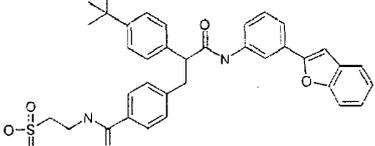
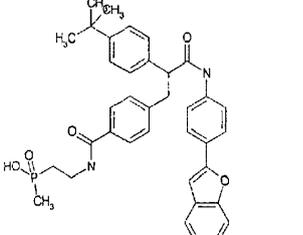
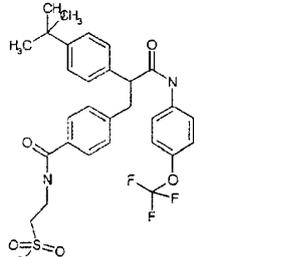
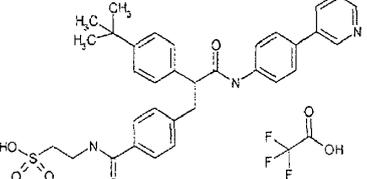
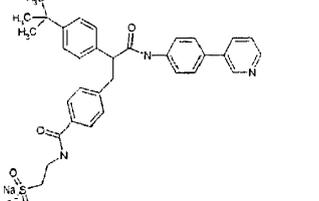
1.023 *		557,3 (+)	$C_{29}H_{33}ClN_2O_5S + 2 H_2O$ 58,55 6,30 4,71 58,15 6,15 5,10
1.024 *		573,3 (+)	$C_{29}H_{33}ClN_2O_6S + 3H_2O$ 55,54 6,27 4,47 55,39 6,05 4,84.
1.025 *		533,5 (+)	$C_{29}H_{32}N_2O_7S + 3,3H_2O$ 56,91 6,36 4,58. 56,66 5,41 4,49.
1.026 *		577,3 (+)	$C_{28}H_{30}Cl_2N_2O_5S + 3,8H_2O$ 52,06 5,87 4,34 52,07 4,87 3,97.
1.027 *		577,3 (+)	$C_{29}H_{31}F_3N_2O_5S + 3H_2O$ 55,23 5,91 4,44. 54,75 5,37 4,50
1.028 *		534,3 (+)	$C_{29}H_{31}N_3O_5S + 3H_2O$ 59,27 6,35 7,15 59,26 5,30 6,81.
1.029 *		621,3 (-)	$C_{34}H_{42}N_2O_7S + 3H_2O$ 60,34 7,05 4,14 60,11 7,20;4,54

1.030 *		673,6 (+)	$C_{40}H_{36}N_2O_6S + 2,2H_2O + 0,6TFA$ C: 63,37, H: 5,29, N: 3,59 C: 63,70, H: 5,68, N: 3,96
1.031 *		673,6 (+)	$C_{40}H_{36}N_2O_6S + 1,5H_2O$ C: 68,65, H: 5,62, N: 4,00 C: 69,03, H: 6,09, N: 4,18
1.032		637,9 (+)	$C_{37}H_{38}N_2O_6S + 2,0H_2O + 0,2CF_3CO_2H$ C: 64,39, H: 6,10, N: 4,02 C: 64,39, H: 6,00, N: 4,01
1.033		687,6 (-)	$C_{34}H_{32}N_2O_5Cl_3SNa + 0,6H_2O$ 56,65 4,64 3,89 56,30 4,40 3,91
1.034		657,4	$C_{36}H_{35}N_2O_6ClS + 2,5H_2O + 0,3CF_3COOH$ 59,53 5,50 3,79 59,26 5,87 4,02
1.035		687,6 (-)	$C_{34}H_{33}N_2O_5Cl_3S + 1H_2O + 0,6CF_3COOH$ 54,59 4,63 3,62 54,31 4,42 3,50

<p>1.036</p>		<p>657,4 (-)</p>	<p>$C_{36}H_{35}N_2O_6ClS + 1H_2O + 0,4CF_3COOH$ 61,15 5,22 3,88 61,13 4,92 3,82</p>
<p>1.037</p>		<p>613,4 (-)</p>	<p>$C_{35}H_{38}N_2O_6S + 2H_2O + 0,5CF_3COOH$ 61,09 6,05 3,96 60,78 6,23 4,24</p>
<p>1.038</p>		<p>701,4 (-)</p>	<p>$C_{35}H_{34}N_2O_6F_3ClS + 3H_2O$ 55,52 5,32 3,70 55,82 5,29 3,57</p>
<p>1.039</p>		<p>687,6 (-)</p>	<p>$C_{34}H_{32}N_2O_5F_2Cl_2S + 0,8CF_3COOH$ 54,76 4,23 3,59 54,72 4,23 3,63</p>
<p>1.040</p>		<p>659,6 (-)</p>	<p>$C_{36}H_{34}N_2O_6F_2S + 0,1H_2O + 0,6CF_3COOH$ 61,13 4,80 3,83 60,78 4,99 4,19</p>

1.041		701,4 (-)	$C_{35}H_{34}N_2O_6F_3ClS + 0,7CF_3COOH$ 55,84 4,47 3,58 56,11 4,08 3,44
1.042		603,4 (-)	$C_{32}H_{27}N_2O_6ClS + H_2O$ C: 61,88 H: 4,71 N: 4,51 C: 61,55 H: 4,60 N: 4,82
1.043		603,9 (-)	$C_{30}H_{25}N_2O_5Cl_3S + 0,4H_2O$ C: 56,37 H: 4,07 N: 4,38 C: 56,61 H: 4,15 N: 4,36
* 1.044		661,6 (-)	$C_{33}H_{29}N_2O_6BrS + 2H_2O$ C: 56,82 H: 4,77 N: 4,02 C: 56,79 H: 4,76 N: 4,07
1.045		649 (+)	$C_{35}H_{31}N_2O_6SN + 1,2H_2O$ C: 64,35, H: 5,31, N: 4,29 C: 64,10, H: 4,77, N: 4,46
1.046		609 (+)	$C_{35}H_{31}N_2O_6SNa + 1,2H_2O$ C: 64,35, H: 5,31, N: 4,29 C: 64,10, H: 4,77, N: 4,46
* 1.047		577 (+)	$C_{32}H_{36}N_2O_6SNa + 0,4CH_2Cl_2$ C: 61,41, H: 5,85, N: 4,42 C: 61,15 H: 5,57, N: 4,19
* 1.048		605 (+)	$C_{30}H_{34}N_2O_6SNa + 0,8NaCl$ C: 61,41, H: 5,85, N: 4,42: C: 55,26 H: 5,07, N: 3,99

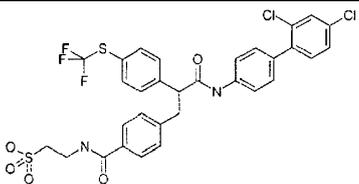
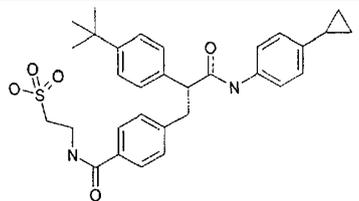
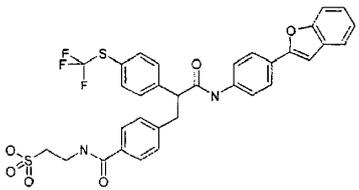
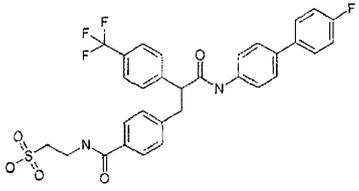
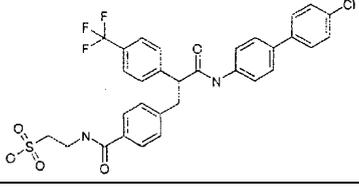
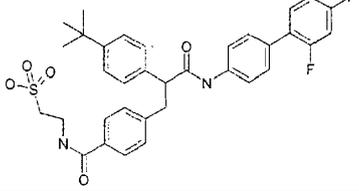
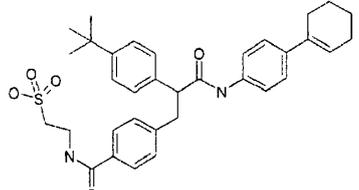
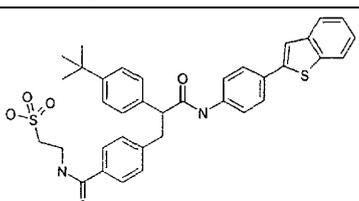
1.049		635 (+)	$C_{37}H_{33}N_2O_6SNa + 4,0H_2O$ C: 60,89, H: 5,80, N: 3,84 C: 60,50, H: 5,45, N: 4,08 ($C_{37}H_{33}N_2O_6SNa + 4,0H_2O$)
1.050		569 (+)	$C_{32}H_{28}N_2O_6S + 2,5H_2O + 0,1CH_3CN$ C: 62,70, H: 5,28, N: 4,77 C: 62,70, H: 5,50, N: 4,99
1.051		632 (+)	$C_{35}H_{31}N_2O_6SNa + 2,0H_2O$ C: 62,96, H: 5,43, N: 4,20 C: 62,97, H: 5,63, N: 4,53 ($C_{35}H_{31}N_2O_6SNa + 2,0H_2O$)
1.052		651 (+)	$C_{38}H_{37}N_2O_6SNa + 2,0H_2O$ C: 64,39, H: 5,83, N: 3,95 C: 64,28, H: 5,86, N: 4,12
* 1.053		626,6 (+)	$C_{35}H_{34}N_3O_6SNa + 6,0H_2O$ C: 55,62, H: 6,13, N: 5,56; C: 55,32, H: 5,71, N: 5,36.
* 1.054		626,6 (+)	$C_{35}H_{34}N_3O_6SNa + 2,5H_2O$ C: 60,68, H: 5,67, N: 6,07; C: 60,79, H: 5,40, N: 6,02
* 1.055		539,4 (+)	$C_{29}H_{32}N_4O_5S + 0,2TFA$ C: 61,79, H: 5,68, N: 9,80; C: 61,56, H: 5,41, N: 9,84
* 1.056		633,6 (+)	$C_{30}H_{30}F_3N_4O_6SNa + 3,6H_2O$ C: 50,08, H: 5,21, N: 7,79; C: 49,95, H: 4,88, N: 7,40.
* 1.057		563,4 (+)	$C_{30}H_{33}N_4O_5SNa + 4,2H_2O$ C: 54,57, H: 6,32, N: 8,48; C: 54,58, H: 5,59, N: 8,41.

* 1.058		583,1 (+)	$C_{20}H_{30}ClN_4O_5SNa + 1,8H_2O$ C: 54,64, H: 5,31, N: 8,79; C: 54,59, H: 5,28, N: 8,68.
* 1.059		633,6 (-)	$C_{28}H_{30}N_2O_5SNa + (0,5)H_2O$ C: 50,53, H: 4,69, N: 4,21 C: 50,64, H: 4,64, N: 4,33
* 1.060		623,6 (-)	$C_{36}H_{36}N_2O_6S + (19)H_2O$ C: 65,62, H: 6,09, N: 4,25 C: 65,31, H: 5,68, N: 4,15
* 1.061		623,9 (+)	$C_{37}H_{39}N_2O_5P$ C: 71,37, H: 6,31, N: 4,50 C: 64,86, H: 5,75, N: 4,04
* 1.062		593,6 (+)	$C_{29}H_{31}F_3N_2O_6S$ 58,77 5,27 4,73 57,66 6,54 6,00
* 1.063		586,3 (+)	$C_{35}H_{35}N_3O_5S + 1,5H_2O + 1 \cdot 1CF_3CO_2H$ C: 57,27; H: 5,34; N: 5,69 C: 57,07; H: 5,52; N: 5,78
* 1.064		584,6 (-)	$C_{33}H_{34}N_3O_5SNa + 2,5H_2O$ C: 60,72; H: 6,02; N: 6,44 C: 60,56; H: 5,73; N: 6,41

1.065		639,6 (+)	$C_{37}H_{37}N_2O_6SNa$ C: 67,26 H: 5,64; N: 4,24 No medido
* 1.066		611,6 (+)	$C_{35}H_{33}N_2O_6S + 0,5Na + 0,5HTEA + 1H_2O$ 66,12 6,28 5,07 65,75 6,51 5,27
1.067		625,3 (+)	$C_{36}H_{35}N_2O_6S + 0,8H_2O + C_6H_{16}N$ 68,14 7,16 5,68 68,00 7,30 5,81
1.068		585,3 (+)	$C_{34}H_{36}N_2O_5S + 3H_2O$ C: 63,93; H: 6,63; N: 4,39 C: 63,63; H: 6,17; N: 4,49
* 1.069		631,2 (+)	$C_{36}H_{36}N_2O_4Cl_2$ C: 68,46 H: 5,75 N: 4,44 C: 68,59 H: 5,87 N: 4,32
* 1.070		625,3 (-)	$C_{35}H_{50}N_2O_6S + 1,2H_2O$ C: 64,83 H: 8,14 N: 4,32 C: 64,73 H: 7,89 N: 4,74

* 1.071		625,3 (-)	$C_{35}H_{50}N_2O_6S + 3H_2O$ C: 61,74 H: 8,29 N: 4,11 C: 61,97 H: 8,56 N: 4,39
* 1.072		611,3 (+)	$C_{30}H_{36}N_2O_5S + 2.5H_2O + 0,16DMF$ C 61,69; H: 7,15; N: 5,10 C: 61,41; H: 7,43; N: 5,49
1.073		631,4 (-)	$C_{30}H_{25}Cl_3N_2O_5S + 1,7H_2O$ C: 54,38, H: 4,32, N: 4,23 C: 54,04, H: 4,07, N: 4,34
1.074		637,3 (+)	$C_{33}H_{27}N_2O_6F_3S + 2,6H_2O + 0,1TFA$ C: 57,39, H: 4,69, N: 4,03 C: 57,67, H: 5,20, N: 4,20
1.075		665,2 (+)	$C_{31}H_{25}N_2O_5F_3Cl_2S + 1,4H_2O + 0,1TFA$ C: 53,37, H: 4,01, N: 3,99 C: 53,15, H: 4,53, N: 4,39
1.076		653,6 (+)	$C_{33}H_{27}F_3N_2O_7S + 0,8H_2O + 0,1TFA$ C: 58,77, H: 4,26, N: 4,13 C: 58,37, H: 4,16, N: 4,55
1.077		601,6 (-)	$C_{32}H_{27}ClN_2O_6S + 1,3H_2O$ C: 61,35, H: 4,76, N: 4,47 C: 61,07, H: 4,79, N: 4,68

1.078		645,4 (+)	$C_{38}H_{32}N_2O_6S + 2,6H_2O + 0,3DMF$ C: 65,48, H: 5,55, N: 4,52 C: 65,88, H:5,98, N: 4,22
1.079		673,4 (+)	$C_{36}H_{30}N_2O_5 Cl_2S + 2,6H_2O + 0,6DMF$ C: 59,40, H: 5,20, N: 4,76 C: 59,29, H: 5,55, N: 4,78
1.080		681,4 (+)	$C_{31}H_{25}Cl_2F_3N_2O_6S + 1H_2O + 0,1TFA$ C: 52,55, H: 3,84, N: 3,94 C: 52,33, H: 4,21, N: 3,95
1.081		665,6 (+)	$C_{32}H_{26}N_2O_5F_6S + 2,7H_2O + 0,3TFA$ C: 52,38, H:4,27, N: 3,75 C: 52,21, H: 4,58, N: 4,10
1.082		651,6 (-)	$C_{35}H_{35}F_3N_2O_5S + 2,1H_2O$ C: 60,88, H: 5,72, N: 4,06 C: 61,26, H: 6,20, N: 4,37
1.083		601,6 (-)	$C_{34}H_{35}FN_2O_5S + 1,9H_2O$ C: 64,11, H: 6,14, N: 4,40 C: 64,27, H: 5,94, N: 4,60
1.084		681,4 (+)	$C_{32}H_{26}N_2O_6F_6S + 1,2H_2O + 0,2TFA$ C: 53,67, H: 3,98, N: 3,86 C: 53,64, H: 4,02, N: 4,11
1.085		617,4 (-)	$C_{34}H_{35}ClN_2O_5S + 1,7H_2O + 0,1TFA$ C: 62,12, H: 5,87, N: 4,24 C: 61,84, H: 6,20, N: 4,14
1.086		667,4 (-)	$C_{35}H_{35}F_3N_2O_6S + 2,0H_2O$ C 59,65, H: 5,58, N: 3,97 C 59,38, H: 4,94, N: 3,96

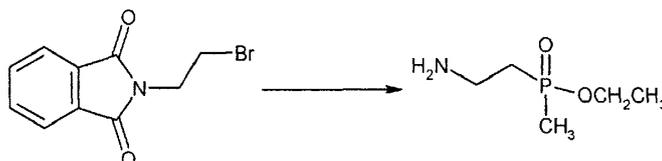
* 1.087		699,1 (+)	$C_{31}H_{25}Cl_2F_3N_2O_5S + 1,8H_2O$ C: 51,00, H: 3,95, N: 3,84 C: 50,89, H: 3,57, N: 3,75
* 1.088		547,6 (-)	$C_{31}H_{36}N_2O_5S + 2,3H_2O$ C: 63,09, H: 6,93, N: 4,57 C: 62,93, H: 7,19, N: 4,77
* 1.089		669,4 (+)	$C_{33}H_{27}F_3N_2O_6S_2 + 1,5H_2O$ C: 56,97, H: 4,35, N: 4,03 C: 56,81, H: 3,99, N: 4,25
1.090		615,4 (+)	$C_{31}H_{26}N_2O_5F_4S + 0,9H_2O + 0,3TFA$ C: 57,07, H: 4,26, N: 4,21 C: 56,76, H: 3,83, N: 4,64
1.091		631,6 (+)	$C_{31}H_{26}N_2O_5F_3ClS + 2,6H_2O + 0,1TFA$ C: 54,36, H: 4,58, N: 4,06 C: 54,53, H: 4,88, N: 4,43
1.092		619,4 (-)	$C_{34}H_{34}F_2N_2O_5S + 1,6H_2O$ C: 62,87, H: 5,77, N: 4,31 C: 62,60, H: 5,62, N: 4,50
* 1.093		587,4 (-)	$C_{34}H_{40}N_2O_5S + 2,5H_2O$ C: 64,43, H: 7,16, N: 4,42 C: 64,10, H: 6,43, N: 4,34
* 1.094		639,6 (-)	$C_{36}H_{36}N_2O_5S_2 + 1,8H_2O$ C: 64,23, H: 5,93, N: 4,16 C: 64,06, H: 5,73, N: 4,14

* 1.095		573,7 (-)	C ₃₂ H ₃₄ N ₂ O ₆ S + 3H ₂ O C: 61,13 H: 6,41 N: 4,46 C: 53,75 H: 4,41 N: 6,91
1.096		651,19 (-)	C ₃₅ H ₃₄ N ₂ O ₅ SF ₃ Na ⁺ (2,2)H ₂ O C: 58,85, H: 5,42, N: 3,92 C: 58,52, H: 5,01, N: 4,03
* 1.097		537,3 (+)	C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O ₅ S + 2,5H ₂ O + 0,16DMF C: 61,69, H: 7,15, N: 5,10 C: 61,41, H: 7,43, N: 5,49

EJEMPLO 1.098: (no según la invención)

PRECURSOR 1:

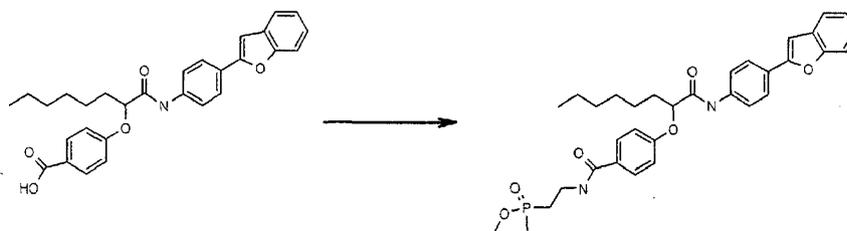
5



10 Se calentó una mezcla de 2,372 g de la N-(2-bromoetil)ftalimida disponible comercialmente y 5,00 g de dietilmetilfosfonita a 140°C durante un periodo de 21 h. Se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de metanol-diclorometano). Se obtuvo el producto como un aceite amarillo. H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): 7,8 (4H, m), 3,83 (6H, m), 2,10 (2H, m), 1,46 (3H, d, J = 13,9 Hz), 1,10(3H, t, J = 7,0 Hz).

15 Se trató el aceite obtenido en la etapa anterior (2,454 g) en 7 ml de etanol con 2,12 ml de hidrato de hidrazina. Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante un periodo de 2 h y se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente. Se retiró el precipitado blanco formado mediante filtración y se concentró la disolución a presión reducida para proporcionar el precursor 1 como un aceite amarillo. H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): 3,90 (4H, m), 2,75 (2H, m), 2,60 (2H, ancho), 1,80 (2H, m), 1,38 (3H, d, J = 13,8 Hz), 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz)

20 Etapa A:

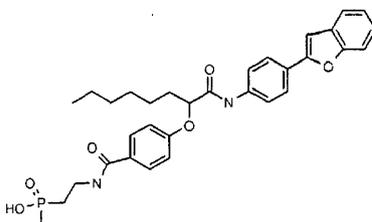


25 Se preparó ácido 4-[1-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-heptiloxi]-benzoico tal como se describe en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 2047 -2050. A una disolución de 200 mg del ácido carboxílico de partida (preparado tal como se describe en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, 14, 2047-2050) en THF se le añadió carbonildiimidazol (85 mg) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió el precursor 1 (77 mg) en una porción y se agitó la mezcla de reacción durante un periodo adicional de 1 h. Entonces se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Tras secado sobre sulfato de magnesio y concentración, se sometió el producto bruto a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexanos.

30

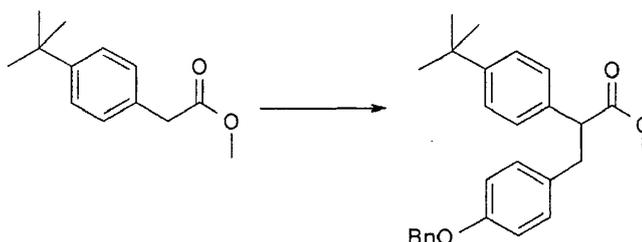
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,30 (1H, s), 7,80-7,87 (4H, m), 7,72 (1H, m), 7,63-7,66 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,52 - 7,58 (2H, m), 7,20 - 7,29 (2H, m), 7,00 - 7,03 (2H, d, $J = 8,8\text{ Hz}$), 6,97 (1H, s), 4,71 -4,75 (1H, t, $J = 5,7\text{ Hz}$), 4,06 - 4,19 (2H, m), 3,74 - 3,82 (2H, m), 2,01 - 2,11 (2H, m), 1,51 - 1,55 (3H, d, $J = 13,5\text{ Hz}$), 1,45 - 1,52 (2H, m), 1,20 - 1,35 (11H, m), 0,86 -0,90 (3H, t, $J = 6,7\text{ Hz}$).

5

Etapa B:

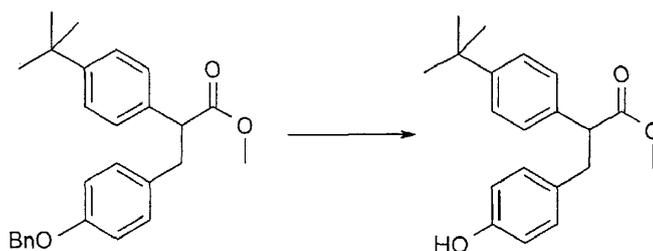
10 Se trató una disolución de 70 mg de éster fosfínico (de la etapa A anterior) en diclorometano con 0,174 ml de bromotrimetilsilano. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y acetonitrilo (1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h adicionales. Se evaporó la mezcla a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y cloruro de sodio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. La cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa usando gradiente de
15 acetonitrilo-agua produjo el producto como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,53 (1H, s), 8,47-8,49 (1H, t, $J = 5,3\text{ Hz}$), 7,74-7,80 (2H, d, $J = 9,3\text{Hz}$), 7,54 -7,55 (2H, d, $J = 8,8\text{ Hz}$), 7,31-7,35 (2H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,21-7,23 (2H, d, $J = 9,1\text{ Hz}$), 4,61 (2H, s), 4,06 (1H, m), 3,45 (2H, m), 1,69-1,89 (2H, m), 1,64-1,75 (4H, m), 1,31-1,34 (3H, d, $J = 14\text{Hz}$), 1,36-1,41 (2H, m), 1,06-1,11 (2H, m), 0,84-0,87 (1H, m), 0,81 (9H, s).

20 EJEMPLO 1.099: Ácido 2-{4-[2-(4-terc-butilfenil)-2-(4-ciclohexilmetoxifenilcarbamoi)-etil]-fenoxi}-etanosulfónico (no según la invención)

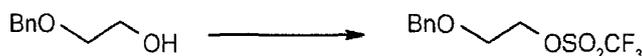
Etapa A:

25 A una disolución 2 M de LDA en THF (5,4 ml, 10,8 mmol) en 300 ml de THF enfriado hasta -78°C se le añadió lentamente éster metílico del ácido 4-terc-butilfenilacético (2 g, 9,8 mmol). Tras agitar durante 1 h a -78°C , se añadió una disolución de 2,7 g de 1-benciloxi-4-bromometilbenceno (Chow y Mak, J. Org. Chem 1997, 62(15), 5116) en THF (10 ml). Se permitió que la mezcla se calentase hasta temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo la disolución con acetato de etilo. Se lavó la disolución con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar éster metílico del ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-(4-terc-butilfenil)-propiónico como un aceite amarillo. CCF: $R_f = 0,42$ hexano/acetato de etilo (8:1). Se llevó el producto bruto como tal a la siguiente etapa.

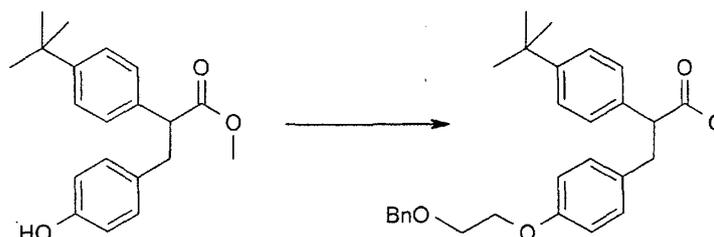
35

Etapa B:

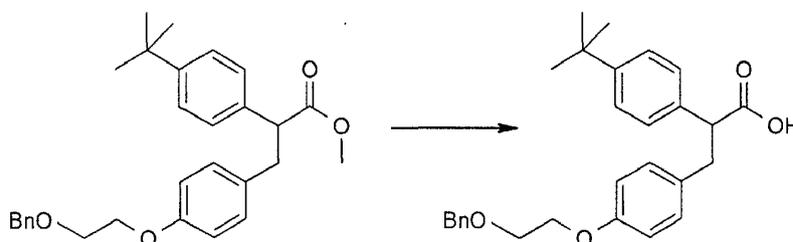
40 Se agitó la mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-benciloxifenil)-2-(4-terc-butilfenil)-propiónico bruto de la etapa A y Pd al 10%/C (200 mg) en metanol (75 ml) bajo una atmósfera de H_2 durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró a vacío para proporcionar éster metílico del ácido 2-(4-terc-butilfenil)-3-(4-hidroxifenil)-propiónico como un aceite de color amarillo claro. CCF: $R_f = 0,15$ hexano/acetato de etilo (7:1).

Etapa C: PRECURSOR 2

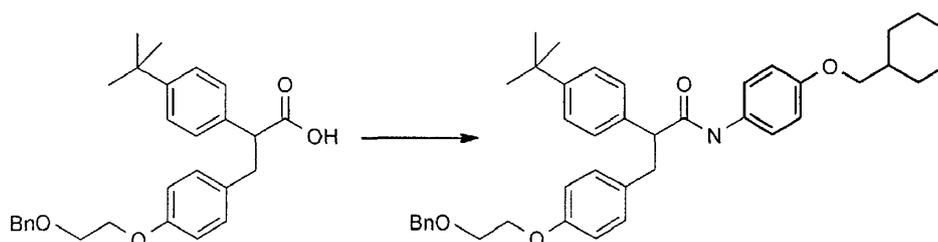
5 A 2-benciloxietanol (1,1 g, 7,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,3 ml, 8,1 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 - 4°C se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,4 ml, 8,1 mmol). Se agitó la disolución durante 1 h, entonces se extinguió con agua. Se repartió la mezcla y se lavó la porción orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, entonces se concentró para proporcionar éster de 2-benciloxi-éter del ácido trifluorometanosulfónico como un aceite de color oscuro (1,74 g, 83%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7,41 (m, 5 H), 4,60 (s, 2 H), 4,35 (m, 2 H), 3,75 (m, 2 H).

Etapa D:

15 A una disolución de éster metílico del ácido 2-(4-terc-butilfenil)-3-(4-hidroxifenil)-propiónico (419 mg, 1,3 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se le añadió NaH (54 mg, 1,3 mmol, 60%). Tras haber cesado el desprendimiento de H₂, se añadió el precursor 2 y se permitió que se agitase la mezcla resultante a ta durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 N, entonces se extrajo con dietil éter. Se lavó la porción orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, entonces se concentró para proporcionar éster metílico del ácido 3-[4-(2-benciloxietoxi)-fenil]-2-(4-terc-butilfenil)-propiónico como un aceite de color ámbar. CCF: R_f = 0,48 hexano/acetato de etilo (4:1). Se llevó el producto bruto a la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

25 Etapa E:

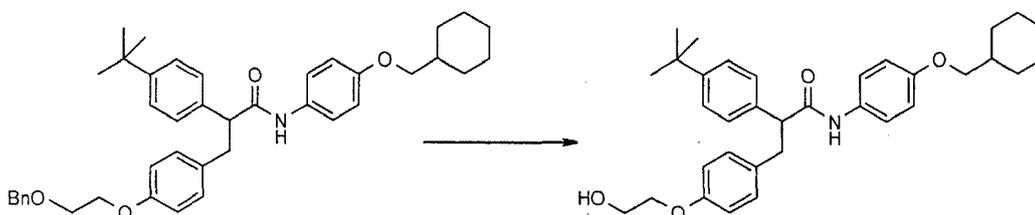
30 Al éster metílico del ácido 3-[4-(2-benciloxietoxi)-fenil]-2-(4-terc-butilfenil)-propiónico bruto de la etapa d disuelto en 20 ml de THF/MeOH/H₂O (3:1:1) se le añadió hidróxido de litio (270 mg, 6,5 mmol). Tras agitar durante 5 h a ta, se eliminaron los disolventes orgánicos a vacío y se diluyó adicionalmente el residuo de reacción con agua (25 ml). Se extrajo la mezcla acuosa con dietil éter, se hizo ácida con HCl 1 N y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Entonces se secó la porción de acetato de etilo sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar ácido 3-[4-(2-benciloxietoxi)-fenil]-2-(4-terc-butilfenil)-propiónico como una masa semisólida. (456 mg, 81% a lo largo de 2 etapas).

Etapa F:

40 Se preparó el compuesto 3-[4-(2-benciloxietoxi)-fenil]-2-(4-terc-butilfenil)-N-(4-ciclohexilmetoxifenil)-propionamida a partir de ácido 3-[4-(2-benciloxietoxi)-fenil]-2-(4-terc-butilfenil)-propiónico según el procedimiento descrito para la

síntesis del ejemplo 1.001, etapa A. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano para proporcionar el producto deseado. CL-EM $m/z = 619$ $[C_{41}H_{49}NO_4 + H]^+$.

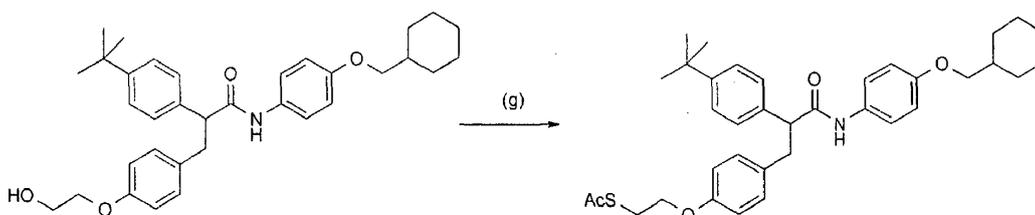
5 Etapa G:



10 Se agitó una mezcla de 3-[4-(2-benciloxietoxi)-fenil]-2-(4-terc-butilfenil)-N-(4-ciclohexilmetoxifenil)-propionamida (200 mg, 0,32 mmol) y Pd al 10%/C (20 mg) en una disolución de metanol/acetato de etilo (60 ml, 4:1) bajo una atmósfera de H_2 durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (cartucho ISCO, 40 g), eluyendo con diclorometano a lo largo de 20 minutos para proporcionar 2-(4-terc-butilfenil)-N-(4-ciclohexilmetoxifenil)-3-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]-propionamida (126 mg, 74%). CL-EM $m/z = 530$ $[C_{34}H_{43}NO_4 + H]^+$.

15

Etapa H:

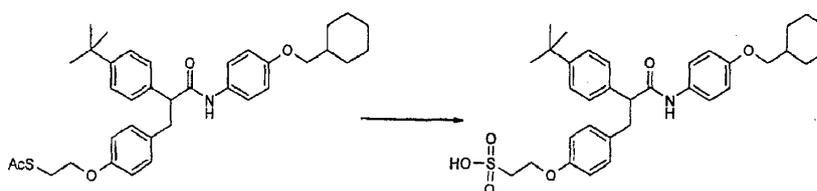


20 A una disolución de trifetilfosfina (125 mg, 0,48 mmol) en THF anhidro (5 ml) a $0^\circ C$ se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (94 μ l, 0,48 mmol). Tras agitar durante 30 min, se añadió una disolución que consiste en ácido tioacético (34 μ l, 0,48 mmol) y 2-(4-terc-butilfenil)-N-(4-ciclohexilmetoxifenil)-3-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]-propionamida (126 mg, 0,23 mmol). Se permitió que la disolución resultante se calentase hasta t_a durante la noche. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y H_2O y se concentró la porción orgánica a vacío. La purificación del producto bruto mediante CCF preparativa (SiO_2 , 2 mm) usando hexano/acetato de etilo (4:1) como eluyente proporcionó éster S-(2-[4-[2-(4-terc-butilfenil)-2-(4-ciclohexilmetoxifenil)carbamoil]-etil]-fenoxi)-etilico) del ácido tioacético (102 mg, 73%). CCF: $R_f = 0,38$ hexano/acetato de etilo (4:1).

25

Etapa I:

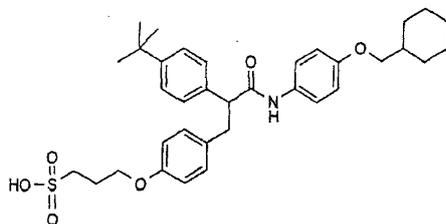
30



35 A una disolución de éster S-(2-[4-[2-(4-terc-butilfenil)-2-(4-ciclohexilmetoxifenil)carbamoil]-etil]-fenoxi)-etilico) del ácido tioacético (102 mg, 0,17 mmol) de la etapa H en ácido fórmico (3 ml, 88%) enfriada a $0^\circ C$ se le añadió ácido per fórmico (1 ml) preenfriado hasta $0^\circ C$ antes de la adición. Se agitó la mezcla resultante a $0^\circ C$ durante 2 h y se permitió que se calentase hasta t_a durante la noche. Se concentró cuidadosamente la mezcla de reacción a vacío y se purificó el material bruto mediante HPLC preparatoria es un sistema de HPLC modular Shimadzu usando una columna preparatoria Atlantis dC18 30x150 mm de Waters y ejecutando un gradiente de desde el 40% hasta el 100% de acetonitrilo a lo largo de 13 minutos. Se usó TFA como ionizador y estaba presente en el 0,05% (v/v). Se logró la detección usando un detector de UV en línea que funcionaba a 254 nm. La evaporación rotatoria del compuesto solvatado proporcionó el compuesto del título (7,6 mg): 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 7,35 (s, 4H), 7,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 6,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 4,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 3,83 (dd, $J = 10,0$ Hz, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 2,93 (dd, $J = 10,0$ Hz, $J = 9,5$ Hz, 1H), 1,85-1,69 (m, 6H), 1,35-1,21 (m, 11 H), 1,10-1,03 (m, 3 H). CL-EM $m/z = 592$ $[C_{34}H_{43}N_2O_6S + H]^+$.

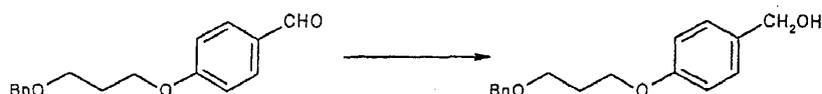
45

EJEMPLO 1.100: Ácido 2-[4-[2-(4-terc-butilfenil)-2-(4-ciclohexilmetoxifenilcarbamoil)-etil]-fenoxi]-propanosulfónico (no según la invención)



5

PRECURSOR 3

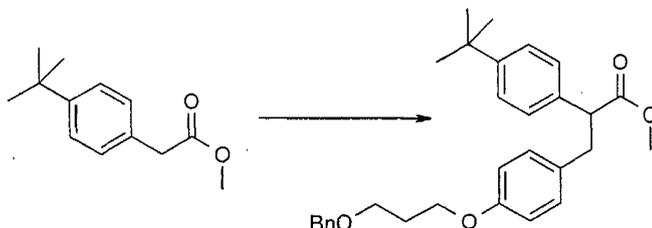


10 A una disolución de 4-(3-benciloxipropoxi)-benzaldehído (1,9 g, 6,9 mmol) en metanol (30 ml) enfriado hasta 0°C se le añadió en porciones NaBH₄ (523 mg, 13,8 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h antes de extinguirse con agua. Tras extraer con EtOAc se lavó la porción orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar 4-(3-benciloxipropoxi)-metanol como un aceite incoloro (1,86 g, 99%). CCF: R_f = 0,21 hexano/acetato de etilo (4:1).

15 A una disolución de 4-(3-benciloxipropoxi)-metanol (1,86 g, 6,8 mmol) en dietil éter enfriado hasta 0°C se le añadió lentamente PBr₃ (1,9 ml, 20,4 mmol). Tras agitar durante 2 h, se extinguió la reacción cuidadosamente mediante adición de hielo y luego agua. Se repartió la mezcla y se lavó la porción orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar 1-(3-benciloxipropoxi)-4-bromometilbenceno como un aceite incoloro.

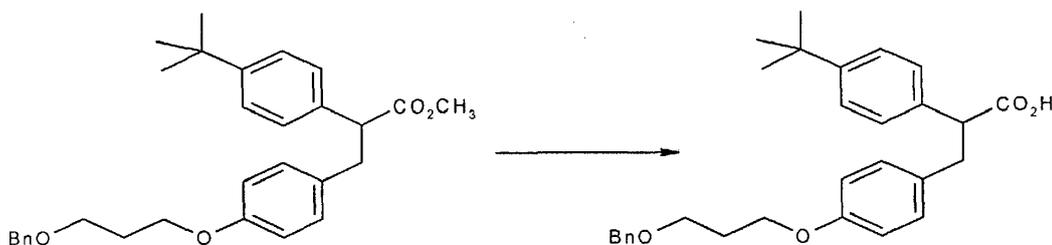
20

Etapa A:



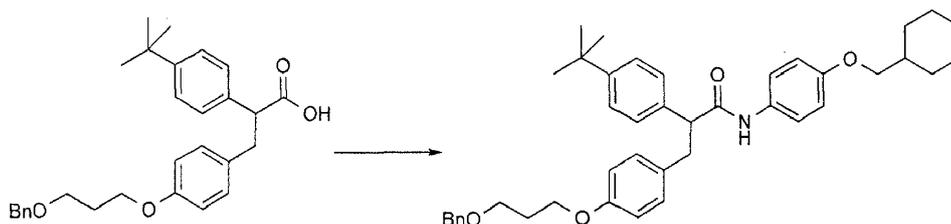
25 Se preparó el compuesto éster metílico del ácido 3-[4-(3-benciloxipropoxi)-fenil]-2-(4-terc-butilfenil)-propiónico a partir de éster metílico del ácido 4-terc-butilfenilacético según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1.099, etapa A. CCF: R_f = 0,55 hexano/acetato de etilo (4:1).

30 Etapa B:



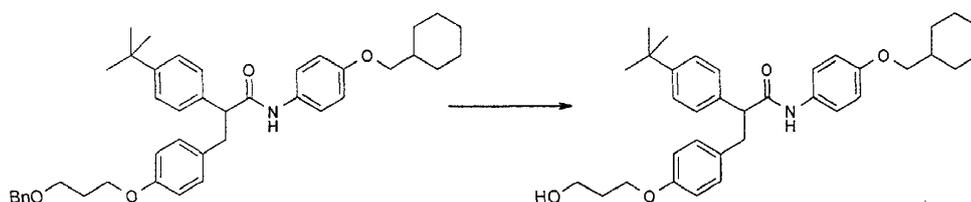
35 Se preparó el compuesto ácido 3-[4-(3-benciloxipropoxi)-fenil]-2-(4-terc-butilfenil)-propiónico a partir del éster metílico correspondiente según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1.099, etapa E.

Etapa C:



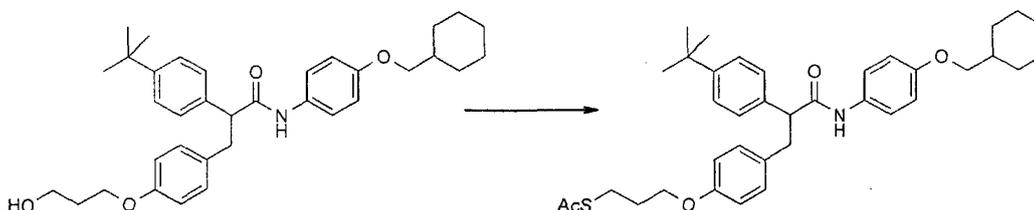
5 Se preparó el compuesto 3-[4-(3-benciloxipropoxi)-fenil]-2-(4-terc-butilfenil)-N-(4-ciclohexilmetoxifenil)-propionamida a partir de ácido [4-(3-benciloxipropoxi)-fenil]-2-(4-terc-butilfenil)-propiónico según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1.099, etapa F. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos. CCF: $R_f = 0,42$ hexano/acetato de etilo (4:1).

Etapa D:



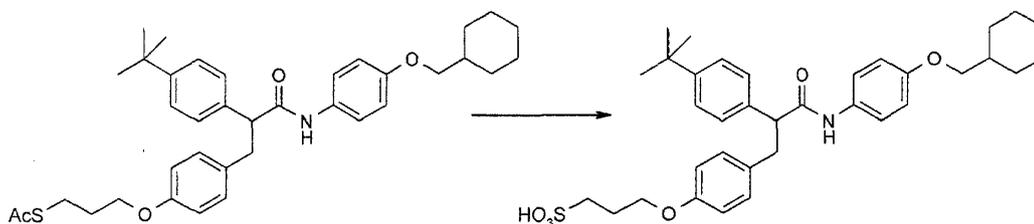
10 Se preparó el compuesto 2-(4-terc-butilfenil)-N-(4-ciclohexilmetoxifenil)-3-[4-(3-hidroxi)propoxi]fenil]-propionamida a partir de 3-[4-(3-benciloxipropoxi)-fenil]-2-(4-terc-butilfenil)-N-(4-ciclohexilmetoxifenil)-propionamida según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1.099, etapa G. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano. CCF: $R_f = 0,40$ diclorometano/metanol (20:1).

Etapa E:



20 Se preparó el compuesto éster S-(2-{4-[2-(4-terc-butilfenil)-2-(4-ciclohexilmetoxifenilcarbamoil)-propil]-fenoxi}-etilico) del ácido tioacético a partir de 2-(4-terc-butilfenil)-N-(4-ciclohexilmetoxifenil)-3-[4-(3-hidroxi)propoxi]fenil]-propionamida según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1.099, etapa H. (105 mg, 81%). CCF: $R_f = 0,36$ hexano/acetato de etilo (4:1).

Etapa F:

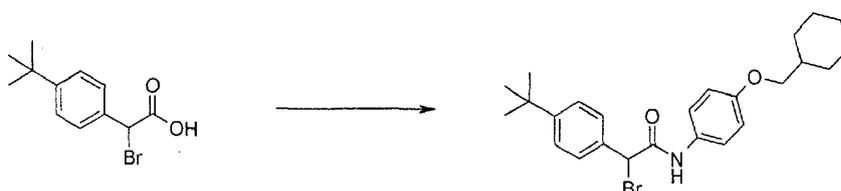


30 Se preparó el compuesto del título a partir de éster S-(2-{4-[2-(4-terc-butilfenil)-2-(4-ciclohexilmetoxifenilcarbamoil)-propil]-fenoxi}-etilico) del ácido tioacético según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1.099, etapa 1. (8 mg). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,84 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 9,3$ Hz, 2 H), 7,34 (s, 4H), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,81-6,77 (m, 4H), 3,97 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 3,83 (dd, $J = 9,6$ Hz, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,81 (dd, $J = 9,6$ Hz, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 6H), 1,25-1,11 (m, 12 H), 1,0-0,95 (m, 2 H). CL-EM $m/z = 606$ [$\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{H}$].

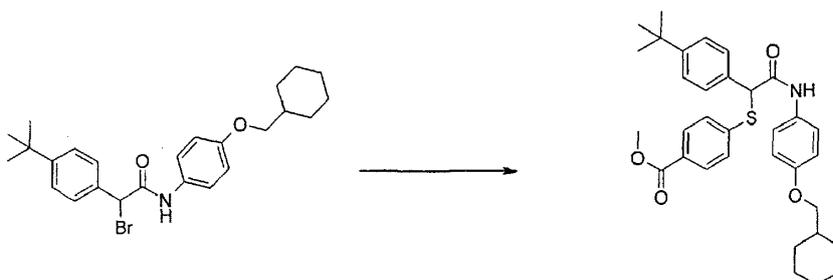
35 **EJEMPLO 1.101:** Ácido 2-{4-[(4-terc-butil-fenil)-(4-ciclohexilmetoxi-fenilcarbamoil)-metilsulfanil]-benzoilamino}-etanosulfónico (no según la invención)

Etapa A:

5 A una disolución con agitación de ácido (4-terc-butil-fenil)-acético (1,5 g, 7,8 mmol) en benceno (30 ml) a temperatura ambiente se le añadió NBS (1,39 g, 7,8 mmol) y AIBN (15 mg, 0,08 mmol). Se calentó la mezcla a 70°C durante 16 h, se añadieron EtOAc y agua. Se recogió la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido bromo-(4-terc-butil-fenil)-acético bruto como un sólido de color amarillo claro (2,1 g, 99%): ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7,46 (m, 4 H), 5,74 (s, 1 H), 1,29 (s, 9 H).

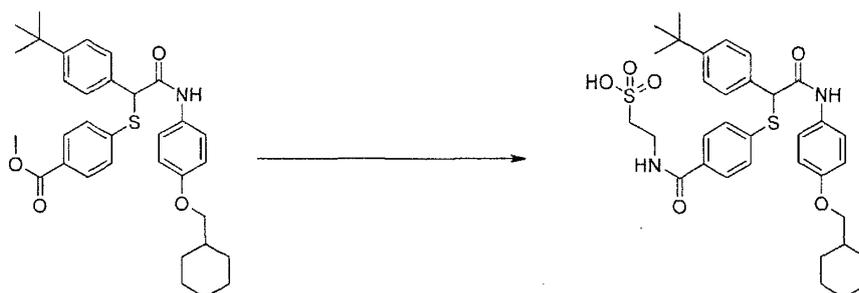
Etapa B:

15 A una disolución con agitación de ácido bromo-(4-terc-butil-fenil)-acético (1,2 g, 4,43 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió SOCl₂ (0,8 ml, 11,1 mmol). Se agitó la mezcla a 90°C durante 1 h y se concentró a presión reducida. Se disolvió este producto bruto en tolueno (20 ml), y se añadieron 4-ciclohexilmetoxi-fenilamina (0,91 g, 4,43 mmol) y etil-diisopropilamina (0,85 ml, 4,87 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se diluyó con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexanos (3:7) para proporcionar 2-bromo-2-(4-terc-butil-fenil)-N-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-acetamida como un aceite marrón (1,2 g, 59%): ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,35 (s, 1 H) 7,49 (m, 6 H), 6,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 2 H), 5,74 (s, 1 H), 3,75 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 1,69 (m, 6 H), 1,27 (m, 25 12 H), 1,09 (m, 2 H).

Etapa C:

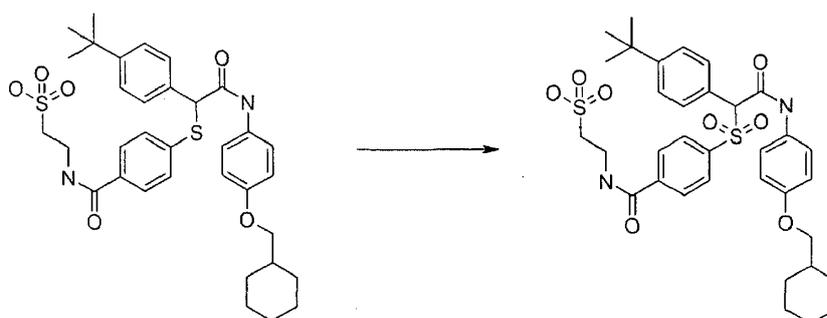
30 A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 4-mercapto-benzoico (0,44 g, 2,6 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió Cs₂CO₃ (1,7 g, 5,2 mmol) y una disolución de 2-bromo-2-(4-terc-butil-fenil)-N-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-acetamida (1,2 g, 2,6 mmol) en DMF (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexanos (4:6) para proporcionar el producto bruto, entonces se lavó con MeOH para proporcionar éster metílico del ácido 4-[(4-terc-butil-fenil)-(4-ciclohexilmetoxi-fenilcarbamoyl)-metilsulfanil]-benzoico como un sólido blanco (0,45 g, 32%): ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,33 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,59 (m, 8 H), 6,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 5,49 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,75 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 1,69 (m, 6 H), 1,27 (s, 9 H), 1,24 (m, 3 H), 1,08 (m, 2 H).

Etapa D:



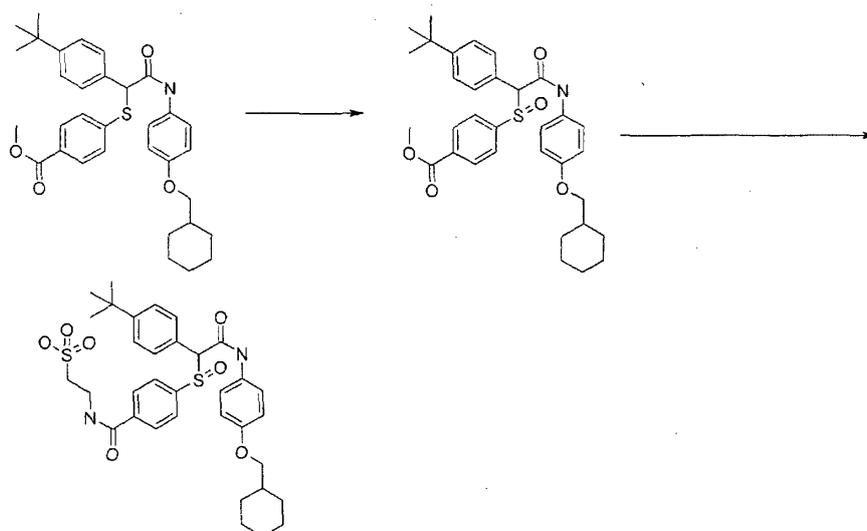
5 A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 4-[(4-terc-butil-fenil)-(4-ciclohexilmetoxi-fenilcarbamoi)-metilsulfanil]-benzoico (0,33 g, 0,61 mmol) en THF (8 ml), metanol (6 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente se le
añadió LiOH (0,145 g, 6,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se acidificó la mezcla con HCl 1 M acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la disolución con agua y cloruro de sodio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto
bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH-CH₂Cl₂ (5:95) para proporcionar
10 ácido 4-[(4-terc-butil-fenil)-(4-ciclohexilmetoxi-fenilcarbamoi)-metilsulfanil]-benzoico como un sólido blanco (0,24 g, 74%): ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,33 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,59 (m, 8 H), 6,86 (d, , *J* = 9,0 Hz, 2 H), 5,49 (s, 1 H), 3,75 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 1,69 (m, 6 H), 1,27 (s, 9 H), 1,24 (m, 3 H), 1,08 (m, 2 H). Entonces se agitó una mezcla de ácido 4-[(4-terc-butil-fenil)-(4-ciclohexilmetoxi-fenilcarbamoi)-metilsulfanil]-benzoico (240 mg, 0,45 mmol), HOBt (104 mg, 0,68 mmol), EDCI (130 mg, 0,68 mmol), taurina (85 mg, 0,68 mmol) y diisopropiletamina (0,24 ml, 1,35 mmol) en DMF (15 ml) a 23°C durante un periodo de 16 h. Se concentró la mezcla
15 a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y HCl 1 M acuoso. Se lavó la fase orgánica (agua, NaCl sat.) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto
bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (C18) usando un gradiente de acetonitrilo:agua (del 20% al 80% en acetonitrilo). La evaporación de las fracciones que contenían producto proporcionó 150 mg de ácido
20 2-{4-[(4-terc-butil-fenil)-(4-ciclohexilmetoxi-fenilcarbamoi)-metilsulfanil]-benzoilamino}-etanosulfónico como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,33 (s, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,45 (m, 8 H), 6,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 5,41 (s, 1 H), 3,72 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 3,49 (m, 2 H), 2,57 (m, 2 H), 1,69 (m, 6 H), 1,27 (s, 9 H), 1,24 (m, 3 H), 1,08 (m, 2 H). CL-EM *m/z* = 639,3 [C₃₄H₄₂N₂O₆S₂ + H]⁺; anal. calc. para (C₃₄H₄₂N₂O₆S₂ + 2,5H₂O): C: 59,71; H, 6,93; N, 4,10. Hallado: C: 59,70; H: 6,16; N: 4,20.

25 **EJEMPLO 1.102:** Ácido 2-{4-[(4-terc-butil-fenil)-(4-ciclohexilmetoxi-fenilcarbamoi)-metanosulfonil]-benzoilamino}-etanosulfónico (no según la invención)



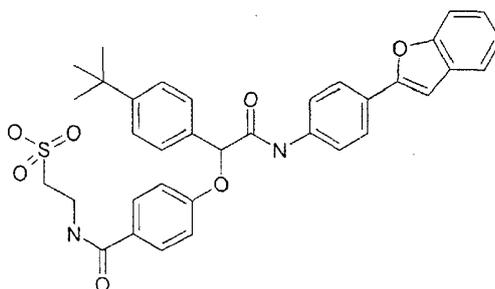
30 A una disolución con agitación de ácido 2-{4-[(4-terc-butil-fenil)-(4-ciclohexilmetoxi-fenilcarbamoi)-metilsulfanil]-benzoilamino}-etanosulfónico (ejemplo 1.101, 80 mg, 0,125 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) a temperatura ambiente se le
añadió m-CPBA (71 mg, 0,413 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase
35 inversa (C18) usando un gradiente de acetonitrilo:agua (del 20% al 80% en acetonitrilo). La evaporación de las fracciones que contenían producto proporcionó 50 mg de ácido 2-{4-[(4-terc-butil-fenil)-(4-ciclohexilmetoxi-fenilcarbamoi)-metanosulfonil]-benzoilamino}-etanosulfónico como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆):
δ 10,23 (s, 1 H), 8,79 (m, 1 H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,45 (m, 6 H), 6,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 5,54 (s, 1 H), 3,72 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 3,49 (m, 2 H), 2,57 (m, 2 H), 1,69 (m, 6 H), 1,27 (s, 9 H), 1,24 (m, 3 H),
40 1,08 (m, 2 H). CL-EM *m/z* = 671,2 [C₃₄H₄₂N₂O₈S₂ + H]⁺; anal. calc. para (C₃₄H₄₂N₂O₈S₂ + 2,3H₂O): C: 57,33; H, 6,59; N, 3,93. Hallado: C: 56,95; H: 6,36; N: 4,46.

EJEMPLO 1.103: Ácido 2-{4-[(4-terc-butil-fenil)-(4-ciclohexilmetoxi-fenilcarbamoi)-metanosulfonil]-benzoilamino}-etanosulfónico (no según la invención)



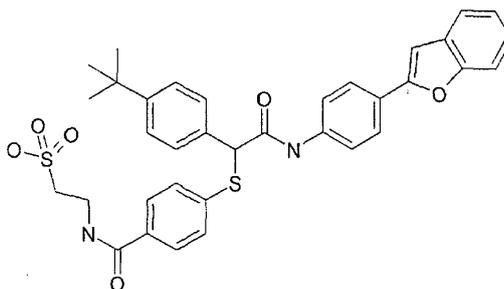
Se trató el producto intermedio del ejemplo 1.101, etapa C, con MCPBA en diclorometano y se convirtió en el sulfóxido correspondiente. La aplicación del método mostrado en el ejemplo 1.101 dio el ácido sulfónico objetivo como un sólido blanco, CL-EM m/z = 655,3 [$C_{34}H_{42}N_2O_7S_2 + H$]⁺; anal. calc. para ($C_{34}H_{42}N_2O_7S_2 + 3,3H_2O$): C: 57,17; H: 6,86; N, 3,92. Hallado: C: 56,86; H: 6,43; N: 3,95.

EJEMPLO 1.104: Ácido 2-{4-[(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-(4-terc-butil-fenil)-metoxi]-benzoilamino}-etanosulfónico



Se preparó ácido 2-{4-[(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-(4-terc-butil-fenil)-metoxi]-benzoilamino}-etanosulfónico como un sólido blanco usando métodos que se describieron en el ejemplo 1.098. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,55 (s, 1 H), 8,38 (m, 1 H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,74 (m, 4 H), 7,57 (m, 4 H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,23 (m, 3 H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 3,49 (m, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 1,26 (s, 9 H). CL-EM m/z = 625,6 [$C_{35}H_{34}N_2O_7S - H$]⁺; anal. calc. para ($C_{35}H_{34}N_2O_7S + 1,2H_2O$): C: 64,84; H: 5,66; N: 4,32. Hallado: C: 64,54; H: 5,60; N: 4,96.

EJEMPLO 1.105: Ácido 2-{4-[(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-(4-terc-butil-fenil)-metilsulfanil]-benzoilamino}-etanosulfónico



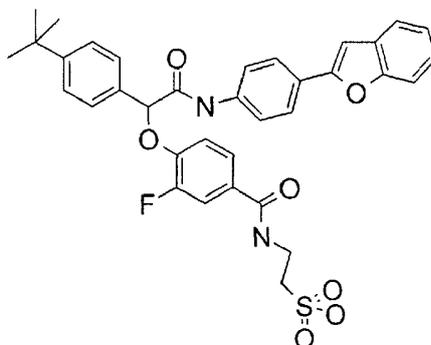
Se preparó ácido 2-{4-[(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-(4-terc-butil-fenil)-metilsulfanil]-benzoilamino}-etanosulfónico como un sólido blanco usando los métodos que se describieron en el ejemplo 1.101. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,62 (s, 1 H), 8,42 (m, 1 H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,57 (m, 8 H), 7,24 (m, 7 H), 5,44 (s, 1 H),

3,49 (m, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 1,23 (s, 9 H). CL-EM $m/z = 641,4$ [$C_{35}H_{34}N_2O_6S_2 - H$]; anal. calc. para ($C_{35}H_{34}N_2O_6S_2 + 1,7H_2O$): C: 62,43; H: 5,60; N: 4,16. Hallado: C: 62,09; H: 5,22; N: 4,04.

EJEMPLO 1.106 (no según la invención)

5

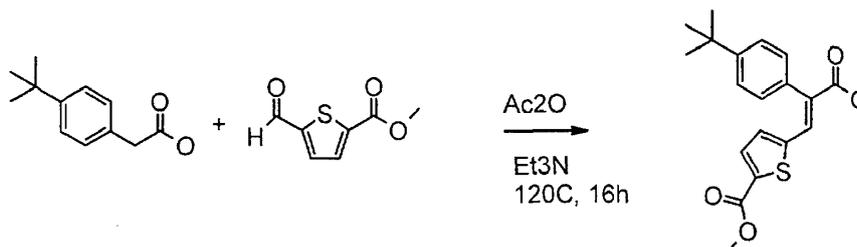
Ácido 2-{4-[(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-(4-terc-butil-fenil)-metoxi]-3-fluoro-benzoilamino}-etanosulfónico



10 1H -RMN (CD_3OD): δ 7,83 - 7,84 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,63 - 7,69 (3H, m), 7,55 - 7,57 (4H, m), 7,45 - 7,48 (3H, m), 7,10 - 7,26 (4H, m), 5,86 (1H, s), 3,75 (2H, m), 3,05 (3H, m), 1,30 (9H, s).

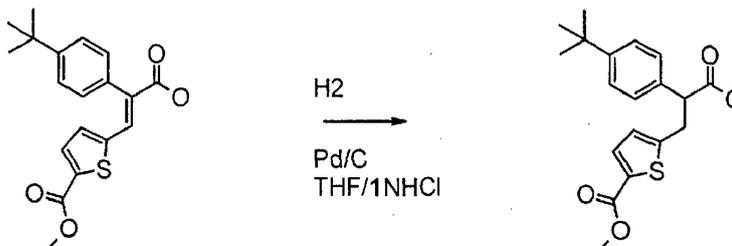
EJEMPLO 1.107 (no según la invención)

15 Etapa A: Éster metílico del ácido 5-[(E)-2-(4-terc-butil-fenil)-2-carboxi-vinil]-tiofeno-2-carboxílico



20 A ácido (4-terc-butil-fenil)-acético (1,15 g, 6,0 mmol) se le añadió éster metílico del ácido 5-formil-tiofeno-2-carboxílico (1 g, 5,7 mmol), anhídrido acético (3,08 g, 30,2 mmol) y trietilamina (574 mg, 5,7 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 120°C durante 16 horas y se enfrió. Se añadió agua (1,9 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante 5 minutos en microondas y se enfrió hasta 23°C. Se añadió una mezcla de acético ácido y agua (2,5 ml:2,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 23°C durante 1 hora. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con ácido acético acuoso al 25%, luego agua. Se secó el sólido a alto vacío para proporcionar éster metílico del ácido 5-[(E)-2-(4-terc-butil-fenil)-2-carboxi-vinil]-tiofeno-2-carboxílico como un sólido parduzco (1,32 g, 67%). 1H -RMN ($CDCl_3$): δ 8,03 (1H, s), 7,58 - 7,59 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,51 - 7,54 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,17 - 7,20 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,09 - 7,10 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 3,79 (3H, s), 1,39 (9H, s).

30 Etapa B: Éster metílico del ácido 5-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-carboxi-etil]-tiofeno-2-carboxílico

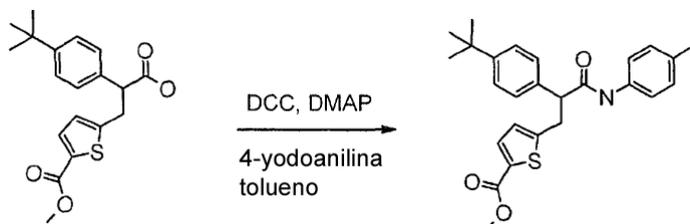


35 A éster metílico del ácido 5-[(E)-2-(4-terc-butil-fenil)-2-carboxi-vinil]-tiofeno-2-carboxílico (600 mg, 1,7 mmol) en 50 ml de THF y 10 ml de HCl 1 N se le añadió paladio al 10% sobre carbono (1,5 g). Se agitó la mezcla resultante bajo 50 psi de gas hidrógeno durante 2 horas. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente. Se sonicó el residuo en hexano durante 30 segundos. Se filtró el disolvente para proporcionar éster metílico del ácido 5-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-carboxi-etil]-tiofeno-2-carboxílico como un sólido amarillo (480 mg, 81%). 1H -RMN ($EDCl$): δ 7,58 - 7,59

(2H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,36 - 7,37 (2H, d, $J = 4,7$ Hz), 7,24 - 7,26 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 6,75 - 6,76 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,85 - 3,92 (1H, m), 3,60 - 3,68 (1 H, m), 3,22 - 3,27 (1H, m), 1,31 (9H, s).

Etapa C: Éster metílico del ácido 5-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-(4-yodo-fenilcarbamoil)-etil]-tiofeno-2-carboxílico

5

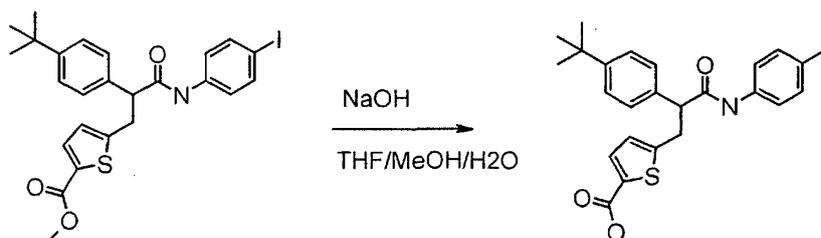


A éster metílico del ácido 5-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-carboxi-etil]-tiofeno-2-carboxílico (424 mg, 1,22 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida (504 mg, 2,44 mmol), 4-yodoanilina (267 mg, 1,22 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (15 mg, 0,122 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 115°C durante 16 horas. Se separó el sólido por filtración y se evaporó el disolvente. La cromatografía del residuo (acetato de etilo al 10% en hexano) proporcionó éster metílico del ácido 5-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-(4-yodo-fenil-carbamoil)-etil]-tiofeno-2-carboxílico como una espuma blanca (640 mg, 96%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,56 - 7,59 (3H, m), 7,37 - 7,42 (2H, m), 7,20 - 7,35 (4H, m), 7,05 (1 H, s), 6,72 - 6,73 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 3,84 (3H, s), 3,80 - 3,85 (1H, m), 3,66 - 3,76 (1H, m), 3,22 - 3,26 (1H, m), 1,31 (9H, s).

10

15

Etapa D: Ácido 5-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-(4-yodo-fenilcarbamoil)-etil]-tiofeno-2-carboxílico



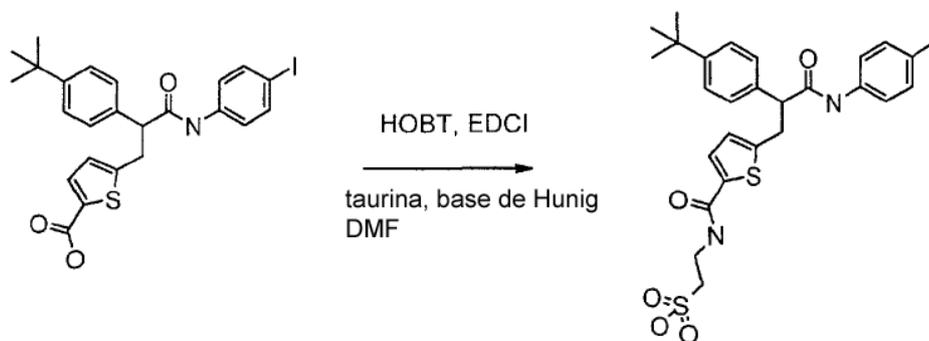
20

A éster metílico del ácido 5-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-(4-yodo-fenil-carbamoil)-etil]-tiofeno-2-carboxílico (640 mg, 1,2 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano, 10 ml de metanol y 5 ml de agua se le añadió hidróxido de sodio (234 mg, 5,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 2 horas. Se evaporó el disolvente. Se lavó el residuo con acetato de etilo al 10% en hexano (50 ml). Se decantaron los disolventes. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó con sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar ácido 5-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-(4-yodo-fenilcarbamoil)-etil]-tiofeno-2-carboxílico como una espuma amarillenta (616 mg, 96%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,56 - 7,59 (3H, m), 7,37 - 7,42 (2H, m), 7,20 - 7,35 (4H, m), 7,05 (1H, s), 6,72 - 6,73 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 3,80 - 3,85 (1H, m), 3,66 - 3,76 (1H, m), 3,22 - 3,26 (1H, m), 1,31 (9H, s).

25

30

Etapa E: Ácido 2-((5-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-(4-yodo-fenilcarbamoil)-etil]-tiofeno-2-carbonil)-amino)-etanosulfónico

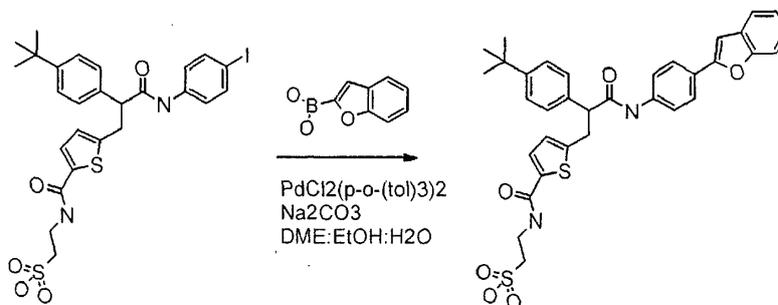


A ácido 2-((5-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-(4-yodo-fenilcarbamoil)-etil]-tiofeno-2-carbonil)-amino)-etanosulfónico (616 mg, 1,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió 1-hidroxibenzotriazol hidratado (194 mg, 1,27 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (243 mg, 1,27 mmol), taurina (216 mg, 1,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (221 mg, 1,84 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 23°C durante 16 horas. La cromatografía

35

(acetonitrilo a del 20% al 80% en agua) obtuvo ácido 2-({5-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-(4-yodo-fenil-carbamoil)-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-etanosulfónico como un sólido blanco (440 mg, 60%). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 7,55 - 7,59 (2H, m), 7,29 - 7,40 (8H, m), 6,80 - 6,81 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 3,91 - 3,96 (1H, m), 3,70 - 3,77 (3H, m), 3,00 - 3,19 (3H, m), 1,30 (9H, s).

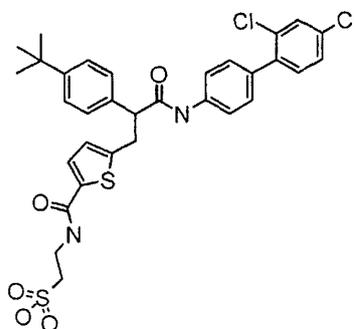
5 Etapa F: Ácido 2-({5-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-etanosulfónico



10 A ácido 2-({5-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-(4-yodo-fenilcarbamoil)-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-etanosulfónico (100 mg, 0,16 mmol) en 2 ml de 1,2-dimetoxietano, 1 ml de etanol y 0,5 ml de agua se le añadió ácido benzofuran-2-borónico (76 mg, 0,47 mmol), carbonato de sodio (83 mg, 0,78 mmol) y diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (12 mg, 0,016 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 125°C en microondas durante 6 minutos. La cromatografía de la mezcla de reacción (acetonitrilo a del 20% al 80% en agua) obtuvo ácido 2-({5-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-etanosulfónico como un sólido blanco (12 mg, 12%). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 7,80 - 7,83 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,56 - 7,64 (3H, m), 7,40 - 7,50 (5H, m), 7,20 - 7,28 (3H, m), 7,10 (1H, s), 6,84 - 6,85 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 3,97 - 4,02 (1H, m), 3,68 - 3,76 (3H, m), 3,04 - 3,09 (3H, m), 1,32 (9H, s).

20 EJEMPLO 1.108: (no según la invención)

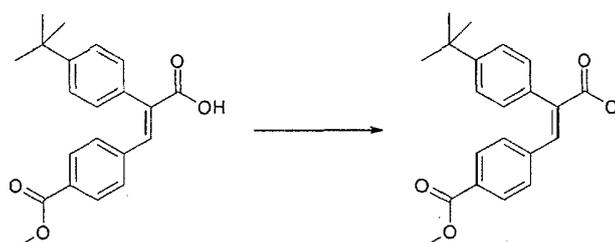
Ácido 2-({5-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-(2',4'-dicloro-bifenil-4-il-carbamoil)-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-etanosulfónico



25 Preparado tal como se describe en el ejemplo 1.107, excepto porque se usó ácido 2,4-diclorofenilborónico en lugar de ácido benzofuran-2-borónico en la etapa F. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 7,52 - 7,59 (3H, m), 7,31 - 7,42 (9H, m), 6,83 - 6,84 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 3,97 - 4,02 (1H, m), 3,68 - 3,76 (3H, m), 3,04 - 3,09 (3H, m), 1,32 (9H, s).

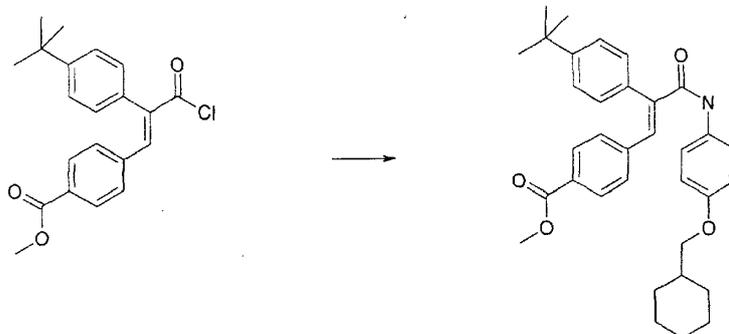
30 EJEMPLO 1.109: Ácido 2-{4-[(E)-2-(4-terc-butilfenil)-2-(4-ciclohexilmetoxi-fenilcarbamoil)-vinil]benzoilamino}-etanosulfónico y ácido 2-{4-[(Z)-2-(4-terc-butilfenil)-2-(4-ciclohexilmetoxi-fenilcarbamoil)-vinil]benzoilamino}-etanosulfónico (no según la invención)

35 Etapa A:



A una suspensión de 864 mg de ácido carboxílico (2,56 mmol) (obtenido tal como se describe en el documento WO 03/048109 A1) en 20 ml de tolueno a reflujo se le añadieron 5 eq. (0,93 ml) de cloruro de tionilo. Se calentó la mezcla a reflujo 2 horas adicionales hasta que se formó una disolución. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se coevaporó el residuo con tolueno. Se obtuvieron 884 mg de producto bruto que se usó sin caracterización o purificación adicional.

Etapa B:



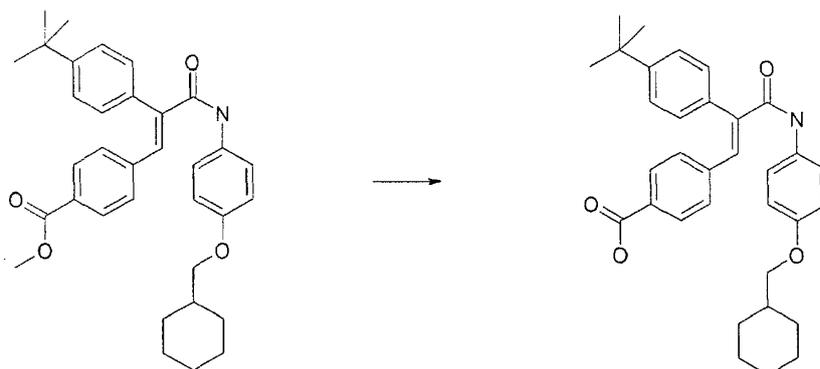
A 400 mg del cloruro de ácido de la etapa A anterior, se le añadieron 20 ml de tolueno bajo nitrógeno. A esta disolución se le añadieron 690 mg de 4-ciclohexilmetoxi-fenilamina y luego 1,03 ml de diisopropiletilamina. Se calentó esta disolución hasta 90°C durante 12 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la reacción con etil éter y se lavó con HCl 1 N, disolución saturada de bicarbonato, agua, luego con salmuera. Se secó el disolvente (sulfato de magnesio), se filtró y se eliminó. Se separaron los isómeros utilizando sílice de fase normal usando EtOAc al 10%/hexano como eluyente. Tras cinco cromatografías de este modo, se aislaron 94 mg del punto superior y 39 mg del punto inferior y se mostró que eran puros mediante H-RMN.

Datos de H-RMN del punto superior (isómero principal)

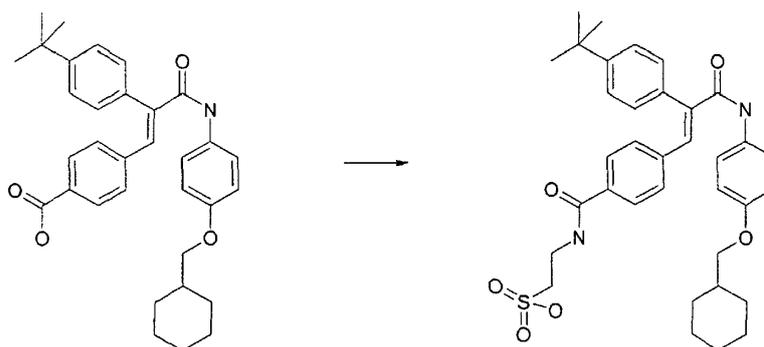
300MHz - CDCl₃ (ppm) - 7,975, s; 7,838, d, J = 8,5 Hz; 7,534, d, J = 8,5 Hz; 7,388, d, J = 8,8 Hz; 7,412, d, J = 8,5 Hz; 7,229, s; 7,096, d, J = 8,2 Hz; 6,862, d, J = 8,8 Hz; 3,757, d, J = 6,48 Hz; 1,903 - 1,766, m; 1,424, s; 1,342 - 1,043, m.

Datos de H-RMN del punto inferior (isómero minoritario)

300 MHz - CDCl₃ (ppm) - 8,024, d, J = 8,2 Hz; 7,632 - 7,575, m; 7,468, d, J = 8,5; 7,355, d, J = 9,1 Hz; 7,237, s; 7,092, s; 6,882, d, J = 9 Hz; 3,768, d, J = 6,2 Hz; 1,913 - 1,779, m; 1,374, s; 1,314 - 1,052, m.



A 94 mg (0,179 mmol) de éster metílico en THF:MeOH:H₂O (6 ml: 3 ml:1 ml) se le añadieron seis equivalentes de hidróxido de litio a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida. Se repartió el residuo entre H₂O/éter. Se desechó la fase de éter y se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N. Se extrajo con acetato de etilo para dar 85 mg del ácido carboxílico. Se usó sin ninguna purificación adicional. CL-EM: (m/z) = 512,3 (M + H)⁺, para ambos isómeros.



5 Se combina el ácido carboxílico de partida (1 eq.) con 1,2 eq. de HOBt y 1,2 eq. de EDCI. A esto se le añadieron 1,5 eq. de taurina, luego dimetilformamida como disolvente, luego 3 eq. de diisopropiletamina como base. Se permitió que la disolución se agitase durante 12 horas a temperatura ambiente. Se purificó el producto inyectando la mezcla de reacción bruta en HPLC prep. usando un gradiente de desde el 10% hasta el 90% de agua/acetonitrilo + TFA al 0,4%. Se recogieron las fracciones de producto y se liofilizaron para dar el producto deseado.

Datos de H-RMN del isómero principal:

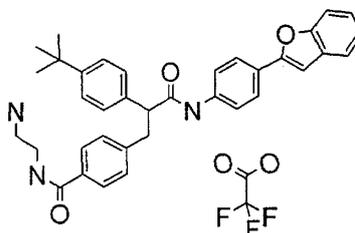
10 300 MHz - DMSO (ppm) - 9,940, s; 8,485, sa; 7,629 - 7,577, m; 7,434, d, J = 8,2 Hz; 7,302, s; 7,195 - 7,157, m; 6,898, d, J = 9,1 Hz; 3,774 - 3,490, m; 2,682 - 2,636, m; 1,838 - 1,703, m; 1,327, s; 1,251 - 1,060, m.

Datos de H-RMN del isómero minoritario:

15 300 MHz - DMSO (ppm) - 10,363, s; 8,505, sa; 7,747, d, J = 8,5 Hz; 7,631 - 7,461, m; 7,182, s; 6,913, d, J = 9; 3,782 - 3,503, m; 3,186, s; 2,685 - 2,638, sa; 1,844 - 1,713, m; 1,317, s; 1,257 - 1,227, m; 1,104-1,031, m.

EJEMPLO 1.110: (no según la invención)

20



25 Se usó ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-benzoico como material de partida. Se preparó este compuesto como en el ejemplo 1.001, etapas A - C, excepto porque se usó ácido benzofuran-2-ilborónico en lugar de ácido 2,4-diclorofenilborónico en la etapa B.

Etapas A:

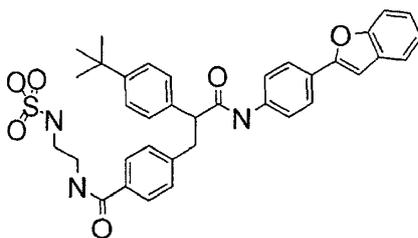
30 Se acopló carbamato de t-butil-N-(2-aminoetilo) con ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-benzoico tal como se describe en la etapa D del ejemplo 1.001.

Etapas B:

35 Se disolvió amina protegida con BOC de la etapa A (500 mg, 0,75 mmol) en ácido trifluoroacético ac. al 70% enfriado con hielo. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y se sometió a cromatografía el residuo sobre gel de sílice con MeOH a del 5% al 20%-diclorometano para conseguir 440 mg de producto desprotegido bruto.

EJEMPLO 1.111: (no según la invención)

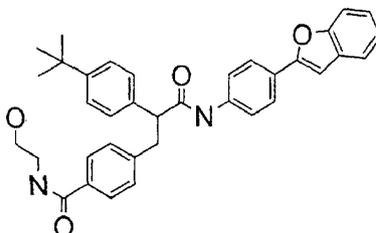
40



(Kerns *et al.*, Synthetic communications, 1996, 26, 2671-2680)

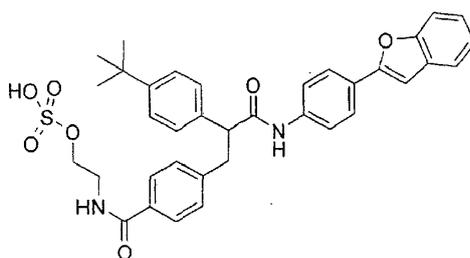
- 5 Se añadió una disolución de amina del ejemplo 1.110 (110 mg, 0,2 mmol), en diclorometano (2 ml) y trietilamina (0,27 ml, 2 mmol) a clorosulfato de fenilo (77 mg, 0,4 mmol) (Yunker *et al.*, J. Org. Chem., 2004, 69, 9043-9048) en diclorometano (2 ml) a 0°C. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Tras la finalización de la reacción, se concentró la mezcla a presión reducida. Se sometió a cromatografía el producto bruto sobre gel de sílice usando metanol a del 5% al 20%-acetato de etilo para conseguir 70 mg del producto puro. CL-EM: (m/z): 638 (M-H)⁻. Análisis elemental calculado para C₃₆H₃₇N₃O₆S+ 2,5 H₂O: C: 63,14, H: 6,18, N: 6,14. Hallado: C: 62,70, H: 6,24, N: 6,33

EJEMPLO 1.112: (no según la invención)



- 15 Se usó ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-benzoico como material de partida. Se preparó este compuesto como en el ejemplo 1.001, etapas A - C, excepto porque se usó ácido benzofuran-2-il-borónico en lugar de ácido 2,4-diclorofenilborónico en la etapa B.
- 20 Se acopló 2-aminoetanol con ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-benzoico tal como se describe en la etapa D del ejemplo 1.001 para generar el producto objetivo. CL-EM: 561,3 (M+H)⁺.

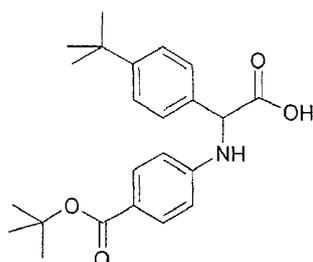
EJEMPLO 1.113: (no según la invención)



- 25 Se llevó a cabo la formación del sulfato del producto del ejemplo 1.112 tal como se describe en el ejemplo 1.111. CL-EM: (m/z): 639 (M-H)⁻.
- 30 EJEMPLO 1.114: Preparación de: ácido 2-(4-[(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-(4-terc-butil-fenil)-metil]-amino)-benzoilamino)-etanosulfónico (no según la invención)

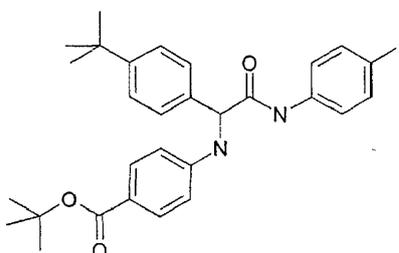
Etapa A: Éster terc-butílico del ácido (4-[(4-terc-butil-fenil)-carboxi-metil]-amino)-benzoico

35



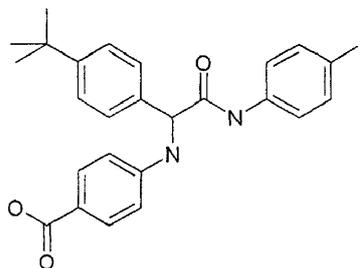
5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se disolvieron ácido t-butilfenilborónico (850 mg, 4,4 mmol), ácido glioixílico (404 mg, 4,4 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-amino-benzoico (780 mg, 4,4 mmol) en 25 ml de diclorometano y se permitió que se agitase a TA. Tras 30 min, la reacción se volvió turbia, pero se permitió que se agitase 2 h adicionales. Tras la finalización, se extinguió la reacción con 20 ml agua y se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 1,6 g (95%) de un polvo de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 1,29 (9H, s), 1,55 (9H, s), 5,17 (1H, s), 6,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (4H, s), 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz).

10 Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 4-[[4-(4-terc-butil-fenil)-(4-yodo-fenilcarbamoil)-metil]-amino]-benzoico



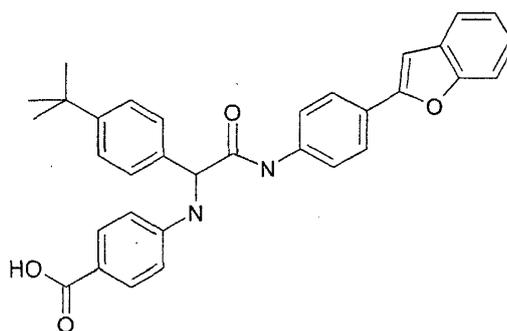
15 Se llevó éster terc-butílico del ácido 4-[[4-(4-terc-butil-fenil)-carboxi-metil]-amino]-benzoico (760 mg, 2,0 mmol) a 5 ml de DMF seguido por adición de HOBt (765 mg, 5,0 mmol) y EDCI (958 mg, 5,0 mmol). Se agitó la reacción a ta durante 30 min, se añadió 4-yodoanilina (657 mg, 3 mmol) seguido por base de Hunig (640 mg, 5 mmol) y se permitió que se agitase 16 h adicionales a TA. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y 20 ml de agua y se separaron. Entonces se extrajo de nuevo la fase acuosa con otros 10 ml de EtOAc, se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar un sólido marrón. Se trituraron los sólidos con metanol para dar un sólido blanco (818 mg, 70%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 1,32 (9H, s), 1,58 (9H, s), 4,89 (2H, d), 5,02 (1H, d), 6,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,22-7,95 (10H, m), 8,81 (1H, s).

25 Etapa C: Ácido 4-[[4-(4-terc-butil-fenil)-(4-yodo-fenilcarbamoil)-metil]-amino]-benzoico



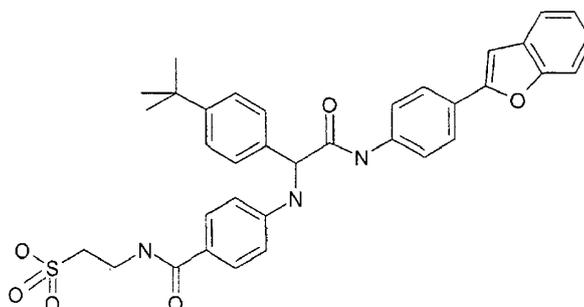
30 Se llevó éster terc-butílico del ácido 4-[[4-(4-terc-butil-fenil)-(4-yodo-fenilcarbamoil)-metil]-amino]-benzoico (430 mg, 0,74 mmol) a 10 ml de diclorometano seguido por adición de 1 ml de TFA y se agitó durante 16 h a TA. Se eliminó la fase orgánica a presión reducida seguido por adición de agua al precipitado. Se filtraron los sólidos para dar 340 mg (87%) de sólidos blancos. La $^1\text{H-RMN}$ mostró que el compuesto estaba muy limpio y era suficiente para la siguiente etapa. CL-EM (M+1 = 529,6).

35 Etapa D: Ácido 4-[[4-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-(4-terc-butil-fenil)-metil]-amino]-benzoico



Se llevó ácido 4-[[4-(4-*tert*-butil-fenil)-(4-yodo-fenilcarbamoyl)-metil]-amino]-benzoico (340 mg, 0,6 mmol) a 8 ml de DME, 4 ml de etanol y 2 ml de agua. Entonces se añadieron Na_2CO_3 (254 mg, 2,4 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{O-tolil})_2$ (61 mg, 0,0078 mmol) y ácido benzo[B]furan-2-borónico (194 mg, 1,2 mmol), se purgó con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 1 h. Se enfrió hasta TA, se añadió EtOAc (20 ml) y se extrajo con agua (20 ml). Se lavó la fase orgánica de nuevo con agua (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó la fase orgánica a presión reducida para dar un sólido blanco (120 mg, 100%). La ^1H -RMN mostró que el compuesto estaba muy limpio y era suficiente para la siguiente etapa. CL-EM ($M+1 = 599,4$)

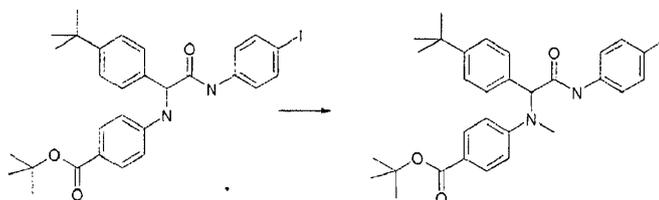
Etapa E: Ácido 2-(4-[[4-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoyl)-(4-*tert*-butil-fenil)-metil]-amino]-benzoilamino)-etanosulfónico



Se llevó éster *tert*-butílico del ácido (4-[[4-(4-*tert*-butil-fenil)-carboxi-metil]-amino]-benzoico (340 mg, 0,6 mmol) a 10 ml de DMF seguido por adición de HOBT (251 mg, 1,6 mmol) y EDCI (314 mg, 1,6 mmol). Se agitó la reacción a ta durante 30 min, se añadió taurina (300 mg, 2,4 mmol) seguido por base de Hunig (310 mg, 2,4 mmol) y se permitió que se agitase 16 h adicionales a TA. Se filtró la disolución a través de una frita y se sometió la disolución a separaciones mediante HPLC de fase inversa. Se eliminaron el agua/acetonitrilo a presión reducida, dando un sólido blanco (320 mg, 77%). ^1H HNMR (CDCl_3): δ 1,21 (9H, s), 2,66 (2H, t), 3,45 (2H, m), 5,02 (1H, d), 6,62 (2H, d), 7,22-7,95 (10H, m), 8,81 (1H, s). ^{19}F -RMN (CDCl_3): δ -75,17 (s). Anal. calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + 1,3 \text{H}_2\text{O} + 0,4 \text{TFA}$; C: 61,89; H: 5,51; N: 6,05. Hallado C: 62,28; H: 5,87; N: 5,60.

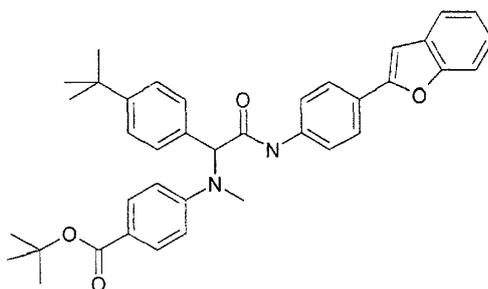
EJEMPLO 1.115: Ácido 2-(4-[[4-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoyl)-(4-*tert*-butil-fenil)-metil]-metil-amino]-benzoilamino)-etanosulfónico (no según la invención)

Etapa A: Éster *tert*-butílico del ácido 4-[[4-(4-*tert*-butil-fenil)-(4-yodo-fenilcarbamoyl)-metil]-metil-amino]-benzoico



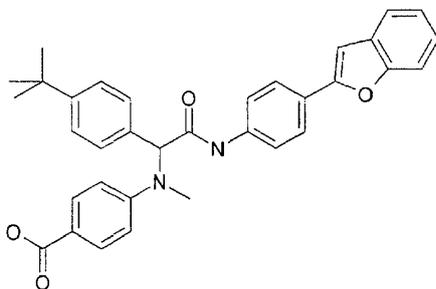
Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-[[4-(4-*tert*-butil-fenil)-(4-yodo-fenilcarbamoyl)-metil]-amino]-benzoico (110 mg, 0,19 mmol) en 2 ml de HOAc. Entonces se añadieron paraformaldehído (51 mg, 0,57 mmol) y ciano-borohidruro de sodio (36 mg, 0,57 mmol) y se calentaron hasta 40°C durante 1 h. Se enfrió hasta TA, se añadió EtOAc (20 ml) y se extrajo con agua (20 ml). Se lavó la fase orgánica de nuevo con agua (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó la fase orgánica a presión reducida para dar un sólido blanco (120 mg, 100%). La ^1H -RMN mostró que el compuesto estaba muy limpio y era suficiente para la siguiente etapa. CL-EM ($M+1 = 599,4$)

Etapa B: Éster *tert*-butílico del ácido 4-[[4-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoyl)-(4-*tert*-butil-fenil)-metil]-metil-amino]-benzoico



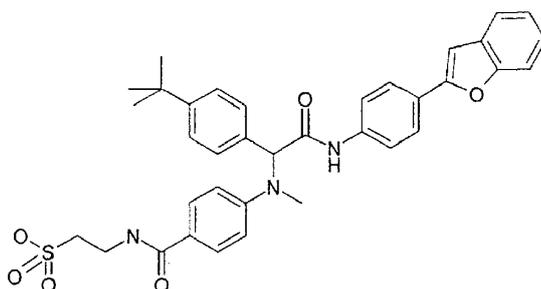
5 Se llevó éster terc-butílico del ácido 4-[[4-(4-terc-butil-fenil)-(4-yodo-fenilcarbamoil)-metil]-metil-amino]-benzoico (120 mg, 0,19 mmol) a 8 ml de DME, 4 ml de etanol y 2 ml de agua. Entonces se añadieron Na_2CO_3 (81 mg, 2,4 mmol), $\text{PdCh}(\text{O-tolil})_2$, (15 mg, 0,0019 mmol) y ácido benzo[B]furan-2-borónico (62 mg, 0,38 mmol), se purgó con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 1 h. Se enfrió hasta TA, se añadió EtOAc (20 ml) y se filtró a través de un tapón de Celite. Se eliminaron los disolventes a presión reducida para dar un sólido viscoso amarillo. Se añadió agua al sólido para dar un precipitado amarillo, que se filtró y se trituroó con metanol para dar 140 mg de un sólido blanco. CL-EM (M+1 = 589,6)

Etapa C: Ácido 4-[[4-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-(4-terc-butil-fenil)-metil]-metil-amino]-benzoico



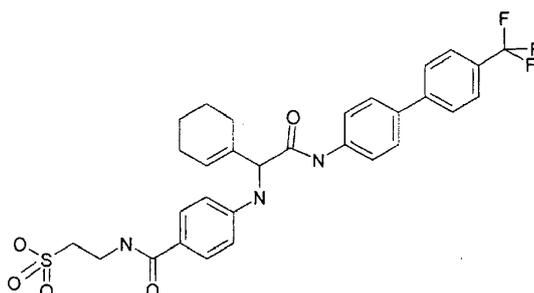
15 Se llevó éster terc-butílico del ácido 4-[[4-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-(4-terc-butil-fenil)-metil]-metil-amino]-benzoico (~140 mg, 0,19 mmol) a 5 ml de diclorometano seguido por adición de 0,5 ml de TFA y se agitó durante 16 h a RT. Se eliminó la fase orgánica y se añadió agua para dar un precipitado, que se filtró para dar 110 mg (100%) de sólidos rosados. CL-EM (M-1 = 531,1).

20 Etapa D: Ácido 2-(4-[[4-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-(4-terc-butil-fenil)-metil]-metil-amino]-benzoilamino)-etanosulfónico



25 Se llevó ácido 4-[[4-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-(4-terc-butil-fenil)-metil]-metil-amino]-benzoico (110 mg, 0,2 mmol) a 3 ml de DMF seguido por adición de HOBt (79 mg, 0,52 mmol) y EDCI (99 mg, 0,52 mmol). Se agitó la reacción a ta durante 30 min, se añadió taurina (103 mg, 0,083 mmol) seguido por base de Hunig (107 mg, 0,083 mmol) y se permitió que se agitase 16 h adicionales a TA. Se filtró la disolución a través de una frita y se sometió la DMF a purificación por HPLC de fase inversa. Tras la eliminación del acetonitrilo/agua a presión reducida, seguido por trituración con metanol, dio un sólido blanco (50 mg, 39%). $^1\text{H-RMN}$ (EDCl_3): δ 1,21 (9H, s), 2,61 (2H, ta), 3,44 (2H, a), 4,30 (3H, ta), 5,83 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,19-7,86 (10H, m), 8,19 (1h, sa), 10,54 (1H, sa). Anal. calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + 2 \text{H}_2\text{O}$; C: 63,98; H: 6,12; N: 6,22. Hallado C: 63,91; H: 6,16; N: 6,10.

35 EJEMPLO 1.116: Ácido 2-(4-[[ciclohex-1-enil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilcarbamoil)-metil]-amino]-benzoilamino)-etanosulfónico (no según la invención)

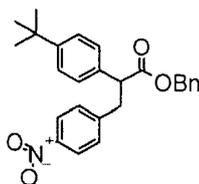


Se preparó este compuesto usando los métodos descritos anteriormente, con modificaciones que resultarán evidentes para un experto individual en la técnica.

5 Espectro de masas: 602. 7 (M+H)⁺. Fórmula: C₃₀H₃₀F₃N₃O₅S + 1,5 H₂O + 0,5 CF₃CO₂H. Análisis elemental: Calculado: C: 54,30, H: 4,92, N: 6,13. Hallado: C: 54,38, H: 4,96, N: 6,45

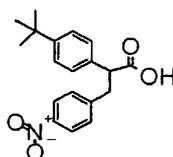
10 EJEMPLO 1.117: Ácido N-{4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoyl)-2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-fenil}-succinámico (no según la invención)

Etapa A:



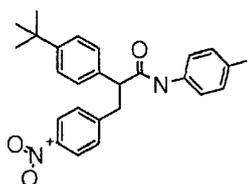
15 A éster bencílico del ácido (4-terc-butil-fenil)-acético (92 g, 7,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió diisopropilamida de litio (8,5 mmol) a -78°C. Tras 30 min, se añadió 4-nitrobromuro de bencilo (1,6 g, 7,5 mmol). Se retiró el baño frío y se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta temperatura ambiental en 1 h. Se concentró la mezcla de reacción, se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio 1 N, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La cromatografía del residuo (acetato de etilo al 5% en hexano) proporcionó éster bencílico del ácido 2-(4-terc-butil-fenil)-3-(4-nitro-fenil)-propiónico como un aceite amarillo (2,46, 83%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,02 - 8,05 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,33 - 7,39 (4H, m), 7,21 - 7,32 (5H, m), 7,09 - 7,12 (2H, m), 4,95 - 5,12 (2H, m), 3,89 - 3,93 (1H, m), 3,46 - 3,49 (1H, m), 3,11 - 3,16 (1H, m), 1,31 - 1,32 (9H, s).

25 Etapa B:



30 A éster bencílico del ácido 2-(4-terc-butil-fenil)-3-(4-nitro-fenil)-propiónico (8,6 g, 20,6 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano, 20 ml de metanol y 10 ml de agua se le añadió hidróxido de sodio (0,6 g, 24,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 23°C durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico 4 N y se concentró. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar ácido 2-(4-terc-butil-fenil)-3-(4-nitro-fenil)-propiónico como un aceite parduzco (8,04 g, 100%). ¹H-RMN (EDCl₃) δ 8,08 - 8,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 - 7,38 (4H, m), 7,21 - 7,24 (2H, d, J = 8,2Hz), 3,84 - 3,88 (1H, m), 3,46 - 3,53 (1H, m), 3,10 - 3,17 (1H, m), 1,31 (9H, s).

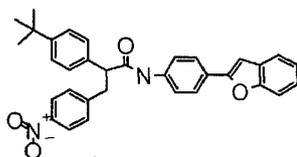
35 Etapa C:



40

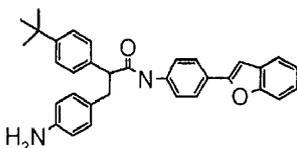
A ácido 2-(4-terc-butil-fenil)-3-(4-nitro-fenil)-propiónico (4,58 g, 14 mmol) en 100 ml de tolueno se le añadió 4-yodoanilina (3,37g, 15,4 mmol), N,N'-diciclohexil-carbodiimida (3,2 g, 15,4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (171 mg, 1,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado y la cromatografía del residuo (acetato de etilo al 10% en hexano) proporcionó 2-(4-terc-butil-fenil)-N-(4-yodo-fenil)-3-(4-nitro-fenil)-propionamida como un polvo gris (3 g, 41%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,06 - 8,09 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,56 - 7,59 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 - 7,39 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,27 - 7,30 (2H, m), 7,17 - 7,26 (4H, m), 6,95 (1H, s), 3,67 - 3,75 (2H, m), 3,08 - 3,17 (1H, m), 1,32 (9H, s).

Etapa D:



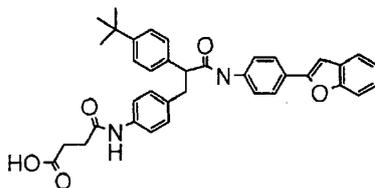
A 2-(4-terc-butil-fenil)-N-(4-yodo-fenil)-3-(4-nitro-fenil)-propionamida (1056 mg, 2 mmol) en 8 ml de 1,2-dimetoxietano, 4 ml de etanol y 2 ml de agua se le añadió ácido benzo[b]furan-2-borónico (972 mg, 6 mmol), dicloruro de bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (158 mg, 0,2 mmol) y carbonato de sodio (1060 mg, 10 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 125°C durante 6 min, se filtró y se concentró. La cromatografía del residuo (acetato de etilo al 20% en hexano) proporcionó N-(4-benzofuran-2-il-fenil)-2-(4-terc-butil-fenil)-3-(4-nitro-fenil)-propionamida como una espuma amarilla (830 mg, 80%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,05 - 8,11 (4H, m), 7,77 - 7,79 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,50 - 7,60 (6H, m), 7,38 - 7,41 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,20 - 7,23 (3H, m), 6,95 (1H, s), 3,74 - 3,77 (2H, m), 3,15 - 3,17 (1H, m), 1,31 (9H, s).

Etapa E:



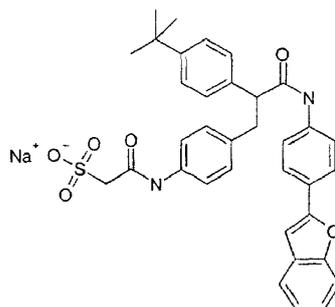
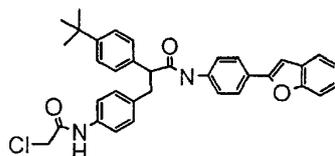
A N-(4-benzofuran-2-il-fenil)-2-(4-terc-butil-fenil)-3-(4-nitro-fenil)-propionamida (830 mg, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (172 mg). Se agitó la mezcla de reacción bajo hidrógeno durante 16 h, se filtró y se concentró. La cromatografía del residuo (acetato de etilo al 20% en hexano) proporcionó 3-(4-amino-fenil)-N-(4-benzofuran-2-il-fenil)-2-(4-terc-butil-fenil)-propionamida como un sólido blanco (600 mg, 77%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,17 (1H, s), 7,79 - 7,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 - 7,69 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,57 - 7,63 (2H, m), 7,35 (4H, s), 7,21 - 7,29 (3H, m), 6,87 - 6,89 (2H, d, J = 8,5Hz), 6,41 - 6,42 (2H, d, J = 8,2Hz), 4,82 (2H, s), 3,87 - 3,92 (2H, m), 2,73 - 2,77 (1H, m), 1,25 (9H, s).

Etapa F:



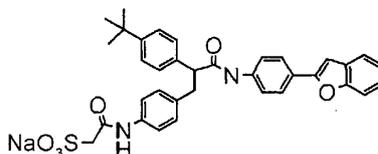
A 3-(4-amino-fenil)-N-(4-benzofuran-2-il-fenil)-2-(4-terc-butil-fenil)-propionamida (100 mg, 0,2 mmol) en 2 ml de dietil éter, 2 ml de tolueno y 1 ml de 1,4-dioxano se le añadió anhídrido succínico (22 mg, 0,22 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 23°C durante 16 h, se concentró y se cargó en gel de sílice de fase inversa. Tras la cromatografía (desde acetonitrilo al 20% hasta acetonitrilo al 80% en agua en 12 volúmenes de columna), se recogieron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron. Se diluyó el residuo con metanol (1 ml) y se añadió gota a gota agua hasta que se detuvo la formación de precipitado. Se retiró el precipitado blanco mediante filtración y se secó a alto vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título (6,3 mg, 5%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,20 (1H, s), 9,88 (1H, s), 7,79 - 7,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 - 7,68 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,57 - 7,63 (2H, m), 7,42 - 7,45 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,36 (4H, s), 7,21 - 7,31 (3H, m), 7,13 - 7,16 (2H, d, J = 8,5Hz), 3,94 - 3,98 (2H, m), 3,30 - 3,40 (2H, m), 2,73 - 2,92 (1H, m), 2,42 - 2,56 (2H, m), 1,25 (9H, s).

EJEMPLO 1.118: Sal de sodio de {4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-fenilcarbamoil}-metanosulfonato (no según la invención)

Etapa A:

5

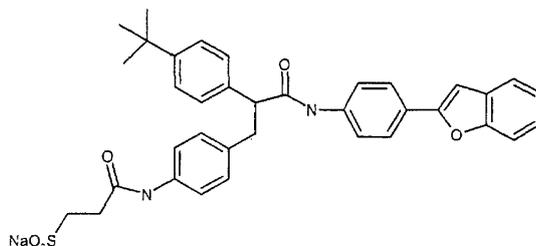
Se disolvieron 1,5 eq. de cloruro de cloroacetilo en acetonitrilo en un matraz de fondo redondo. A esta mezcla se le añadió en gotas una disolución de 3-(4-amino-fenil)-N-(4-benzofuran-2-il-fenil)-2-(4-terc-butil-fenil)-propionamida (ejemplo 1.117, etapa E, 1 eq.) y N,N-diisopropil-etilamina (3 eq.) en acetonitrilo a partir de un embudo de adición a temperatura ambiente. Tras completarse la adición, se agitó la reacción durante 9 horas a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción vertiéndola en agua con hielo y se recogió el precipitado para producir el producto deseado. H-RMN (DMSO- d_6) (ppm): 10,287 (s) 1H, 10,186 (d, J = 4,8 Hz) 1H, 7,960 (d, J = 9,3 Hz) 2H, 7,808 - 7,551 (m) 5H, 7,453 - 7,171 (m) 10H, 4,181 (s) 2H, 3,985 - 3,936 (m) 1H, 2,909 - 2,881 (m) 1H, 1,237 (s) 9H.

15 Etapa B:

A N-(4-benzofuran-2-il-fenil)-2-(4-terc-butil-fenil)-3-[4-(2-cloroacetilamino)-fenil]-propionamida disuelta en etanol se le añadió una disolución de agua que contenía 5 eq. de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_6$ en un vial de microondas. La razón de disolventes era etanol:agua 2:1. Se calentó la reacción hasta 120°C durante 6 min. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (C18) usando un gradiente de agua/acetonitrilo para dar la sal de sodio. H-RMN (ppm): (CD_3OD): 7,774 (dd, J = 1,8 Hz, J = 6,9 Hz) 2H, 7,572 - 7,368 (m) 9H, 7,267 - 7,064 (m) 6H, 3,921 (dd, J = 6 Hz, J = 9,5 Hz) 1H, 3,816 (s) 2H, 3,436 (dd, J = 9,3 Hz, J = 13,65 Hz) 1H, 2,978 (dd, J = 6Hz, J = 13,5 Hz) 1H, 1,297 (s) 9H.

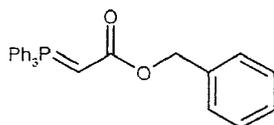
EJEMPLO 1.119: Sal de sodio de 2-[4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoiil)-2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-fenilcarbamoiil]-etanosulfonato (no según la invención)

30 Se preparó este compuesto mediante el método indicado en el ejemplo 1.118, con modificaciones apropiadas.



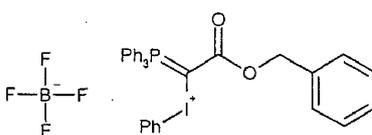
35 H-RMN (ppm): (CD_3OD), 7,799 - 7,762 (m) 2H, 7,576 - 7,370 (m) 10H, 7,268 - 7,075 (m) 5H, 3,917 (dd, J = 6Hz, J = 9,3 Hz) 1H, 3,432 (dd, J = 13,5 Hz, J = 9,3 Hz) 1H, 3,146 - 3,093 (m) 2H, 2,975 (dd, J = 6 Hz, J = 13,8 Hz) 1H, 2,823 - 2,770 (m) 2H, 1,302 (s) 9H.

EJEMPLO 1.120: (no según la invención)

Etapa A:

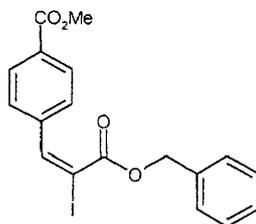
5 Se calentó a reflujo una mezcla de bromoacetato de bencilo (8,309 g, 36,3 mmol) y trifenilfosfina (9,546 g, 36,4 mmol) en 50 ml de acetato de etilo durante un periodo de 18 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiental, se filtró el precipitado blanco formado y se enjuagó con acetato de etilo. Se repartió el sólido entre NaOH 1 N (acuoso) y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y cloruro de sodio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio.

10 La evaporación a presión reducida dejó un aceite de color amarillo pálido que se usó sin caracterización en la siguiente etapa. Rendimiento bruto: 8,223 g

Etapa B:

15 Se enfrió una disolución del producto a partir de la etapa A anterior (4,742 g, 11,6 mmol) en metanol (10 ml) en un baño de acetona/hielo. Se añadió gota a gota una disolución de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (3,757 g, 11,7 mmol) y HBF_4 (1,6 ml de una disolución 7,26 M en éter, 11,6 mmol) en metanol (15 ml). Tras completarse la adición, se agitó la mezcla durante 1 h adicional a la misma temperatura. Se filtró el precipitado blanco, se enjuagó con metanol y se secó a presión reducida. Se usó el producto sin caracterización adicional. Rendimiento bruto: 6,564 g

20

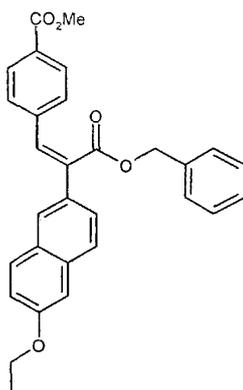
Etapa C:

25 Se trató una mezcla de benzoato de 4-formil-metilo (1,547 g, 9,4 mmol) y 6,564 g (9,4 mmol) del producto de la etapa B anterior en diclorometano (30 ml) con yoduro de tetra-n-butilamonio (3,468 g, 9,4 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante un periodo de 4 días. Entonces se lavó la mezcla con bisulfito de sodio acuoso y agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. Se sometió a cromatografía el producto obtenido tras la evaporación sobre sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexanos. La primera fracción obtenida pesaba 596 mg. H-RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,35 (1H, s), 8,02 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,00 - 7,85 (3H, m), 7,5 - 7,3 (4H, m), 5,31 (2H, s), 3,86 (3H, s). La segunda fracción obtenida pesaba 2,095 g. H-RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,35 (1H, s), 8,02 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,95 - 7,87 (3H, m), 7,5 - 7,3 (4H, m), 5,31 (2H, s), 3,86 (3H, s). Ambas fracciones parecían contener un contaminante pero se usaron sin purificación adicional en las siguientes etapas.

30

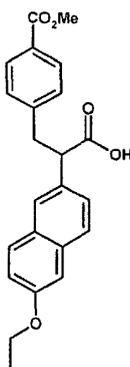
35

Etapa D:



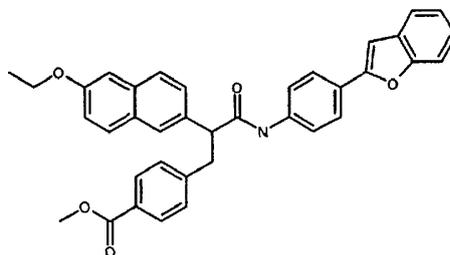
5 Se calentó una mezcla de 343 mg (0,81 mmol) del yoduro obtenido en la etapa C anterior, 705 mg (3,3 mmol) de ácido 6-etoxi-2-naftalenborónico, diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (67 mg, 0,085 mmol) y carbonato de sodio (496 mg, 4,7 mmol) en una mezcla de THF (6 ml), etanol (4 ml) y agua (2 ml) en un reactor de microondas a 125°C durante un periodo de 6 min. Se añadió un exceso de HCl 1 M acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. Cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-hexanos. Se obtuvieron 178 mg del producto. CL-EM: 467,3 (M+H)⁺

10 Etapa E:



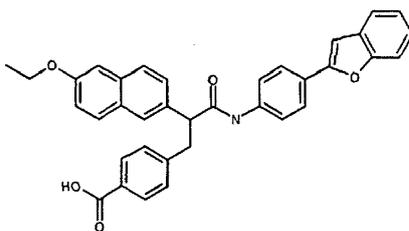
15 Se agitó una mezcla del producto de la etapa D anterior (178 mg, 0,38 mmol) y Pd al 10%/C en THF (5 ml) y etanol (9 ml) bajo un balón de hidrógeno durante un periodo de 1,75 h. Se retiró el catalizador mediante filtración y se usó el producto obtenido tras la concentración (139 mg) sin purificación adicional. CL-EM: 379,4 (M+H)⁺

20 Etapa F:



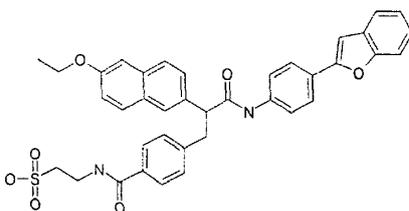
25 Se agitó una mezcla del ácido carboxílico de la etapa E anterior (139 mg, 0,37 mmol), 4-(benzofuran-2-il-anilina (96 mg, 0,46 mmol), EDCI (291 mg, 1,52 mmol), HOBt-H₂O (309 mg, 2,02 mmol) y N,N-diisopropil-N etilamina (0,303 ml, 1,85 mmol) en DMF (5,6 ml) a temperatura ambiente durante un periodo de 16 h. Se diluyó la mezcla bruta con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua, NaHCO₃ acuoso al 10%, agua, HCl 1 M acuoso, agua y cloruro de sodio saturado. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexanos. Se obtuvo el producto como un sólido amarillento. Rendimiento: 74 mg. CL-EM: 570,6 (M+H)⁺

30 Etapa G:



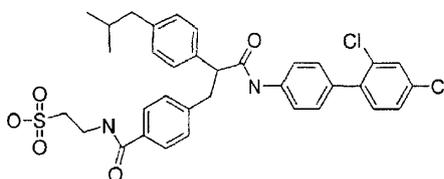
5 Se trató el éster metílico de la etapa F anterior (74 mg, 0,13 mmol) tal como se describe en el ejemplo 1.001, etapa C, para proporcionar el ácido carboxílico correspondiente (53 mg), que se utilizó sin caracterización en la siguiente etapa.

Etapa H:

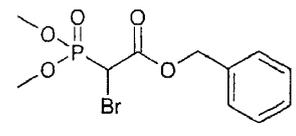


10 Se sintetizó el producto a partir de 53 mg (0,095 mmol) del carboxilato de la etapa G anterior usando el método descrito en el ejemplo 1.001, etapa D, excepto porque se purificó el producto mediante HPLC preparativa sobre una columna de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo-agua, conteniendo ambos disolventes el 0,05% de ácido trifluoroacético. CL-EM: 661,6 (M-H)⁻ H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): 10,32 (1H, s), 8,39 (1H, m), 7,83 - 7,11 (19H, m), 4,2 - 4,0 (3H, m), 3,46 (1H, m), 3,14 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz).

EJEMPLO 1.121:

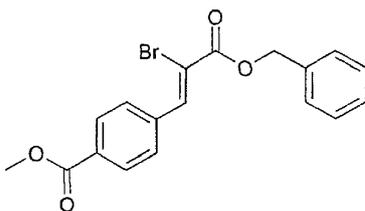


20 Etapa A:



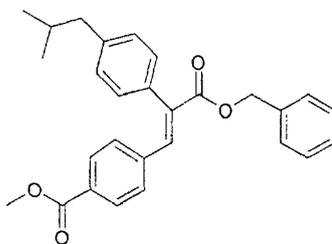
25 A una disolución de fosfonoacetato de bencildimetilo (1,94 g, 7,5 mmol) en THF (15 ml) enfriado hasta -78°C en un baño de hielo seco/isopropanol se le añadió LHMDS (9,0 ml de una disolución 1 M en THF, 9,0 mmol). Se permitió que la reacción se calentase hasta 10°C a lo largo de 30 min, luego volvió a enfriarse hasta -78°C. Se añadió NBS (1,6 g, 9,0 mmol) como una disolución en THF (20 ml) y se permitió que la reacción se calentase hasta temperatura ambiente a lo largo de 18 h. Se añadió cloruro de amonio saturado para extinguir cualquier base restante y se concentró la reacción hasta sequedad. Se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo el producto bruto como un aceite amarillo y se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el producto deseado, éster bencílico del ácido bromo-(dimetoxi-fosforil)-acético, como un aceite de color amarillo pálido, 1,61 g (63%). ¹H-RMN (300 MHz, EDCl₃): δ 7,36 (m, 5 H), 5,24 (s, 2 H), 4,44 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 3,83 (q, J = 4,8 Hz, 6 H). CL-EM *m/z* = 417 [C₁₁H₁₅O₅P+ H]⁺.

Etapa B:



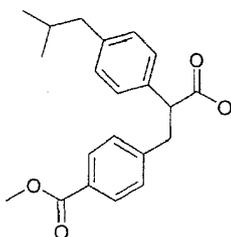
5 A una disolución enfriada (-78°C) de éster benílico del ácido bromo-(dimetoxi-fosforil)-acético (500 mg, 1,5 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LHMDS (1,2 ml de una disolución 1 M en THF, 1,2 mmol). Se calentó la reacción hasta 0°C y se agitó durante 30 minutos, entonces volvió a enfriarse hasta -78°C. Se añadió gota a gota éster metílico del ácido 4-formil-benzoico (163 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml), y se permitió que la reacción se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se evaporó la reacción hasta sequedad mediante evaporador rotatorio y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos para producir éster metílico del ácido 4-(2-benciloxycarbonil-2-bromo-vinil)-benzoico (358 mg, 64%) como una mezcla de isómeros *E* y *Z*. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (s, 1 H), 8,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,88 (m, 2 H), 7,4-7,2 (m, 7 H), 5,33 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,93-3,91 (s, 3 H). CL-EM *m/z* = 376 [C₁₈H₁₅BrO₄ + H]⁺.

Etapa C:



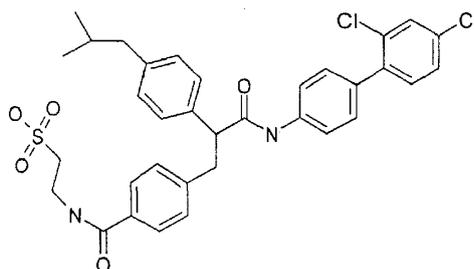
15 Se añadió éster metílico del ácido 4-(2-benciloxycarbonil-2-bromo-vinil)-benzoico (2,0 g, 5,33 mmol) a un matraz de FR de 100 ml que contenía ácido 4-isobutilfenilborónico (2,85 g, 15,99 mmol), carbonato de sodio (2,83 g, 26,65 mmol) y diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (544 mg, 0,69 mmol). Se añadieron dimetoxietano (16 ml), etanol (8 ml) y agua (4 ml), y se agitó la reacción a 120°C durante 1 hora, punto en el que el análisis mediante CCF indicó que la reacción había llegado a su final. Se filtró la reacción en caliente a través de Celite y se concentró hasta sequedad. Se realizó la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en un sistema ISCO Sg-100c, usando una columna rellena previamente de 40 gramos y eluyendo con un gradiente lineal de acetato de etilo en hexanos partiendo al 10% de EtOAc y acabando al 40% de EtOAc a lo largo de 22 minutos. Esto proporcionó el producto deseado, éster metílico del ácido 4-[2-benciloxycarbonil-2-(4-isobutil-fenil)-vinil]-benzoico como un aceite pálido, 1,8 g, 79%. CL-EM *m/z* = 429 [C₂₈H₂₈O₄ + H]⁺.

Etapa D:



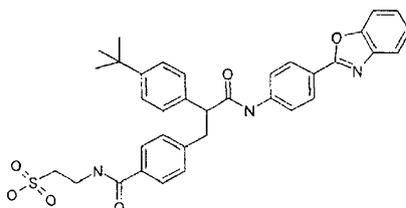
30 A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 4-[2-benciloxycarbonil-2-(4-isobutil-fenil)-vinil]-benzoico (1,8 g, 4,2 mmol) en acético ácido (30 ml) se le añadió paladio sobre carbono activado (~150 mg). Se purgó el matraz con hidrógeno y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 18 h. El análisis de CCF y CL-EM indicó que la reacción había llegado a su final. Se filtró la reacción a través de Celite y se concentró mediante evaporación rotatoria. Se añadió tolueno (100 ml) y se concentró la reacción hasta sequedad produciendo éster metílico del ácido 4-[2-carboxi-2-(4-isobutil-fenil)-etil]-benzoico como un sólido incoloro, 1,33 g (93%). CL-EM *m/z* = 341 [C₂₁H₂₄O₄ + H]⁺.

40 Etapas E - H



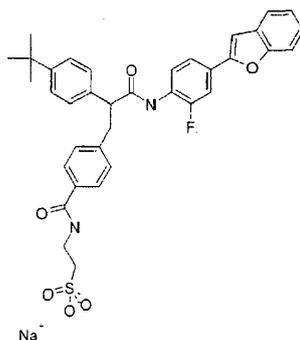
Se sintetizó el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 4-[2-carboxi-2-(4-isobutil-fenil)-etil]-benzoico tal como se describe en el ejemplo 1.001 con sustituciones apropiadas. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,17 (s, 1 H), 8,38 (t, 1H), 7,6-7,4 (m, 5 H), 7,4-7,2 (m, 8 H), 7,10 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 4,0 (m, 1 H), 3,40 (m, 3 H), 3,00 (m, 1 H), 2,60 (t, *J* = 7,3 Hz 2 H), 2,36 (d, *J* = 6,5 Hz 2 H), 1,77 (m, 1H), 0,81 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H). CL-EM *m/z* = 655 [C₃₄H₃₄Cl₂N₂O₅S + H]⁺. Anal. calc. para (C₃₄H₃₄Cl₂N₂O₅S + 1,8 H₂O + 0,3 TFA): C: 57,70; H: 5,30; N: 3,89. Hallado: C: 57,81; H: 5,30; N: 3,91. Condiciones de HPLC: Columna = Atlantis; dC18-150×4,6 mm de Waters; fase móvil = Disolvente A: H₂O/0,05% TFA; Disolvente B: ACN/0,05% TFA. Velocidad de flujo = 2,0 ml/min; UV a 254 nm. Tiempo de retención en minutos. (rt = 9,20/20,00, pureza del 98%). CL-EM: 625,6 (M+H)⁺. Fórmula: C₃₆H₃₆N₂O₆S + 2,6 H₂O + 0,05 CF₃CO₂H. Análisis elemental: Calculado: C: 64,02, H: 6,14, N: 4,14. Hallado: C: 64,33, H: 6,52, N: 4,42.

EJEMPLO 1.122:



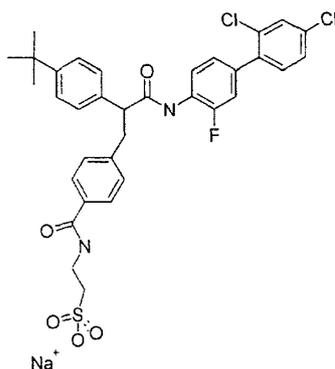
Se sintetizó este producto tal como se describe en el ejemplo 1.001, excepto porque se usó 4-benzoxazol-2-ifenilamina en lugar de 4-yodoanilina y se omitió la etapa de acoplamiento de Suzuki. CL-EM: 626,6 (M+H)⁺. Fórmula: C₃₅H₃₅N₃O₆S + 1,4 H₂O. Análisis elemental: Calculado: C: 64,58, H: 5,85; N: 6,46. Hallado: C: 64,97, H: 6,29; N: 6,32.

EJEMPLO 1.123



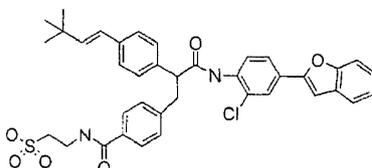
Se sintetizó este producto tal como se describe en el ejemplo 1.001, con modificaciones apropiadas. CL-EM: 626,6 (M+H)⁺. Fórmula: C₃₅H₃₅N₃O₆S + 1,4 H₂O. Análisis elemental: Calculado: C: 64,58, H: 5,85, N: 6,46. Hallado: C: 64,97, H: 6,29, N: 6,32.

EJEMPLO 1.124



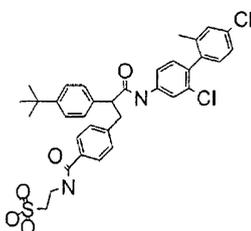
5 Se sintetizó este producto tal como se describe en el ejemplo 1.001, con modificaciones apropiadas. CL-EM: 641,4 (M-H). Fórmula: $C_{36}H_{36}N_2O_6FSNa + 1,4H_2O + 0,1CH_3CN$. Análisis elemental: Calculado: C: 62,65, H: 5,39, N: 4,24. Hallado: C: 62,39, H: 5,56, N: 4,48.

EJEMPLO 1.125



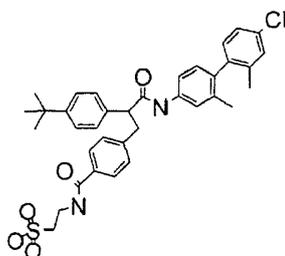
10 Se sintetizó este producto tal como se describe en el ejemplo 1.003, con modificaciones apropiadas. CL-EM: 683,6(M-H). Fórmula: $C_{38}H_{37}N_2O_6ClS + 0,7H_2O$. Análisis elemental: Calculado: C: 65,40, H: 5,55, N: 4,01. Hallado: C: 65,37, H: 5,04, N: 3,85.

15 EJEMPLO 1.126



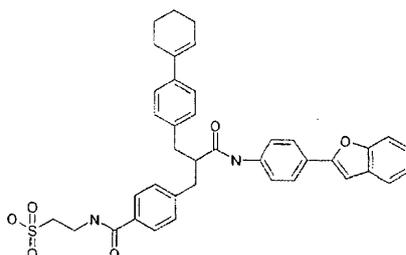
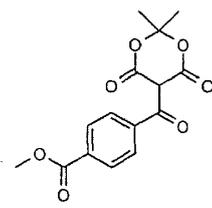
20 Se sintetizó este producto tal como se describe en el ejemplo 1.001, con modificaciones apropiadas. CL-EM: 665,6(M-H). Fórmula: $C_{35}H_{36}N_2O_5Cl_2S + 1,9H_2O$. Análisis elemental: Calculado: C: 59,89, H: 5,72, N: 3,99. Hallado: C: 60,15, H: 6,09, N: 3,81.

EJEMPLO 1.127



25 Se sintetizó este producto tal como se describe en el ejemplo 1.001, con modificaciones apropiadas. CL-EM: 645,4(MH). Fórmula: $C_{36}H_{39}N_2OSCIS + 2,5H_2O + 0,8CF_3COOH + 0,1CH_3CN$. Análisis elemental: Calculado: C: 57,65, H: 5,77, N: 3,73. Hallado: C: 57,40, H: 5,77, N: 4,00.

30 EJEMPLO 1.128: Ácido 2-{4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-3-(ciclohex-2-enilfenil)-propil]-benzoilamino}-etanosulfónico (no según la invención)

Etapa A:

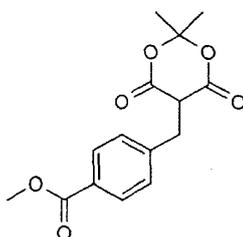
5

Se agitó una mezcla que consiste en ácido de Meldrum (2 g, 13,9 mmol), éster monometílico del ácido tereftálico (2,5 g, 13,9 mmol), EDC (3,5 g, 18 mmol) y DMAP (2,2 g, 18 mmol) en DCM (50 ml) a ta durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (hasta ~ 100 ml), entonces se lavó con agua (2 x 50 ml). Se secó la disolución orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 3,9 g de éster metílico del ácido 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-carbonil)-benzoico bruto como un sólido amarillo. Se llevó el producto bruto como tal a la siguiente etapa.

10

Etapa B:

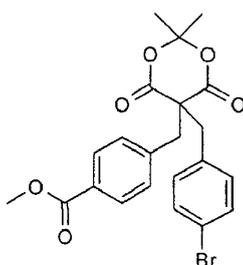
15



20

Se disolvió la mezcla de éster metílico del ácido 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-carbonil)-benzoico bruto de la etapa A en DCM (50 ml) y AcOH (5 ml) y se enfrió hasta la temperatura del baño de hielo. A la disolución se le añadió en porciones, a lo largo de 30 min, NaBH₄ (722 mg, 19,1 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta TA durante la noche. Se extinguió la mezcla con agua, se agitó durante 10 min, entonces se extrajo con DCM. Se secó la disolución orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar un sólido blanquecino que se suspendió en Et₂O para dar éster metílico del ácido 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-ilmetil)-benzoico puro como un sólido blanco (2,24 g, 60%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,87 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,43 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,86 (t, 7,87 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,35 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 1,83 (s, 3 H), 1,64 (s, 3H).

25

Etapa C:

30

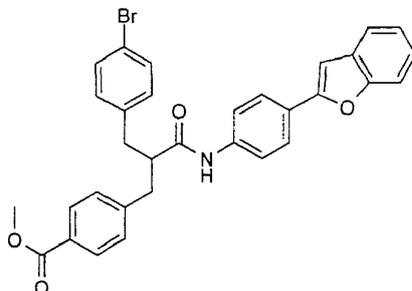
A éster metílico del ácido 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-ilmetil)-benzoico (3 g, 10,3 mmol) y K₂CO₃ (2,1 g, 15,4 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió 4-bromobromuro de bencilo (3 g, 12,3 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Tras repartir entre Et₂O y agua, se lavó la porción orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, entonces se concentró para proporcionar material bruto que se cristalizó en MeOH para proporcionar éster metílico del ácido 4-[5-(4-bromobencil)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-ilmetil]-benzoico como

35

un sólido blanco (4,12 g, 87%). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,21 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7,02 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,45 (s, 2 H), 3,38 (s, 2 H), 0,71 (s, 3 H), 0,65 (s, 3 H).

Etapa D:

5



10

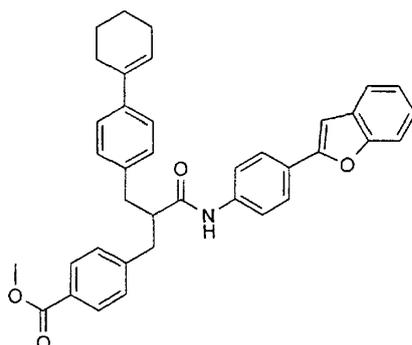
15

Se calentó una disolución de éster metílico del ácido 4-[5-(4-bromobencil)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ilmetil]-benzoico (1,35 g, 2,93 mmol) y 4-benzofuran-2-ilfenilamina (736 mg, 3,52 mmol) en NMP seca (10 ml) a 220°C durante 5 min en el microondas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, entonces se extrajo con EtOAc. Tras concentrar, se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (cartucho ISCO, 40 g), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a del cero al 35% en hexano a lo largo de 30 minutos para proporcionar éster metílico del ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoyl)-3-(4-bromofenil)-propil]-benzoico (935 mg, 56%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,92 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,64-7,17 (m, 13 H), 3,81 (s, 3 H), 3,10-2,93 (m, 3 H), 2,85-2,71 (m, 2 H).

Etapa E:

20

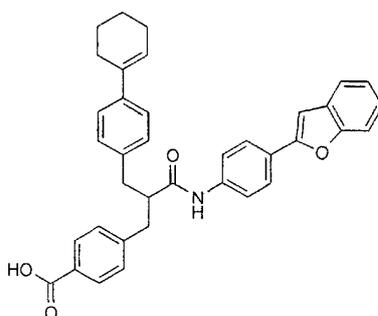
25



Se calentó una disolución que consiste en éster metílico del ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoyl)-3-(4-bromo fenil)-propil]-benzoico (200 mg, 0,35 mmol), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)-paladio (II), ácido 1-ciclohexenilborónico (222 mg, 1,76 mmol) y carbonato de sodio (373 mg, 3,5 mmol) en DME (8 ml), EtOH (4 ml) y agua (2 ml) a 125°C durante 7 min en el microondas. Se repartió la mezcla de reacción bruta entre EtOAc y agua. La evaporación de la porción orgánica proporcionó éster metílico del ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoyl)-3-(4-ciclohex-1-enilfenil)-propil]-benzoico bruto que se llevó como tal a la siguiente etapa. CL-EM $m/z = 570$ [$\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{NO}_4 + \text{H}$] $^+$.

Etapa F:

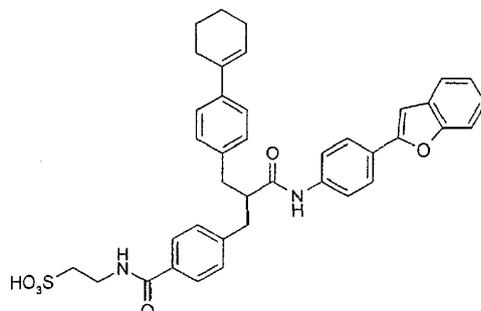
30



Al éster metílico del ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoyl)-3-(4-ciclohex-1-enilfenil)-propil]-benzoico bruto de la etapa e disuelto en 20 ml de THF/MeOH/ H_2O (3:1:1) se le añadió hidróxido de litio (74 mg, 1,8 mmol). Tras agitar durante 5 h a TA, se eliminaron los disolventes orgánicos a vacío y se diluyó adicionalmente el residuo de reacción

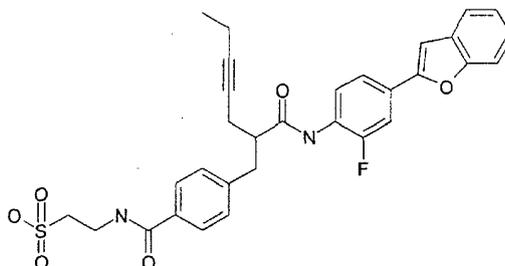
con agua (25 ml). Se hizo ácida la mezcla acuosa con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Entonces se secó la porción de acetato de etilo sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoi)-3-(4-ciclohex-1-enilfenil)-propil]-benzoico que se llevó como tal a la siguiente etapa.

5 Etapa G:



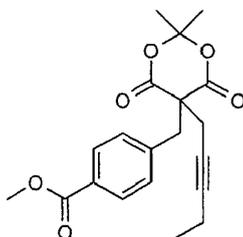
10 Se agitó una mezcla que consiste en ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoi)-3-(4-ciclohex-1-enilfenil)-propil]-benzoico de la etapa f anterior, EDC (101 mg, 0,53 mmol), HOBT hidratado (80 mg, 0,53 mmol), taurina (66 mg, 0,53 mmol) y diisopropildietilamina (0,18 ml, 1,1 mmol) en DMF (10 ml) a ta durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y se añadió HCl 1 N. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y se purificó mediante HPLC preparatoria en un sistema de HPLC modular Shimadzu usando una columna preparatoria Atlantis dC18
15 30x75 mm de Waters y ejecutando un gradiente de desde el 40% hasta el 100% de acetonitrilo a lo largo de 13 minutos. Se usó TFA como ionizador y estaba presente en el 0,05% (v/v). Se logró la detección usando un detector de UV en línea que funciona a 254 nm. La evaporación rotatoria del compuesto solvatado proporcionó el compuesto del título (50 mg): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,94 (s, 1H), 8,43 (t, $J = 6,12$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H) 7,64-7,21 (m, 11 H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H.), 3,48 (dd, $J = 12,6$ Hz, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,1-2,9 (m, 3H), 2,8-2,4 (m, 4 H), 2,38 (s, 1 H), 2,35-2,25 (m a, 2H), 2,19-2,09 (m a, 2H), 1,77-1,67 (m a, 2H), 1,6-1,5 (m a, 2H). CL-EM $m/z = 661$ [$\text{C}_{349}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{H}$].

EJEMPLO 1.129: Ácido 2-[4-[2-(4-benzofuran-2-il-2-fluorofenilcarbamoi)-hept-4-inil]-benzoilamino]-etanosulfónico (no según la invención)



25

Etapa A:

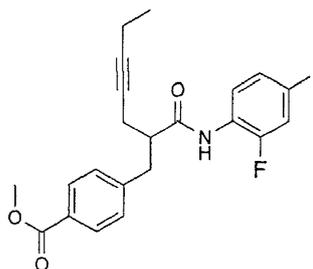


30

Se preparó el compuesto éster metílico del ácido 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-5-pent-2-inil-[1,3]dioxan-5-ilmetil]-benzoico tal como se describe en el ejemplo 1.128, etapa C, usando 1-bromo-2-pentino. ^1RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 3,85 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 2,97 (s, 2 H), 2,12 (m, 2 H), 1,63 (s, 3H), 0,98 (m a, 3 H), 0,84 (s, 3 H).

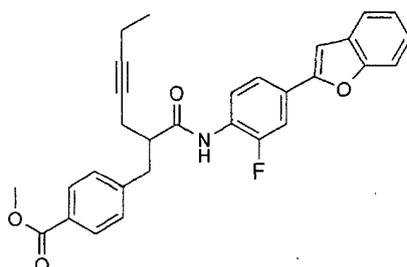
35

Etapa B:



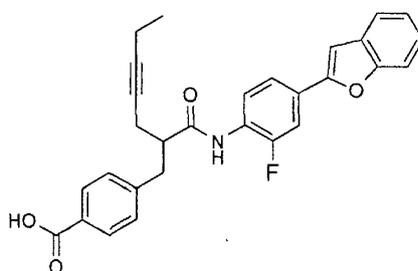
5 Se preparó el compuesto éster metílico del ácido 4-[2-(2-fluoro-4-yodo-fenilcarbamoyl)-hept-4-enil]-benzoico a partir del éster metílico correspondiente de la etapa a anterior según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1.128, etapa D usando 2-fluoro-4-yodoanilina. CCF: $R_f = 0,45$ hexano/acetato de etilo (4:1).

Etapa C:



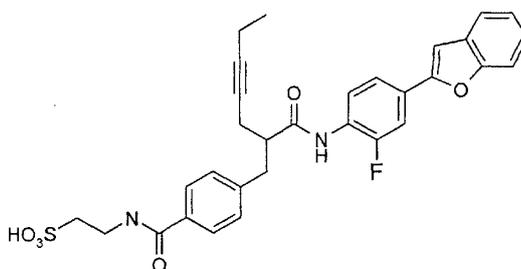
10 Se preparó el compuesto éster metílico del ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fluorofenilcarbamoyl)-hept-4-enil]-benzoico, éster metílico del ácido 4-[2-(2-fluoro-4-yodo-fenilcarbamoyl)-hept-4-enil]-benzoico según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1.128, etapa E. CL-EM $m/z = 484$ [$C_{30}H_{26}FNO_4 + H$]⁺.

15 Etapa D:



20 Se preparó el compuesto ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fluorofenilcarbamoyl)-hept-4-enil]-benzoico a partir del éster correspondiente obtenido de la etapa c anterior según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1.128, etapa F. Se llevó el material bruto sin purificación a la siguiente etapa.

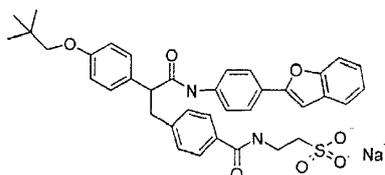
Etapa E:



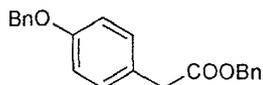
25 Se preparó el compuesto del título a partir de ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fluorofenilcarbamoyl)-hept-4-enil]-benzoico según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1.128, etapa G. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,89 (s, 1H), 8,45 (t, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,95 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,81-7,61 (m complejo, 6 H), 7,45 (s, 1H), 7,36-7,24 (m complejo, 4 H), 6,81-6,77 (m, 4 H), 3,48 (dt, $J = 12,6$ Hz, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,17-2,81 (m, 4 H), 2,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,4-2,1 (m complejo, 4 H), 1,01 (t, (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H); CL-EM $m/z = 575$ [$C_{31}H_{29}FN_2O_6S + H$]⁻.

30

EJEMPLO 1.130

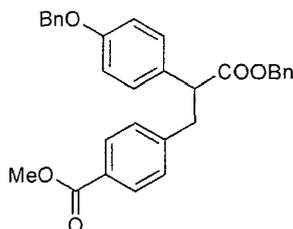


5

Etapa A: Éster bencílico del ácido (4-benciloxi-fenil)acético

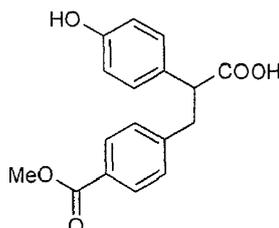
10 A una disolución con agitación de ácido 4-hidroxi-fenilacético (10,0 g, 65,72 mmol) en DMF (70 ml) a ta se le añadieron Cs₂CO₃ (47,11 g, 144,5 mmol) y bromuro de bencilo (17,29 ml, 144,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se calentó a 100°C durante 1 h y se enfrió hasta ta. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se vertió en H₂O. Se extrajo la disolución acuosa con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el producto bruto en hexanos para proporcionar éster bencílico del ácido (4-benciloxi-fenil)acético como un sólido amarillo. (20,5 g, 94%): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,25 - 7,34 (m, 10 H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo-hexanos (1:5); R_f = 0,8.

20 Etapa B: Ester metílico del ácido 4-[2-benciloxicarbonil-2(4-benciloxi-fenil)-etil]-benzoico



25 A una disolución con agitación de éster bencílico del ácido (4-benciloxi-fenil)acético (etapa A, 8,0 g, 24,08 mmol) en THF anhidro (60 ml) se le añadió LiHMDS (25,28 ml, 25,28 mmol, disolución 1,0 M en tolueno) a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h a -78°C, y entonces se añadió gota a gota benzoato de metil-4-bromometilo (5,79 g, 25,28 mmol, en 10 ml de THF), se agitó durante 2 h a -78°C y entonces se permitió que se calentase hasta ta durante 1 h. Tras la finalización de la reacción, se extinguió con disolución saturada de NH₄Cl (20 ml) y se agitó durante 10 min. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se recristalizó el producto bruto en una cantidad mínima de EtOAc y hexano a temperatura ambiente para proporcionar éster metílico del ácido 4-[2-benciloxicarbonil-2(4-benciloxi-fenil)-etil]-benzoico como un sólido amarillo (7,4 g, 64%): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,42 - 7,12 (m, 14 H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 5,10 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,06 - 5,03 (m, 2 H), 4,95 (d, J = 12,6 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,87 - 3,75 (m, 1 H), 3,41 (dd, J = 9,0, 13,8 Hz, 1 H), 3,05 (dd, J = 7,2, 13,8 Hz, 1 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo-hexanos (1:4); R_f = 0,6.

35

Etapa C: Éster metílico del ácido 4-[2-carboxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-benzoico

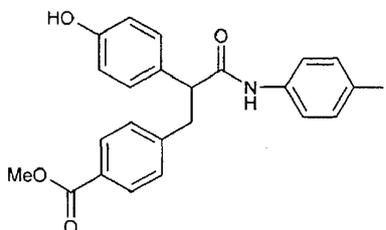
40

A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 4-[2-benciloxicarbonil-2-(4-benciloxi-fenil)-etil]-benzoico (etapa C, 3,0 g, 6,66 mmol) en EtOH:EtOAc (50 ml, razón 1:1) a ta, se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,3 g), se hidrogenó a 1 atm de H₂ (gas) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 14 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un tapón de Celite y se lavó con acetato de etilo (50 ml) y se concentró a presión reducida. Se

secó el producto bruto a vacío durante 3 h para proporcionar éster metílico del ácido 4-[2-carboxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-benzoico como un sólido blanco (1,6 g, 86%): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,08 (dd, $J = 4,62, 12,5$ Hz, 2 H), 6,66 (dd, $J = 6,6, 12,5$ Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,75 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 3,22 (dd, $J = 8,4, 13,5$ Hz, 1 H), 2,93 (dd, $J = 7,2, 13,8$ Hz, 1 H).

5

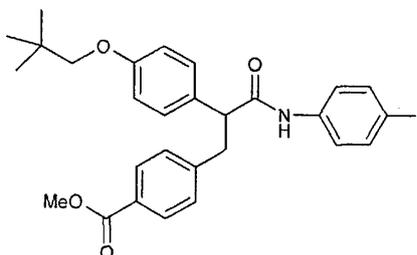
Etapa D: Éster metílico del ácido 4-[2-(4-hidroxi-fenil)-2-(4-yodo-fenil-carbamoil)-etil]-benzoico



10 A una suspensión con agitación de éster metílico del ácido 4-[2-carboxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-benzoico (etapa C, 1,5 g, 5,0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (1,57 g, 12,5 mmol) a ta, se agitó la mezcla de reacción durante 14 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica con CH_2Cl_2 (2x10 ml) y se secó a vacío durante 3 h. Se trató el cloruro de ácido bruto (1,8 g, 5,66 mmol) con 4-yodoanilina (1,48 g, 6,79 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,0 ml, 16,9 mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C . Se agitó la
15 mezcla de reacción durante 14 h a ta y se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (100 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se trató el residuo con CH_2Cl_2 para conseguir el compuesto sólido, que se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 para dar éster metílico del ácido 4-[2-(4-hidroxi-fenil)-2-(4-yodo-fenilcarbamoil)-etil]-benzoico como un sólido amarillento (1,6 g, 64%): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,05 (s, 1 H, NH), 9,28 (s, 1 H, OH), 7,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 8,4$ Hz, 4H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 3,85 (t, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,40 - 3,36 (m, 1 H), 2,95 (dd, $J = 6,0, 12,9$ Hz, 1 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplate, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo/hexanos (1:2); $R_f = 0,5$.

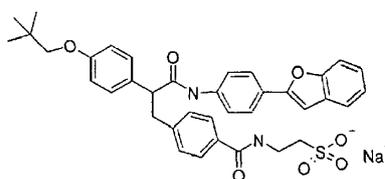
25 Etapa E: Ester metílico del ácido 4-[2-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-fenil]-2-(4-yodo-fenil-carbamoil)-etil]-benzoico

25

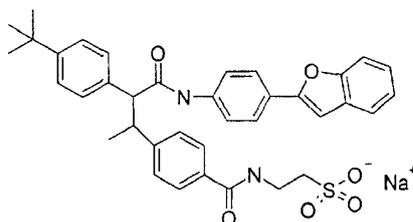


A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 4-[2-(4-hidroxi-fenil)-2-(4-yodo-fenil-carbamoil)-etil]-benzoico (etapa D, 0,6 g, 1,60 mmol) en DMF (15 ml) a ta se le añadieron Cs_2CO_3 (2,07 g, 6,38 mmol) y yoduro de neopentilo (2,53 g, 12,7 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 14 h y se enfrió hasta ta y tras la finalización de la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida y se vertió en H_2O (50 ml). Se extrajo la disolución acuosa con acetato de etilo (2x100 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el producto bruto en hexanos para proporcionar éster metílico del ácido 4-[2-(4-(2,2-dimetilpropoxi)-fenil)-2-(4-yodo-fenil-carbamoil)-etil]-benzoico como un sólido amarillo. (1,6 g, 88%): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10,15 (s, 1 H, NH), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,35 - 7,26 (m, 6 H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 3,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,54 (s, 2 H), 3,35 (dd, $J = 9,0, 13,5$ Hz, 1 H), 2,98 (dd, $J = 6,6, 13,8$ Hz, 1 H), 0,94 (s, 9 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplate, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo/hexanos (1:3); $R_f = 0,7$.

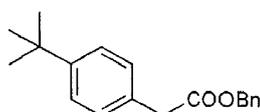
40 Etapas F, G y H:



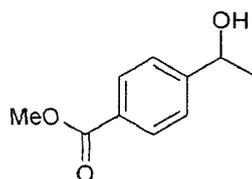
45 Se usó el precursor de la etapa E para sintetizar el compuesto objetivo mediante la ruta descrita en el ejemplo 1.001 con modificaciones apropiadas.

EJEMPLO 1.131

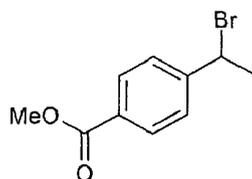
5

Etapa A: Éster bencílico del ácido (4-terc-butil-fenil)acético

10 A una disolución con agitación de ácido 4-terc-butil-fenilacético (5,0 g, 26,04 mmol) en DMF (30 ml) a ta se le añadieron Cs_2CO_3 (12,72 g, 39,06 mmol) y bromuro de bencilo (4,89 g, 28,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y entonces se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 1 h y se enfrió hasta ta. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se vertió en HCl 1 N frío (50 ml). Se extrajo la disolución acuosa con acetato de etilo (2x100 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentró a presión reducida, se secaron a vacío. Se obtuvo éster bencílico del ácido (4-terc-butil-fenil)acético como un líquido amarillento. (5,96 g, 81%): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,37 - 7,33 (m, 7 H), 7,25 (dd, $J = 5,4, 13,2$ Hz, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 1,32 (s, 9 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo-hexanos (1:5); $R_f = 0,8$.

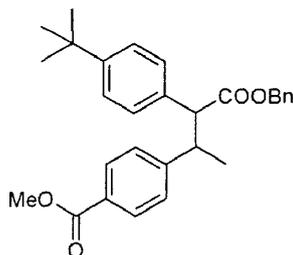
20 Etapa B: Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-etil)-benzoico

25 A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 4-acetil-benzoico (5,0 g, 28,06 mmol) en MeOH (25 ml) a 0°C, se le añadió borohidruro de sodio (NaBH_4) (2,12 g, 56,12 mmol), se agitó la mezcla de reacción a ta durante 3 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se diluyó con H_2O , se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se secó el producto bruto a vacío durante 3 h para proporcionar éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-etil)-benzoico (4,9 g, 99%): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,0 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 5,20 (q, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H).
30 condiciones de CCF: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo-hexanos (1:2); $R_f = 0,5$.

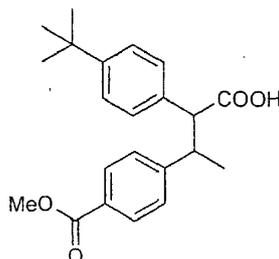
Etapa C: Éster metílico del ácido 4-(1-bromo-etil)-benzoico

35 A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-etil)-benzoico (etapa B, 2,12 g, 11,7 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) a 0°C se le añadieron tetrabromuro de carbono (5,07 g, 15,3 mmol) y trifetilfosfina (3,71 g, 14,04 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, tras la finalización de la reacción, se vertió en H_2O (50 ml). Se extrajo la disolución acuosa con CH_2Cl_2 (2x100 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna en hexanos/acetato de etilo (5%) para proporcionar éster metílico del ácido 4-(1-bromo-etil)-benzoico como un líquido incoloro (2,45 g, 85%): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,0 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 5,11 (q, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 1,83 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H).
40 condiciones de CCF: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo-hexanos (1:5); $R_f = 0,8$.

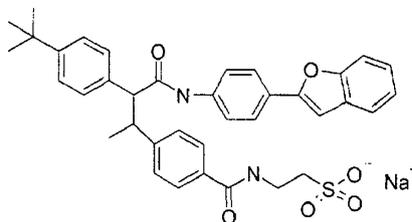
45

Etapa D: Éster metílico del ácido 4-[2-benciloxycarbonil-2-(4-terc-butil-fenil)-1-metil-etil]-benzoico

5 A una disolución con agitación de éster bencilico del ácido (4-terc-butil-fenil)acético (etapa C, 1,8 g, 6,38 mmol) en THF anhidro (15 ml) se le añadió LiHMDS (9,57 ml, 9,57 mmol, disolución 1,0 M en tolueno) a -78°C . Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h a -78°C , y entonces se añadió gota a gota éster metílico del ácido 4-(1-bromo-etil)-benzoico (1,7 g, 7,02 mmol, en 5,0 ml de THF), se agitó durante 2 h a -78°C y entonces se permitió que se calentase hasta ta durante 1 h. Tras la finalización de la reacción se extinguió con disolución saturada de NH_4Cl (20 ml) y se agitó durante 10 min. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se sometió el producto bruto a recristalización en una cantidad mínima de EtOAc y hexano a temperatura ambiente para proporcionar éster metílico del ácido 4-[2-benciloxycarbonil-2-(4-terc-butil-fenil)-1-metil-etil]-benzoico como una mezcla de diastereómeros (2,3 g, 80%), $d/r(2:1)$: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,30 - 7,38 (m, 7 H), 7,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 5,11 (dd, $J = 6,0, 12,9$ Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,75 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 3,49 - 3,46 (m, 1 H), 1,29 (s, 9 H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo-hexanos (1:4); $R_f = 0,6$.

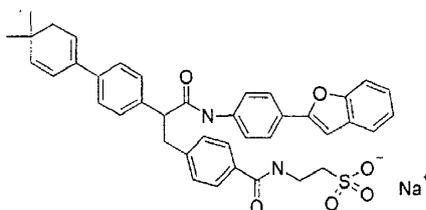
Etapa E: Éster metílico del ácido 4-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-carboxi-1-metil-etil]-benzoico

20 A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 4-[2-benciloxycarbonil-2-(4-terc-butil-fenil)-1-metil-etil]-benzoico (etapa D, 2,3 g, 5,38 mmol) en EtOH (25 ml) a ta, se le añadió Pd/C (al 10% activado sobre carbono) (0,25 g), se hidrogenó a 1 atm de H_2 (gas) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 8 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un tapón de Celite, se lavó con acetato de etilo (50 ml) y se concentró a presión reducida. Se secó el producto bruto a vacío durante 3 h para proporcionar éster metílico del ácido 4-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-carboxi-1-metil-etil]-benzoico (7) (1,66 g, 90%) CL-EM $m/z = 355$ [$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$

Etapas F, G, H e I:

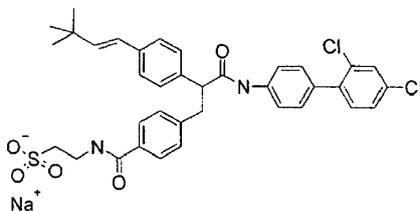
35 Se utilizó el precursor de la etapa E anterior para sintetizar el compuesto objetivo utilizando la vía descrita en el ejemplo 1.001 con modificaciones apropiadas como una mezcla de diastereómeros. CL-EM: 677 (M+Na) $^+$. Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa} + (3,0)\text{H}_2\text{O}$; C: 60,81, H: 5,93, H: 3,83. Hallado: C: 60,83, H: 5,75, H: 3,76.

EJEMPLO 1.132

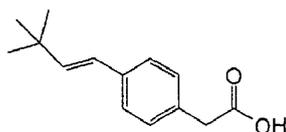


5 Se sintetizó este producto tal como se describe en el ejemplo 1.003, con modificaciones apropiadas. CL-EM: 675 (M+H)⁺. Fórmula: C₄₀H₃₇N₂O₆SNa+2,4H₂O. Análisis elemental: Calculado: C: 64,92, H:5,69, N: 3,79 Hallado: C: 64,86, H: 5,48, N: 3,71

EJEMPLO 1.133

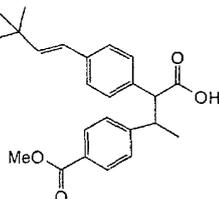


10 Etapa A:



15 Se calentó una mezcla de ácido 4-(bromofenil)acético (4 g, 18,6 mmol), ácido terc-butil-vinilborónico (3,57 g, 27,90 mmol), PdCl₂ (tri-*o*-tolilfosfina)₂ (1,90 g, 2,42 mmol) y carbonato de sodio (9,85 g, 93,0 mmol) DME/EtOH/H₂O (4:2:1) (70 ml) a 130°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta, se filtró y se lavó con EtOAc (20 ml). Se concentró el filtrado a presión reducida. Se lavó el residuo bruto con acetonitrilo y se filtró. Se trató el sólido resultante con HCl 1 N (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2X200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Entonces se secó el producto a vacío para dar ácido [4-(3,3-dimetil-but-1-enil)fenil]-acético como un sólido amarillo (4,0 g, 100%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,11 (sa, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,24 (dd, *J* = 16,5, 20,7 Hz, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 1,05 (s, 9 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = CH₂Cl₂/MeOH (10%); R_f = 0,45.

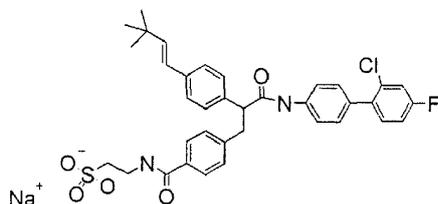
25 Etapa B:



30 A una disolución con agitación de ácido 4-(3,3-dimetil-but-1-enil)fenil]-acético (etapa A, 1,0 g, 4,62 mmol) y a éster metílico del ácido 4-(1-bromo-etil)-benzoico (1,34 g, 5,55 mmol) en THF anhidro (30 ml) a -20°C se le añadió gota a gota LiHMDS (13,8 ml, 13,8 mmol, disolución 1,0 M en tolueno). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a -20°C, y entonces se permitió que se calentase hasta ta durante 1 h. Tras la finalización de la reacción, se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (20 ml) y se agitó durante 10 min. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna, se eluyó con CH₂Cl₂ al 10%/MeOH para proporcionar éster metílico del ácido (4-{2-carboxi-2-[4-(3,3-dimetil-1-but-1-enil)-fenil]-1-metil-etil}-benzoico como una mezcla de diastereómeros (0,57 g, 33%), *d/r*(9,5:0,5) : ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,06 (sa, 1 H), 7,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,35 - 7,41 (m, 4 H), 6,24 (dd, *J* = 16,0, 20,1 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,77 (d, *J* = 14,1 Hz, 1 H), 3,38 - 3,45 (m, 1 H), 1,08 (s, 9 H), 0,84 (d, *J* = 6,9, Hz, 3 H);

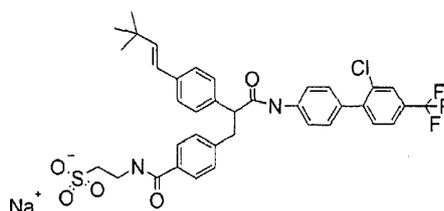
40 Usando el producto intermedio obtenido en la etapa B, se sintetizó el producto tal como se describe en el ejemplo 1.003, con modificaciones apropiadas. CL-EM: 679 (M+H)⁺. Fórmula: C₃₆H₃₅N₂O₅Cl₂SNa+2,5H₂O. Análisis elemental: Calculado: C: 57,91, H: 5,40, N: 3,75 Hallado: C: 57,81, H: 5,33, N: 3,62

EJEMPLO 1.134



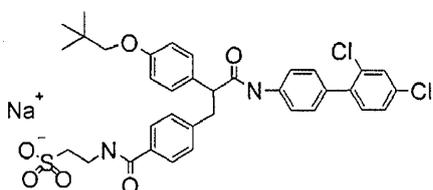
5 Se sintetizó este producto tal como se describe en el ejemplo 1.003, con modificaciones apropiadas. CL-EM: 663 (M+H)⁺. Fórmula: C₃₆H₃₅ClFN₂O₅S+2,5H₂O. Análisis elemental: Calculado: C: 59,21, H: 5,52, N: 3,84 Hallado: C: 59,16, H: 5,42, N: 4,06

10 EJEMPLO 1.135



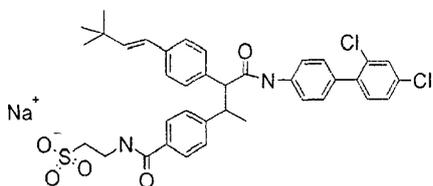
15 Se sintetizó este producto tal como se describe en el ejemplo 1.003, con modificaciones apropiadas. CL-EM: 713 (M+H)⁺. Fórmula: C₃₇H₃₅N₂O₅F₃ClSNa+2,4H₂O. Análisis elemental: Calculado: C: 57,09, H: 5,15, N: 3,60. Hallado: C: 57,05, H: 4,77, N: 3,59

EJEMPLO 1.136



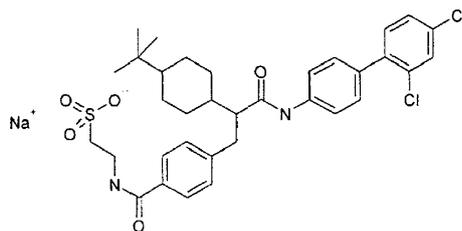
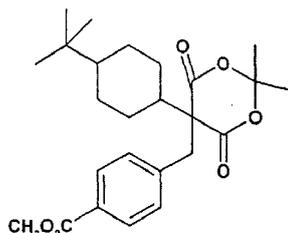
20 Se sintetizó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 1.130 con modificaciones apropiadas.
 CL-EM: 683 (M+H)⁺. Calculado para C₃₅H₃₅N₂Cl₂O₆SNa+(3,4)H₂O: C: 54,82, H: 5,49, N: 3,65. Hallado: C: 54,62, H: 5,31, N: 3,52

EJEMPLO 1.137



30 Se sintetizó este compuesto tal como se describe en el ejemplo 1.131 con modificaciones apropiadas. CL-EM: 715 (M+Na)⁺. Calculado para C₃₅H₃₅N₂Cl₂O₆SNa + (3,4) H₂O: C: 59,69 H: 5,44 N: 3,76. Hallado: C: 59,81, H: 5,61, N: 3,66

35 EJEMPLO 1.138

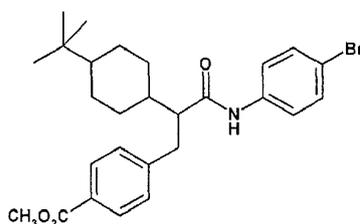
Etapa A:

5

Se disolvieron 1 eq. de 4-*t*-butilciclohexanona (0,3 mol) y 0,1 eq. de piperidina (0,03 mol) en 100 ml de piridina anhidra a temperatura ambiente. A esta disolución se le añadió 1 eq. de ácido de Meldrum (0,3 mol) disuelto en 200 ml de piridina anhidra a temperatura ambiente. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 24 horas se eliminó el disolvente y se repartió el residuo entre acetato de etilo/dietil éter (1:1) y HCl 0,1 N. Se recogieron las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente. Entonces se disolvió el residuo resultante en 100 ml de metanol/diclorometano (1:1) y se colocó en un baño de hielo. Se añadió borohidruro de sodio sólido a la disolución con agitación aproximadamente cada 15 minutos manteniendo la temperatura de reacción por debajo de los 30 grados centígrados. Se repitió la adición hasta que se añadieron 2 eq. de borohidruro de sodio de esta manera. (Precaución: extremadamente exotérmica con desprendimiento de gas). Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente a lo largo de 3 horas. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con 500 ml de diclorometano y se extinguió con ~500 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separaron las fases y se recogieron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se eliminó el disolvente. Se aisló el producto del residuo mediante recristalización en metanol proporcionando 20 g (23%).

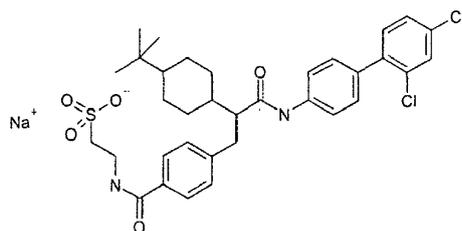
A 1 eq. (35 mmol) del producto recristalizado se le añadieron 1,5 eq. (52,5 mmol) de carbonato de potasio, 1 eq. (35 mmol) de (4-bromometil)-benzoato de metilo y 50 ml de dimetilformamida anhidra. Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo/dietil éter (1:1) y se extinguió con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se lavó la fase orgánica con agua, luego con salmuera. Se recogió la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminó el disolvente. Se recristalizó el residuo resultante en metanol para proporcionar 14 g (93%) de una mezcla *cis-trans*. H-RMN (DMSO-*d*₆) 500 MHz (ppm): 7,894-7,878 (m, 2H), 7,227-7,199 (m, 2H), 3,815 (s 3H), 3,337-3,310 (m, 2H), 2,300-2,271 (m, 0,7H), 2,098-2,004 (m, 0,3H), 1,973-1,795 (m, 1H), 1,625-1,585 (m, 3H), 1,519-1,504 (m 3H), 1,490-1,382 (m 3H), 1,215-0,839 (m 3), 0,809 (s, 9H), 0,584 (s 3H). CL-EM: 431,6 (M+1)

Etapa B: Éster metílico del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(4-*terc*-butil-ciclohexil)-etil]-benzoico



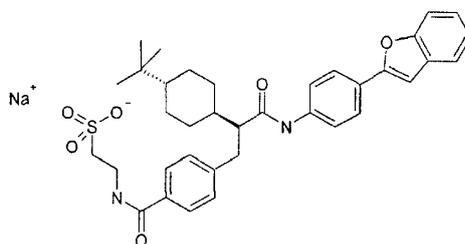
A 1 eq. (2,32 mmol) de éster metílico del ácido 4-[5-(4-*terc*-butil-ciclohexil)-2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ilmetil]-benzoico se le añadió 1,5 eq. (3,5 mmol) de 4-bromoanilina en 2 ml de *n*-metil-pirrolidinona en un vial de microondas. Se ejecutó la reacción durante ocho minutos a 220°C. Se sometió la reacción a tratamiento final repartiendo con acetato de etilo/dietil éter (1:1)/HCl 1 N. Se aisló el producto mediante gradiente de cromatografía: del 10% de acetato de etilo/hexano al 40% de acetato de etilo/hexano. H-RMN CD₃OD (300MHz) (ppm): 7,885-7,848 (m, 2H), 7,370-7,192 (m, 6H), 3,851-3,844 (m, 3H), 3,091-2,757 (m, 3H), 2,090-2,007 (m, 2H), 1,915-1,053 (m, 10H), 0,908 (s, 6,4H), 0,861 (s, 2,6H)

Etapas C, D y E:



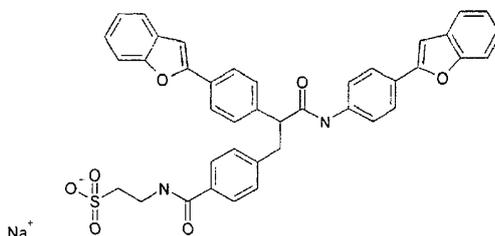
- 5 Se sintetizó el compuesto objetivo tal como se describe en el ejemplo 1.001 con modificaciones apropiadas. CL-EM: 657,4 (M-H)⁻. Análisis elemental: Calculado para C₃₄H₃₉N₂O₅Cl₂SNa +(1,5)H₂O: C:57,62, H: 5,97, N: 3,95. Hallado: C: 57,65, H: 6,07, N: 3,98

EJEMPLO 1.139



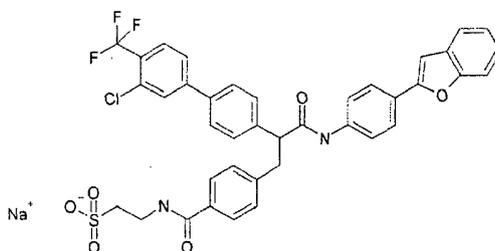
- 10 Se sintetizó el compuesto objetivo tal como se describe en el ejemplo 1.138 con modificaciones apropiadas. CL-EM: 657,4 (M-H)⁻. Análisis elemental: Calculado para C₃₆H₄₁N₂O₆SNa + 1,8 H₂O + 0,2 NaHCO₃: C: 61,94, H: 6,43, N: 3,99. Hallado: C: 61,85, H: 6,14, N: 3,88

15 EJEMPLO 1.140



- 20 Se sintetizó este producto tal como se describe en el ejemplo 1.003, con modificaciones apropiadas. CL-EM: 707,6 (M+Na)⁺. Fórmula: C₄₀H₃₁N₂O₇SNa + 2,5H₂O. Análisis elemental: Calculado: C: 63,91, H: 4,83, N: 3,73. Hallado: C: 63,87, H: 4,46, N: 3,91

25 EJEMPLO 1.141



- 30 Se sintetizó este producto tal como se describe en el ejemplo 1.003, con modificaciones apropiadas. CL-EM: 769,9 (M+Na)⁺. Fórmula: C₃₉H₂₉N₂O₆F₃SNa + 4 H₂O. Análisis elemental: Calculado: C: 58,13 H: 4,63, N: 3,48. Hallado: C: 58,05, H: 4,59, N: 3,87

Se sintetizaron los siguientes compuestos utilizando los métodos descritos anteriormente: (los compuestos marcados con * no son según la invención)

N.º de ej.	Estructura	CL-EM (modo)	Fórmula CHN (calc.) CHN (hallado)
1.142 *		652,9 (+)	C ₃₇ H ₃₇ N ₃ O ₆ S + 1,5 H ₂ O + 0,2 CF ₃ CO ₂ H 64,03 5,78 5,99 64,09 5,75 5,87
1.143		656,6 (+)	C ₃₆ H ₃₇ N ₃ O ₇ S + 0,1 H ₂ O + 0,1 CF ₃ CO ₂ H 64,99 5,62 6,28 64,99 5,79 6,50
1.144		797,9 (+)	C ₃₈ H ₃₅ N ₂ O ₆ F ₆ ClS + 0,8 H ₂ O + 0,3 CF ₃ CO ₂ H 54,81 4,40 3,31 54,79 4,17 3,20
1.145		682,9 (+)	C ₃₈ H ₃₉ N ₃ O ₇ S + 1,7 H ₂ O + 0,3 CF ₃ CO ₂ H 62,09 5,76 5,63 61,90 5,65 5,57
1.146		666,6 (+)	C ₃₈ H ₃₉ N ₃ O ₆ S + 0,9 H ₂ O + 0,1 CF ₃ CO ₂ H 66,17 5,95 6,06 66,19 5,90 6,03
1.147		666,6 (+)	C ₃₈ H ₃₉ N ₃ O ₆ S + 0,9 H ₂ O + 0,3 CF ₃ CO ₂ H 64,73 5,78 5,87 64,73 5,49 5,73
1.148		666,6 (+)	C ₃₈ H ₃₉ N ₃ O ₆ S + 1,5 H ₂ O + 0,3 CF ₃ CO ₂ H 63,77 5,86 5,78 63,74 5,85 5,67
1.149 *		650,9 (+)	C ₃₈ H ₃₉ N ₃ O ₅ S + 2,1 H ₂ O + 0,1 CF ₃ CO ₂ H 65,64 6,24 6,01 65,95 6,58 5,80

1.150		686,6 (+)	C ₃₇ H ₃₆ N ₃ O ₆ ClS + 2,0 H ₂ O 61,53 5,58 5,82 61,55 5,40 5,84
1.151 *		681,6 (+)	C ₃₈ H ₄₀ N ₄ O ₆ S + 1,9 H ₂ O + 0,1 CF ₃ CO ₂ H 62,51 6,01 7,59 62,47 6,07 7,44
1.152 *		685,9 (+)	C ₃₇ H ₃₇ N ₄ O ₅ ClS + 1,5 H ₂ O + 0,1 CF ₃ CO ₂ H 61,74 5,59 7,74 61,85 5,65 7,76
1.153 *		668,4 (+)	C ₃₇ H ₃₇ N ₃ O ₅ S ₂ + 0,8 H ₂ O + 0,1(CH ₃) ₂ C(O) 65,05 5,75 6,12 65,09 5,85 6,24
1.154		652,6 (+)	C ₃₇ H ₃₇ N ₃ O ₆ S + 0,3 H ₂ O + 0,1(CH ₃) ₂ C(O) 67,51 5,82 6,35 67,68 5,93 6,38
1.155		687,6 (+)	C ₃₃ H ₂₆ N ₂ O ₇ F ₃ ClS + 1,6 H ₂ O + 0,1 CF ₃ CO ₂ H 54,83 4,06 3,85 55,11 4,44 3,84
1.156		638,6 (+)	C ₃₂ H ₂₆ N ₃ O ₆ F ₃ S + 3,0 H ₂ O + 0,4 CF ₃ CO ₂ H 53,43 4,43 5,70 53,46 4,46 5,75
1.157 *		642,4 (+)	C ₃₅ H ₃₅ N ₃ O ₅ S ₂ + 0,2 H ₂ O 65,13 5,53 6,51 65,16 5,35 6,51
1.158		655,6 (+)	C ₃₃ H ₂₆ N ₂ O ₆ F ₄ S + 1,7 H ₂ O + 0,3 CF ₃ CO ₂ H 56,09 4,16 3,89 56,15 3,96 3,76

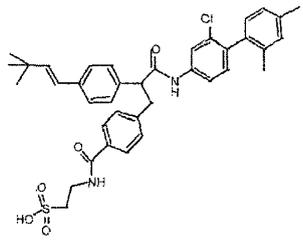
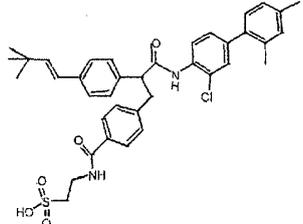
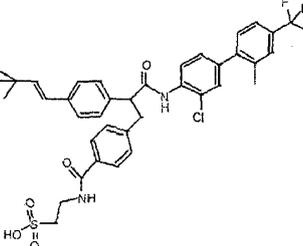
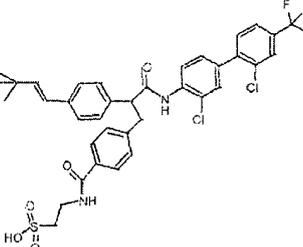
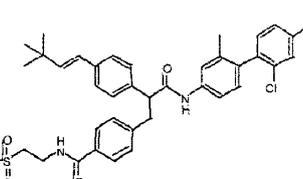
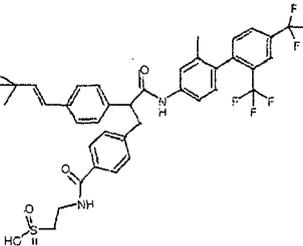
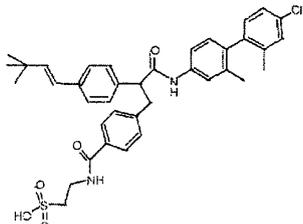
ES 2 494 294 T3

1.159		671,4 (+)	C ₃₃ H ₂₆ N ₂ O ₇ F ₄ S + 1,8 H ₂ O + 0,2 CF ₃ CO ₂ H 55,27 4,14 3,86 55,38 4,05 3,75
1.160		683,4 (+)	C ₃₁ H ₂₄ N ₂ O ₅ F ₄ Cl ₂ S + 1,2 H ₂ O + 0,1 CF ₃ CO ₂ H 52,30 3,73 3,91 52,13 3,98 3,74
1.161		671,4 (+)	C ₃₃ H ₂₆ N ₂ O ₆ F ₃ ClS + 1,6 H ₂ O + 0,1 CF ₃ CO ₂ H 56,06 4,15 3,94 56,14 4,09 3,82
1.162		699,4 (+)	C ₃₁ H ₂₄ N ₂ O ₅ F ₃ Cl ₃ S + 1,7 H ₂ O + 0,1 CF ₃ CO ₂ H 50,51 3,74 3,78 50,78 4,04 3,73
1.163 *		638,6 (+)	C ₃₂ H ₂₆ N ₃ O ₆ F ₃ S + 1,3 CH ₃ OH + 0,3 CF ₃ CO ₂ H 57,07 4,45 5,89 57,43 4,87 5,53
1.164		625,6 (+)	C ₃₆ H ₃₆ N ₂ O ₆ S + 2,6H ₂ O + 0,05 CF ₃ CO ₂ H 64,02 6,14 4,14 64,33 6,52 4,42
1.165 *		610,6 (+)	C ₃₃ H ₂₇ N ₃ O ₇ S + 2,9H ₂ O 59,88 4,99 6,35 59,84 4,88 6,32
1.166		653,6 (+)	C ₃₅ H ₃₅ N ₂ O ₅ F ₃ S + 1,5 H ₂ O + 0,3 CF ₃ CO ₂ H 59,89 5,41 3,92 59,78 5,73 3,95
1.167 *		615,6 (+)	C ₃₉ H ₃₈ N ₂ O ₅ + 1,0 CH ₃ OH 74,28 6,55 4,33 74,35 6,96 4,54
1.168 *		667,4 (+)	C ₃₄ H ₂₉ N ₂ O ₅ F ₃ S ₂ + 2,5 H ₂ O 57,37 4,81 3,94 57,40 4,63 3,96

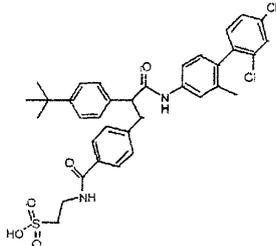
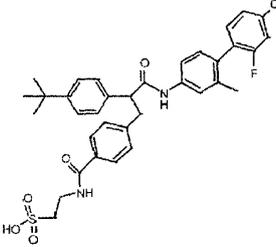
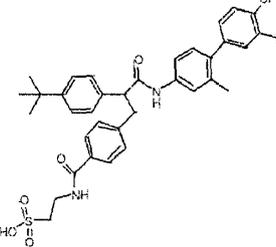
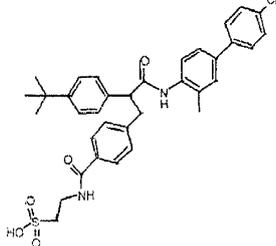
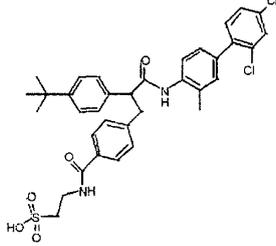
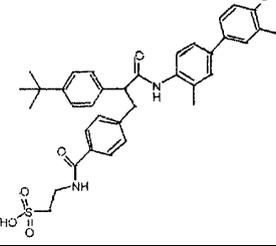
ES 2 494 294 T3

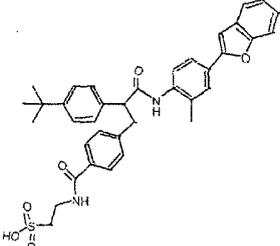
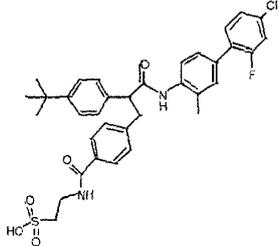
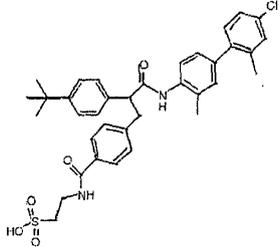
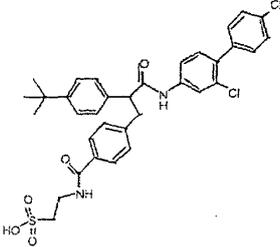
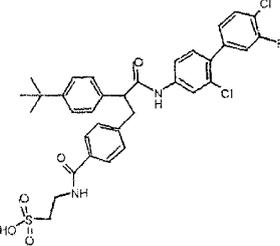
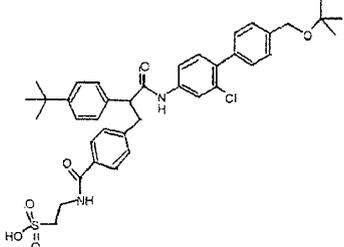
<p>1.169</p>		<p>642,4 (-)</p>	<p>$C_{35}H_{34}N_3O_5ClS + 2,3H_2O + 0,4CF_3COOH$ 58,80 5,38 5,75 58,76 5,07 5,58</p>
<p>1.170</p>		<p>662,9 (-)</p>	<p>$C_{34}H_{31}N_3O_5Cl_2S + 0,8CF_3COOH$ 56,57 4,24 5,56 56,53 4,16 5,64</p>
<p>1.171</p>		<p>648,6 (-)</p>	<p>$C_{38}H_{39}N_3O_5S + 2H_2O + 0,2CF_3COOH$ 65,09 6,14 5,93 65,28 6,06 5,86</p>
<p>1.172</p>		<p>645,6 (-)</p>	<p>$C_{37}H_{34}N_2O_5F_3Cl_2SNa + 2,3H_2O$ 54,79 4,80 3,45 54,62 4,41 3,51</p>
<p>1.173</p>		<p>725,6 (-)</p>	<p>$C_{38}H_{38}N_2O_5F_3ClS + 3H_2O$ 58,42 5,68 3,59 58,44 5,84 3,19</p>
<p>1.174</p>		<p>668,4 (-)</p>	<p>$C_{37}H_{36}N_3O_5ClS + 2,5H_2O + 0,4CF_3COOH$ 59,67 5,48 5,52 59,81 5,64 5,65</p>

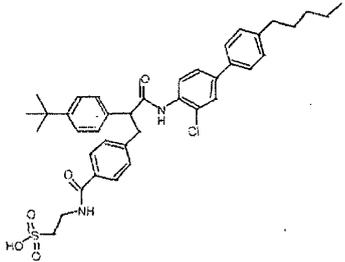
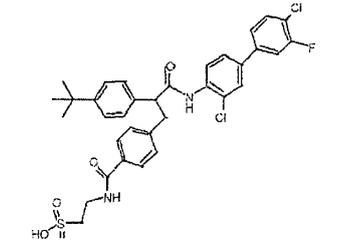
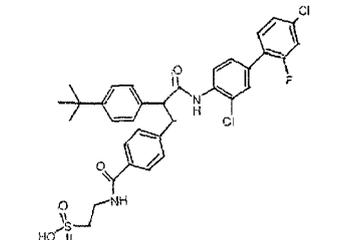
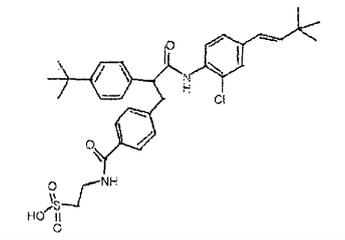
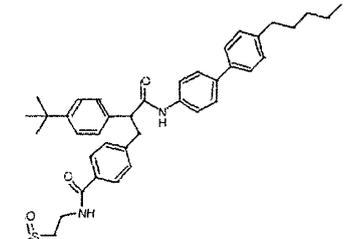
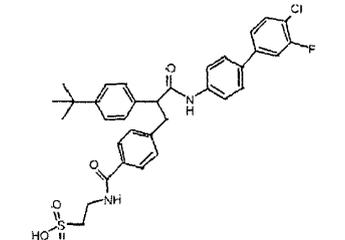
ES 2 494 294 T3

1.175		671,6 (-)	$C_{38}H_{40}N_2O_5ClS Na + 2,5H_2O$ 61,65 6,13 3,78 61,25 5,70 3,88
1.176		671,4 (-)	$C_{38}H_{40}N_2O_5ClSNa + 2,5H_2O$ 61,65 6,13 3,78 61,59 5,83 3,81
1.177		725,6 (-)	$C_{38}H_{38}N_2O_5ClS + 2H_2O + 0,2CF_3COOH$ 58,67 5,41 3,55 58,67 5,32 3,55
1.178		745,6 (-)	$C_{37}H_{34}N_2O_5F_3Cl_2SNa + 2H_2O$ 55,16 4,75 3,48 55,35 4,51 3,51
1.179		725,6 (-)	$C_{38}H_{37}N_2O_5F_3ClSNa + 2H_2O + 0,3CF_3COOH$ 56,58 5,08 3,42 56,76 5,04 3,48
1.180		759,9 (-)	$C_{39}H_{38}N_2O_5F_6S + 1,8H_2O$ 59,05 5,29 3,53 59,05 5,37 3,70
1.181		725,6 (-)	$C_{38}H_{40}N_2O_5ClSNa + 2H_2O + 0,2CF_3COOH$ 61,16 5,91 3,71 61,2 6,27 3,83

1.182		675,6 (-)	$C_{37}H_{38}N_2O_5FCIS + 2H_2O + 0,3CF_3COOH$ 60,42 5,70 3,75 60,66 5,51 3,57
1.183		691,6 (-)	$C_{37}H_{38}N_2O_5Cl_2S$ 64,06 5,52 4,04 No sometido a prueba.
1.184		699,4 (-)	$C_{36}H_{36}N_2O_5F_3CIS + 2,2H_2O + CF_3COOH$ 53,39 4,88 3,28 53,13 5,01 3,11
1.185		649,6 (-)	$C_{35}H_{36}N_2O_5FCIS$ 64,56 5,57 4,30 No sometido a prueba.
1.186 *		627,9 (-)	$C_{37}H_{44}N_2O_5S + 2H_2O + 0,8CF_3COOH$ 61,32 6,51 3,71 61,03 6,25 3,34
1.187 *		647,6 (-)	$C_{36}H_{41}N_2O_5CIS + 2,5H_2O$ 55,49 5,72 3,37 55,25 5,75 3,52
1.188		631,6 (-)	$C_{35}H_{37}N_2O_5CIS + 2H_2O + 0,3CF_3COOH$ 60,79 5,92 3,98 60,91 6,25 3,72

1.189		665,6 (-)	$C_{35}H_{35}N_2O_5Cl_2SNa + 2,2H_2O + 0,2CF_3COOH$ 56,54 5,31 3,72 56,62 5,70 4,02
1.190		649,6 (-)	$C_{35}H_{35}N_2O_5FCISNa + 2 H_2O + 0,3CF_3COOH$ 57,24 5,36 3,75 57,06 5,44 3,88
1.192		649,6 (-)	$C_{35}H_{36}N_2O_5FCIS$ 64,56 5,57 4,30 No sometido a prueba.
1.193		631,6 (-)	$C_{35}H_{37}N_2O_5ClS + 2H_2O + 0,4CF_3COOH$ 60,15 5,84 3,92 60,34 5,98 3,99
1.194		665,6 (-)	$C_{35}H_{35}N_2O_5Cl_2SNa + 1,5H_2O$ 58,66 5,34 3,91 58,53 5,35 3,98
1.195		649,6 (-)	$C_{35}H_{36}N_2O_5FCIS + 2H_2O + 0,3CF_3COOH$ 59,27 5,63 3,88 59,08 5,75 3,85

<p>1.196</p>		<p>637,6 (-)</p>	<p>$C_{37}H_{37}N_2O_6SNa + 3H_2O$ 62,17 6,06 3,92 62,02 6,35 4,13</p>
<p>1.197</p>		<p>649,6 (-)</p>	<p>$C_{35}H_{35}N_2O_5FCISNa + 2H_2O$ 59,18 5,54 3,95 59,19 5,94 4,07</p>
<p>1.198</p>		<p>645,4 (-)</p>	<p>$C_{36}H_{39}ClN_2O_5S$ 66,81 6,07 4,33 No sometido a prueba.</p>
<p>1.199</p>		<p>651,6 (-)</p>	<p>$C_{34}H_{34}N_2O_5Cl_2S + 1,5H_2O + 0,2CF_3COOH$ 58,74 5,33 3,98 58,89 5,03 3,88</p>
<p>1.200</p>		<p>669,4 (-)</p>	<p>$C_{34}H_{33}N_2O_5FCl_2S + 2H_2O + 0,5CF_3COOH$ 54,98 4,94 3,66 54,85 4,65 3,52</p>
<p>1.201</p>		<p>703,6 (-)</p>	<p>$C_{39}H_{45}N_2O_6ClS$ 66,41 6,43 3,97 No sometido a prueba.</p>

<p>1.202</p>		<p>687,9 (-)</p>	<p>C₃₉H₄₅N₂O₅ClS 67,96 6,58 4,06 No sometido a prueba</p>
<p>1.203</p>		<p>669,4 (-)</p>	<p>C₃₄H₃₃N₂O₅FCl₂S + 1,8H₂O + 0,1CF₃COOH 57,42 5,17 3,92 57,43 4,88 3,53</p>
<p>1.204</p>		<p>669,4 (-)</p>	<p>C₃₄H₃₃N₂O₅FCl₂S + 2H₂O + 0,4CF₃COOH 55,49 5,00 3,72 55,66 5,01 3,47</p>
<p>1.205 *</p>		<p>623,6 (-)</p>	<p>C₃₄H₄₁N₂O₅ClS + 0,6H₂O + 0,1CF₃COOH 63,45 6,59 4,33 63,14 6,24 4,24</p>
<p>1.206</p>		<p>653,6 (-)</p>	<p>C₃₉H₄₆N₂O₅S+3H₂O 66,08 7,39 3,95 66,17 7,07 3,64</p>
<p>1.207</p>		<p>635,9 (-)</p>	<p>C₃₄H₃₄N₂O₅FCIS + 2H₂O + 0,2CF₃COOH 59,36 5,53 4,02 59,53 5,93 3,67</p>

1.214		631,4 (-)	$C_{33}H_{29}N_2O_7ClS$ + 2H ₂ O + 0,4CF ₃ COOH 56,80 4,71 3,92 56,96 4,88 3,94
1.215		643,4 (-)	$C_{35}H_{33}N_2O_6ClS$ + H ₂ O 63,39 5,32 4,22 63,36 5,16 4,17
1.216 *		665,6 (-)	$C_{37}H_{31}N_2O_7FS$ + 3H ₂ O 61,67 5,17 3,89 61,73 5,45 3,66
1.217 *		681,6 (-)	$C_{37}H_{31}N_2O_7ClS$ + 3H ₂ O 60,28 5,06 3,80 60,21 4,87 3,67
1.218		691,9 (-)	$C_{35}H_{39}N_2O_5F_3ClSNa$ + 1H ₂ O 57,33 5,64 3,82 57,07 5,83 3,90
1.219		691,9 (-)	$C_{35}H_{39}N_2O_5F_3ClSNa$ + 1H ₂ O 57,33 5,64 3,82 57,11 5,74 4,06
1.220		673,6 (-)	$C_{38}H_{39}N_2O_5F_2SNa$ + 1,4H ₂ O 63,21 5,84 3,88 63,11 5,70 4,14
1.221		727,6 (-)	$C_{38}H_{36}N_2O_5F_5SNa$ + 1,5H ₂ O 58,68 5,05 3,60 58,60 4,90 3,87

ES 2 494 294 T3

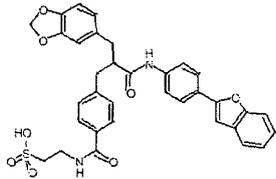
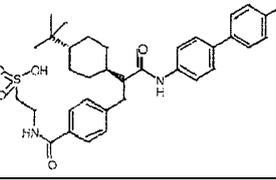
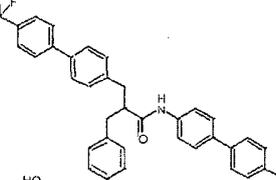
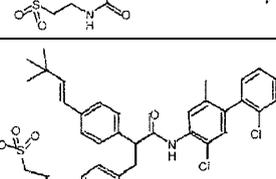
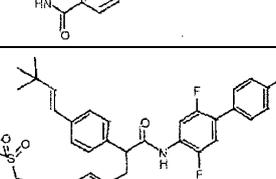
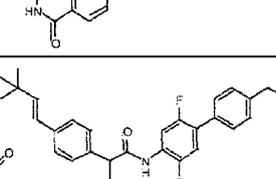
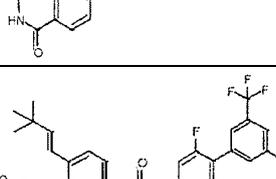
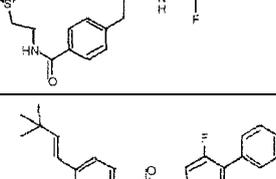
1.222		693,6 (-)	$C_{37}H_{36}N_2O_5F_2ClNa + 2,5 H_2O$ 58,30 5,42 3,68 57,94 5,22 4,04
1.223		747,6 (-)	$C_{37}H_{34}N_2O_5F_5ClNa + 1 H_2O$ 56,31 4,47 3,55 56,39 4,65 3,69
1.224		713,6 (-)	$C_{36}H_{33}N_2O_5F_2Cl_2SNa + 1,5H_2O$ 56,55 4,75 3,66 56,62 4,56 3,69
1.225 *		723,6 (-)	$C_{41}H_{40}N_2O_6ClSNa + 2,5 H_2O + 0,5 NaHCO_3$ 59,74 5,50 3,36 59,74 5,16 3,27
1.226 *		745,9 (-)	$C_{38}H_{35}N_2O_5F_6SNa + 3 H_2O + 0,5 NaHCO_3$ 53,47 4,84 3,24 53,18 4,63 3,06
1.227 *		779,6 (-)	$C_{38}H_{34}N_2O_5F_6ClSNa + 3 H_2O + 0,5 NaHCO_3$ 51,42 4,54 3,12 51,54 4,21 2,99
1.228 *		661,9 (-)	$C_{36}H_{36}N_2O_5FCISNa + 2 H_2O$ 59,87 5,58 3,88 59,69 5,39 3,71
1.229 *		649,6 (-)	$C_{36}H_{42}N_2O_5ClSNa + 0,1 NaHCO_3 + 3 H_2O$ 58,94 6,59 3,81 58,79 6,26 3,65

ES 2 494 294 T3

1.230 *		679,6 (-)	C ₃₆ H ₃₄ N ₂ O ₅ F ₂ ClSNa + 1,5 H ₂ O 59,22 5,11 3,84 59,06 5,06 3,73
1.231 *		647,4 (-)	C ₃₀ H ₃₁ N ₂ O ₅ ClBrSNa + 1,4 H ₂ O 51,83 4,90 4,03 51,84 4,87 3,97
1.232 *		651,6 (-)	C ₃₁ H ₃₁ N ₂ O ₆ F ₃ ClSNa + 1,5 H ₂ O 53,03 4,88 3,99 53,06 4,58 3,93
1.233 *		666,6 (-)	C ₃₇ H ₃₆ N ₃ O ₅ S ₂ Na + 2 H ₂ O 61,22 5,55 5,79 61,03 5,43 5,69
1.234 *		687,6 (-)	C ₃₄ H ₃₂ N ₂ O ₅ Cl ₃ SNa + 2,5 H ₂ O 54,08 4,94 3,71 54,01 4,68 3,49
1.236 *		655,6 (-)	C ₃₄ H ₃₃ N ₂ O ₅ Cl ₂ SNa + 2,5 H ₂ O 56,67 5,31 3,89 56,55 4,94 3,71
1.237 *		653,6 (+)	C ₃₄ H ₃₃ N ₂ O ₅ ClSNa + 3H ₂ O 55,97 5,39 3,84 55,88 5,24 3,74
1.238 *		625,6 (+)	C ₃₄ H ₄₀ N ₂ O ₅ ClSNa + 1,8 H ₂ O 60,09 6,47 4,12 60,04 6,31 3,95
1.239 *		703,6 (+)	C ₃₅ H ₃₃ N ₂ O ₆ F ₃ ClSNa + 2,5 H ₂ O 54,58 4,97 3,64 54,40 4,79 3,42

1.240 *		648,6 (+)	$C_{35}H_{40}N_3O_5S_2Na + 4H_2O + 0,2 NaHCO_3$ 55,72 6,40 5,54 55,60 6,71 5,36
1.241 *		633,6 (+)	$C_{29}H_{35}N_2O_6F_3ClSNa + 1,8 H_2O + 0,3 NaHCO_3$ 49,38 5,50 3,93 48,53 5,92 3,75
1.242 *		633,6 (+)	$C_{29}H_{35}N_2O_6F_3ClSNa + 1,8 H_2O + 0,1 NaHCO_3$ 50,22 5,60 4,03 49,98 5,23 3,79
1.243 *		679,6 (+)	$C_{36}H_{35}N_2O_5Cl_2Na + 3 H_2O + 0,4 NaHCO_3$ 55,39 5,29 3,55 55,07 4,89 3,43
1.244 *		726,6 (+)	$C_{37}H_{35}N_2O_6F_3ClSNa + 3 H_2O + 0,2 NaHCO_3$ 54,35 5,03 3,41 54,17 4,77 3,49
1.245		659,6 (+)	$C_{34}H_{39}N_2O_5Cl_2SNa + 1,9 H_2O$ 57,04 6,03 3,91 56,71 5,82 3,64
1.246		629,6 (-)	$C_{36}H_{41}N_2O_6SNa + 2,5 H_2O + 0,2 NaHCO_3$ 60,84 6,52 3,92 60,82 6,25 3,90
1.247		673,4 (+)	$C_{35}H_{41}N_2Cl_2SNa + 3 H_2O$ 56,07 6,32 3,74 56,41 5,10 3,74
1.248		645,4 (+)	$C_{37}H_{43}N_2O_6SNa + 4 H_2O$ 60,15 6,96 3,79 59,85 6,82 3,68

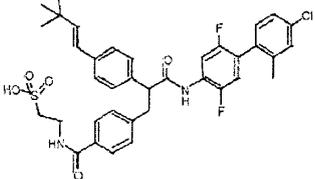
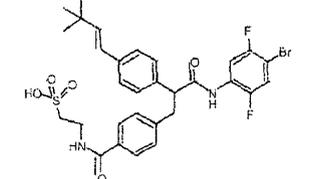
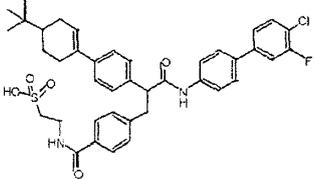
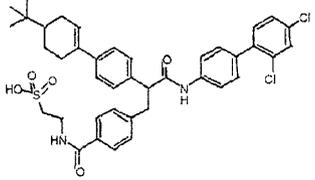
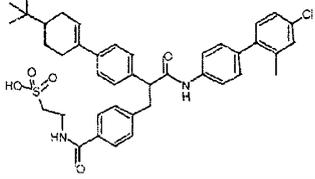
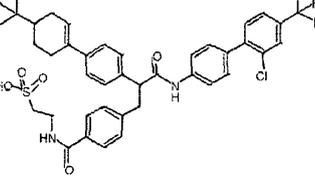
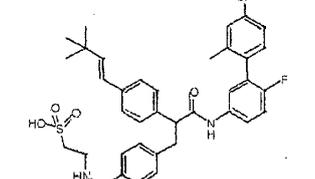
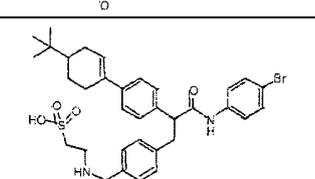
ES 2 494 294 T3

1.249 *		627,6 (+)	C ₃₄ H ₂₉ N ₂ O ₈ SNa + 2,7 H ₂ O 58,56 4,97 4,02 58,32 4,62 4,04
1.250		609,9 (+)	C ₃₄ H ₄₀ N ₂ O ₅ FSNa + 1,5 H ₂ O + 0,1 NaHCO ₃ 61,48 6,52 4,21 61,24 6,22 4,18
1.251 *		753,4 (-)	C ₃₉ H ₃₁ N ₂ O ₅ F ₆ SNa + 2,2 H ₂ O 57,38 4,37 3,43 57,45 4,17 3,33
1.252		725,6 (-)	C ₃₇ H ₃₆ Cl ₃ N ₂ O ₅ SNa + 1,8H ₂ 56,79 5,10 3,58 56,54 4,81 3,35
1.253		701,6 (-)	C ₄₀ H ₄₃ F ₂ N ₂ O ₅ SNa + 2H ₂ O 63,14 6,23 3,68 63,25 6,08 3,68
1.254		732,1 (-)	C ₄₁ H ₄₅ F ₂ N ₂ O ₆ SNa + 1,6H ₂ O 62,84 6,20 3,57 62,97 5,97 3,45
1.255		781,6 (-)	C ₃₈ H ₃₃ F ₈ N ₂ O ₅ Na + 0,6H ₂ O + 0,4Na ₂ CO ₃ 53,76 4,02 3,27 53,59 3,62 2,95
1.256		664,1 (-)	C ₃₆ H ₃₄ F ₃ N ₂ O ₅ SNa + 1,7H ₂ O 60,28 5,26 3,91 60,15 5,10 3,75

ES 2 494 294 T3

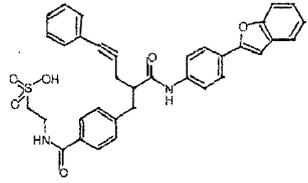
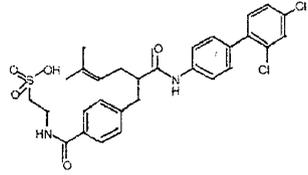
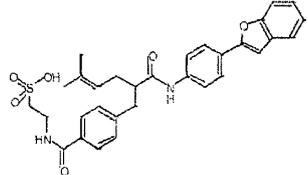
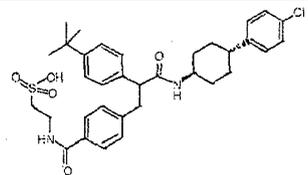
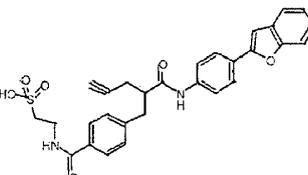
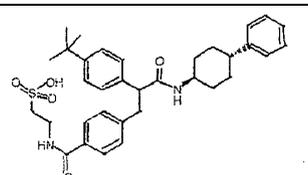
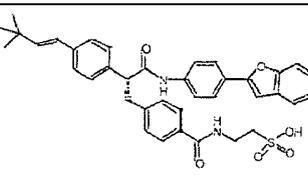
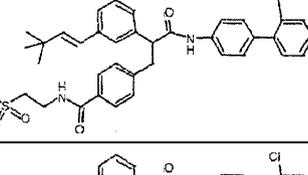
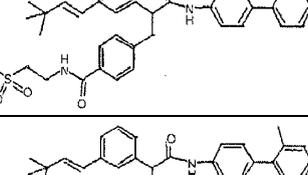
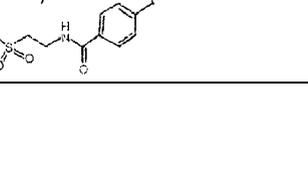
1.257		673,6 (-)	$C_{38}H_{39}F_2N_2O_5SNa + 2H_2O$ 62,28 5,91 3,82 62,23 5,52 3,60
1.258		727,6 (-)	$C_{38}H_{36}F_5N_2O_5SNa + 1,2H_2O + 0,15Na_2CO_3$ 58,13 4,91 3,55 58,52 4,50 3,14
1.259		713,6 (-)	$C_{36}H_{33}Cl_2F_2N_2O_5SNa + 2,5H_2O$ 55,25 4,89 3,58 55,19 4,81 3,40
1.260		743,9 (-)	$C_{38}H_{36}ClF_4N_2O_5SNa + 2,4H_2O$ 56,32 5,07 3,46 56,32 4,85 3,30
1.261		747,6 (-)	$C_{37}H_{33}ClF_5N_2O_5SNa + 2,6H_2O$ 54,33 4,71 3,42 54,30 4,38 3,09
1.262		729,6 (-)	$C_{37}H_{34}ClF_4N_2O_5SNa + 2H_2O$ 56,31 4,85 3,55 56,36 4,68 3,42
1.263		679,6 (-)	$C_{36}H_{34}ClF_2N_2O_5SNa + 3,2H_2O$ 56,83 5,35 3,68 57,15 4,96 3,15
1.264		569,6(-)	$C_{30}H_{31}F_2N_2O_5SNa + 2,9H_2O$ 55,88 5,75 4,34 55,63 5,36 4,25

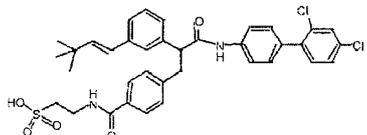
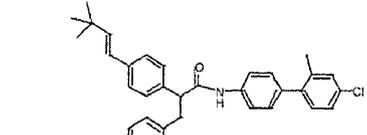
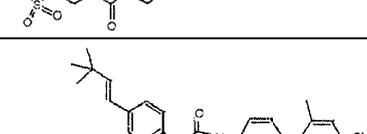
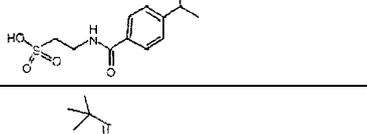
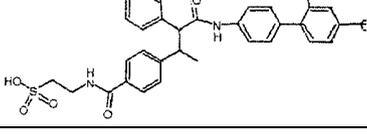
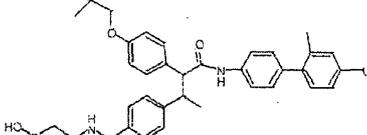
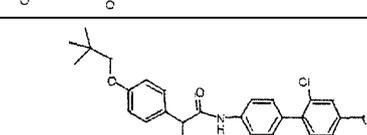
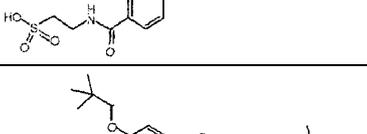
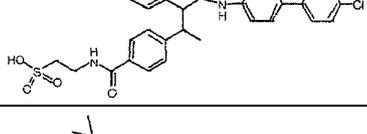
ES 2 494 294 T3

1.265		693,6 (-)	$C_{37}H_{36}ClF_2N_2O_5SNa + 2,2H_2O$ 58,72 5,38 3,70 58,57 5,26 3,56
1.266		649,6 (-)	$C_{30}H_{30}BrF_2N_2O_5SNa + 1,9H_2O$ 51,06 4,83 3,97 51,08 4,54 4,02
1.267		715,9 (-)	$C_{40}H_{41}ClFN_2O_5SNa + 2H_2O + 0,1Na_2CO_3$ 61,28 5,77 3,56 60,96 5,44 3,44
1.268		731,9 (-)	$C_{40}H_{41}Cl_2N_2O_5SNa + 1,6H_2O$ 61,24 5,68 3,57 61,21 5,71 3,32
1.269		711,6 (-)	$C_{41}H_{44}ClN_2O_5SNa + 2H_2O$ 63,84 6,27 3,63 63,82 6,23 3,34
1.270		765,6 (-)	$C_{41}H_{41}ClF_3N_2O_5SNa + 2,9H_2O + 0,1Na_2CO_3$ 57,93 5,54 3,29 57,56 5,17 3,12
1.271 *		675,6 (-)	$C_{37}H_{37}ClFN_2O_5SNa + 3H_2O$ 59,00 5,75 3,72 58,88 5,62 3,53
1.272 *		665,6 (-)	$C_{34}H_{38}BrN_2O_5SNa + 2,8H_2O$ 55,18 5,94 3,79 55,45 6,68 3,76

1.273 *		551,6 (-)	$C_{30}H_{32}FN_2O_5SNa + 2,5H_2O + 0,1Na_2CO_3$ 57,36 5,92 4,44 57,35 5,61 4,31
1.274 *		631,4 (-)	$C_{30}H_{31}BrFN_2O_5SNa + 2H_2O$ 52,25 5,12 4,05 51,96 4,95 3,96
1.275 *		567,6 (-)	$C_{30}H_{32}ClN_2O_5SNa + 1,7H_2O + 0,25Na_2CO_3$ 56,05 5,50 4,32 55,74 5,13 4,07
1.276 *		677,6 (-)	$C_{36}H_{35}Cl_2N_2O_5SNa + 3,2H_2O + 0,2Na_2CO_3$ 55,71 5,35 3,59 55,33 4,95 3,38
1.277 *		711,4 (-)	$C_{36}H_{34}Cl_3N_2O_5SNa + 2,2H_2O$ 55,74 4,99 3,61 54,49 4,68 3,43
1.278		711,4 (-)	$C_{36}H_{34}Cl_3N_2O_5SNa + 2H_2O$ 56,00 4,96 3,63 55,83 4,94 3,61
1.279 *		647,4 (-)	$C_{30}H_{31}BrClN_2O_5SNa + 2H_2O + 0,1Na_2CO_3$ 50,45 4,92 3,91 50,21 4,57 4,10
1.280		727,4 (-)	$C_{37}H_{35}ClF_3N_2O_6SNa + 1,8H_2O + 0,2Na_2CO_3$ 55,52 4,83 3,48 55,21 4,45 3,56

1.281 *		569,6 (-)	$C_{30}H_{31}F_2N_2O_5SNa + 2,3H_2O + 0,1Na_2CO_3$ 56,08 5,57 4,35 55,83 5,27 4,26
1.282		677,6 (-)	$C_{36}H_{35}Cl_2N_2O_5SNa + 2,3H_2O$ 58,19 5,37 3,77 57,87 4,98 3,54
1.283 *		601,69 (-)	$C_{31}H_{32}F_3N_2O_5SNa + 2,9H_2O + 0,15Na_2CO_3$ 54,00 5,50 4,04 53,66 5,13 3,87
1.284 *		693,4 (-)	$C_{30}H_{31}ClIN_2O_5SNa + 3H_2O$ 46,73 4,84 3,63 46,68 4,65 3,67
1.285 *		601,6 (-)	$C_{30}H_{31}Cl_2N_2O_5SNa + 2,5H_2O$ 53,73 5,41 4,18 54,10 5,74 4,27
1.286 *		589,6 (-)	$C_{34}H_{41}N_2O_5SNa + 2,9H_2O$ 61,41 7,09 4,21 61,13 6,57 3,94
1.287 *		609,9 (-)	$C_{35}H_{33}N_2NaO_6S + 3H_2O$ 61,21 5,72 4,08 61,12 5,57 3,82
1.288 *		561,4 (-)	$C_{31}H_{33}N_2O_6SNa + 4,7H_2O$ 55,63 6,38 4,19 55,25 5,44 4,00
1.289 *		533,1 (-)	$C_{29}H_{29}N_2O_6SNa + 4,1H_2O$ 55,25 5,95 4,44 54,96 5,57 4,28

1.290 *		605,6 (-)	C ₃₅ H ₂₉ N ₂ O ₆ SNa + 3H ₂ O 61,57 5,17 4,10 61,38 4,92 4,05
1.291 *		589,4 (-)	C ₂₉ H ₂₉ Cl ₂ N ₂ O ₅ SNa + 2H ₂ O 53,79 5,14 4,33 53,51 4,42 4,26
1.292 *		559,4 (-)	C ₃₁ H ₃₁ N ₂ O ₆ SNa + 3,2H ₂ O 58,15 5,89 4,38 57,83 5,57 4,26
1.293 *		623,9 (-)	C ₃₄ H ₄₁ ClN ₂ O ₅ S + 2,5H ₂ O 60,93 6,92 4,18 60,69 6,55 4,44
1.294 *		529,6 (-)	C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₆ S + 2,3H ₂ O 60,89 5,39 4,90 60,78 5,23 5,05
1.295 *		589,6 (-)	C ₃₄ H ₄₂ N ₂ O ₅ S + 1,8H ₂ O 65,53 7,38 4,50 65,30 6,90 4,49
1.296		651 (+)	C ₃₈ H ₃₇ N ₂ O ₆ SNa + 2,5 H ₂ O 63,58, 5,90, 3,90 63,49, 5,90, 3,71
1.297		693(+)	C ₃₈ H ₃₈ N ₂ O ₅ F ₃ SNa + 0,65H ₂ O 62,82, 5,45, 3,86 62,82, 5,37, =3,80
1.298		711(-)	C ₃₇ H ₃₅ N ₂ O ₅ F ₃ ClSNa + 1,2H ₂ O 58,72, 4,98, 3,70 58,77, 4,75, 3,60
1.299		661(+)	C ₃₇ H ₃₈ N ₂ O ₅ ClSNa + 0,7H ₂ O 64,05, 5,72, 4,04 64,09, 5,47, 4,04

1.300		681(+)	$C_{36}H_{35}N_2O_5Cl_2SNa + 0,7H_2O$ 60,54, 5,14, 3,92 60,54, 4,99, 3,88
1.301		661 (+)	$C_{37}H_{38}N_2O_5ClSNa + 0,8H_2O$ 63,88, 5,74, 4,03 63,85, 5,85, 3,76
1.302		675(+)	$C_{38}H_{40}N_2O_5ClSNa + 1,2H_2O$ 63,67, 5,96, 3,91 63,71, 5,87, 3,86
1.303		705(M+)	$C_{39}H_{40}N_2O_5F_3SNa + 1,1H_2O$ 62,57, 5,68, 3,74 62,58, 5,87, 3,69
1.304		711 (+)	$C_{38}H_{40}N_2O_6F_3SNa + 1,2H_2O$ 60,50, 5,66, 3,71 60,43, 5,65, 3,97
1.305		733(+)	$C_{37}H_{37}N_2O_6F_3ClSNa + 2,3H_2O$ 55,92, 5,28, 3,53 55,89, 4,94, 3,74
1.306		677(M+)	$C_{37}H_{40}N_2O_6ClSNa + 1,3H_2O$ 61,50, 5,94, 3,88 61,47, 5,94, 3,73
1.307		699(+)	$C_{36}H_{37}N_2O_6Cl_2SNa + 1,5H_2O$ 57,91, 5,40, 3,75 57,91, 5,51, 3,70
1.308		679(+)	$C_{37}H_{40}N_2O_6SClNa + 2,2 H_2O$ 60,15, 6,06, 3,79 59,96, 5,65, 3,65

1.309		719(+)	C ₃₆ H ₃₅ N ₂ O ₆ SF ₃ ClNa+ 2,0 H ₂ O 55,78, 5,07, 3,61 55,71, 4,82, 3,52
1.310		716(+)	C ₃₇ H ₃₅ N ₂ O ₅ F ₃ ClSNa+ 0,8 H ₂ O 59,28, 4,92, 3,74 59,33, 5,15, 3,63
1.311		709(-)	C ₃₈ H ₄₀ N ₂ O ₆ F ₃ SN 0,8 H ₂ O 61,08, 5,61, 3,75 61,09, 5,24, 3,59
1.312		732(+)	57,62, 5,10, 3,63 57,61, 4,66, 3,42 (C ₃₇ H ₃₇ N ₂ O ₆ F ₃ SClNa+ 1,0 H ₂ O)
1.313		697(-)	C ₃₇ H ₃₈ N ₂ O ₆ F ₃ SClNa+ 1,1 H ₂ O 60,17, 5,49, 3,79 60,17, 5,61, 3,70
1.314		717(M+)	C ₃₆ H ₃₅ N ₂ O ₆ SF ₃ ClNa+ 1,0 H ₂ O 57,10, 4,93, 3,70 57,04, 4,56, 3,44
1.315		709(+)	C ₃₈ H ₃₉ N ₂ O ₅ Cl ₂ SNa+ 1,3H ₂ O 60,60. 5,57, 3,72 60,50, 5,41, 3,67
1.316		677 (M+)	C ₄₀ H ₄₁ N ₂ O ₆ SNa+ 2,2 H ₂ O 64,88, 6,18, 3,78 64,81, 6,06, 3,7
1.317		745 (M+)	58,28, 4,71, 3,58 58,26, 4,89, 3,69 (C ₃₈ H ₃₅ N ₂ O ₅ F ₆ SNa+0,8 H ₂ O)

1.318		697(+)	C ₃₇ H ₃₅ N ₂ O ₅ F ₄ SNa+ 0,6 H ₂ O 60,91, 5,00, 3,87 60,92, 4,95, 3,88
1.319		728(+)	C ₃₈ H ₃₇ N ₂ O ₅ F ₃ ClSNa+1,1 H ₂ O 59,35, 5,14, 3,64 59,23, 5,14, 3,75
1.320		693(+)	C ₃₈ H ₃₈ N ₂ O ₅ F ₃ SN 0,8 H ₂ O 62,59, 5,47, 3,84 62,64, 5,36, 3,83
1.321		647(-)	C ₃₉ H ₃₉ N ₂ O ₅ SNa+ 1,6 H ₂ O 66,95, 6,08, 4,00 66,95, 5,93, 3,98
1.322		637(-)	C ₃₈ H ₄₂ N ₂ OS+ 1,8 H ₂ O 67,99, 6,85, 4,17 67,80, 7,12, 4,35
1.323 *		643 (M+)	C ₃₈ H ₄₇ N ₂ O ₅ SNa+ 1,8 H ₂ O 65,27, 7,29, 4,01 65,22, 7,68, 3,90
1.324 *		638(+)	C ₃₇ H ₃₈ N ₃ O ₅ SNa+ 2,6 H ₂ O 62,89, 6,16, 5,95 62,97, 6,30, 6,30
1.325		713(+)	C ₃₆ H ₃₂ N ₂ O ₅ Cl ₃ SNa+ 1,0H ₂ O + 0,1 CH ₃ CN 57,50, 4,57, 3,89 57,34, 4,50, 4,20
1.326		665(+)	C ₃₉ H ₃₉ N ₂ O ₆ SNa+2,0 H ₂ O 64,80, 6,00, 3,88 64,75, 6,11, 3,71
1.327		683 (+)	C ₃₅ H ₃₃ N ₂ O ₆ Cl ₂ S+1,6 H ₂ O 57,39, 4,98, 3,82 57,35, 4,66, 3,52

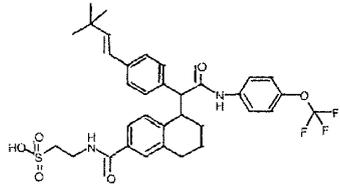
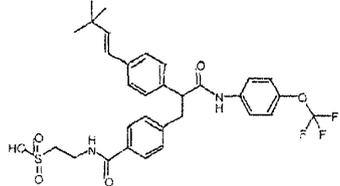
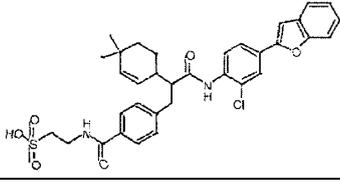
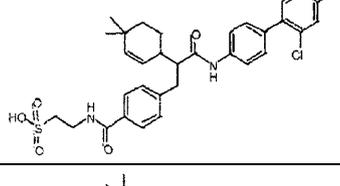
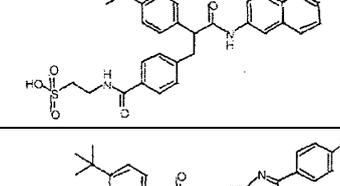
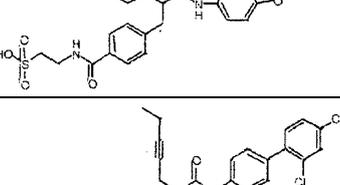
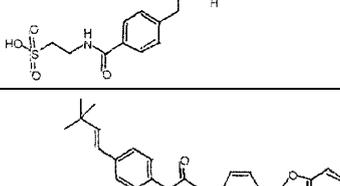
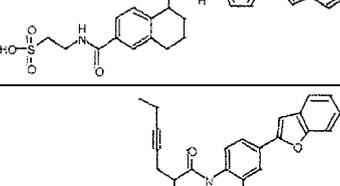
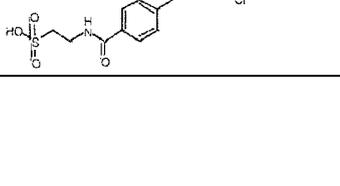
1.328		653(+)	C ₃₆ H ₃₅ N ₂ O ₇ SNa+1,1 H ₂ O 63,98, 5,40, 4,03 63,86, 4,93, 3,71
1.329		670(+)	C ₃₅ H ₃₅ N ₂ O ₆ FSCINa+ 3,7 H ₂ O 55,62, 5,65, 3,71 55,44, 5,21, 3,71
1.330		651(+)	C ₃₈ H ₃₇ N ₂ O ₆ SNa+ 3,7 H ₂ O 61,73, 6,05, 3,79 61,52, 5,74, 3,74
1.331		705(+)	C ₄₂ H ₄₃ N ₂ O ₆ SNa+ 2,1 H ₂ O 65,97, 6,22, 3,66 65,91, 6,29, 3,57
1.332 *		652(+)	C ₃₇ H ₃₆ N ₃ O ₆ SNa+ 4,0 H ₂ O 59,59, 5,95, 5,63 59,50, 5,67, 5,36
1.333		639(+)	C ₃₆ H ₃₃ N ₂ O ₇ SNa+ 1,6 H ₂ O 62,71, 5,29, 4,06 62,72, 5,26, 3,81
1.334 *		623(+)	C ₃₆ H ₃₃ N ₂ O ₆ SNa+ 2,9 H ₂ O 62,04, 5,61, 4,02 61,77, 5,15, 4,15
1.335 *		665(-)	C ₃₈ H ₃₈ N ₂ O ₇ SNa + 1,2 H ₂ O + 0,2 CH ₃ CN 64,09, 5,74, 4,28 64,10, 5,90, 4,54
1.336		677(+)	C ₄₀ H ₃₉ N ₂ O ₆ SNa+ 2 0 H ₂ O 65,38, 5,90, 3,81 65,34, 5,72, 4,01
1.337		679(+)	C ₄₀ H ₄₁ N ₂ O ₆ SNa+ 1,8 H ₂ O 65,52, 6,13, 3,82 65,55, 6,20, 3,74

1.338		653(+)	C ₃₈ H ₃₉ N ₂ O ₆ SNa + 1,5 H ₂ O + 0,4 4 CH ₃ CN 64,88, 6,06, 4,68 64,61, 5,63, 5,12
1.339 *		649(+)	C ₃₈ H ₃₅ N ₂ O ₆ SNa + 3,2 H ₂ O 62,66, 5,73, 3,85 62,55, 5,66, 3,86
1.340 *		671,4 (-)	C ₃₅ H ₃₉ F ₃ N ₂ O ₆ S + 2,25H ₂ O 58,94 6,15 3,93 59,02 6,25 3,74
1.341 *		655,6 657,6 (-)	C ₃₄ H ₃₈ Cl ₂ N ₂ O ₅ S + 3H ₂ O + 0,1CF ₃ CO ₂ H 56,81 6,15 3,87 56,57 5,99 3,71
1.342 *		643,6 (-)	C ₃₈ H ₄₈ N ₂ O ₅ S + 3H ₂ O + 0,2CF ₃ CO ₂ H 63,91 7,57 3,88 63,83 7,23 3,82
1.343		765,4 767,4 (-)	C ₄₀ H ₄₀ Cl ₃ N ₂ O ₅ SN + 3H ₂ O 56,91 5,49 3,32 56,75 5,08 3,32
1.344		695,4 697,4 (-)	C ₃₆ H ₃₄ Cl ₂ FN ₂ O ₅ SNa + 1,75H ₂ O 57,56 5,03 3,73 57,50 4,90 3,57
1.345		731,6 733,6 (-)	C ₃₆ N ₃₃ Cl ₃ FN ₂ O ₅ SNa + 2,25H ₂ O 54,42 4,76 3,53 54,30 4,43 3,47
1.346		743,9 (-)	C ₃₈ H ₃₇ ClF ₄ N ₂ O ₅ S + 3H ₂ O + 0,2CF ₃ CO ₂ H 56,10 5,30 3,41 55,93 5,41 3,30

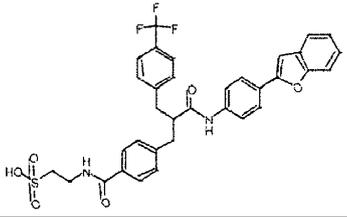
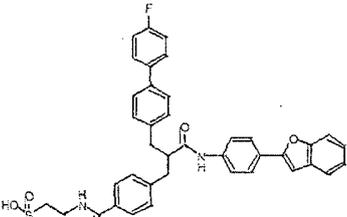
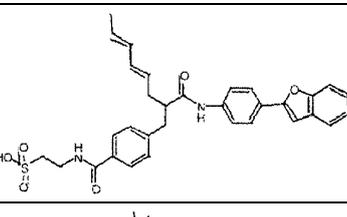
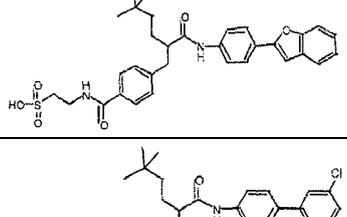
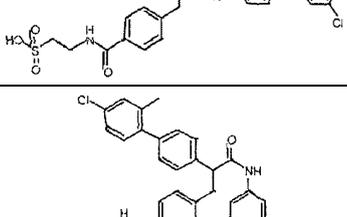
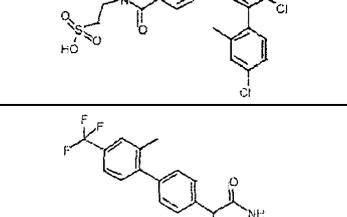
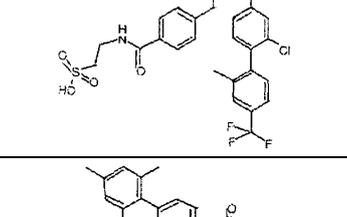
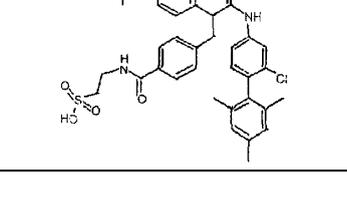
ES 2 494 294 T3

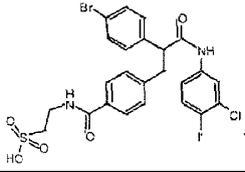
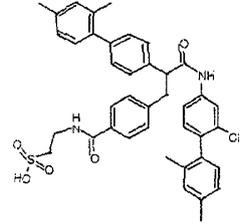
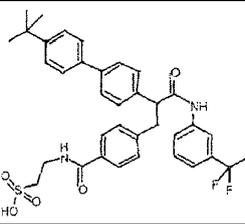
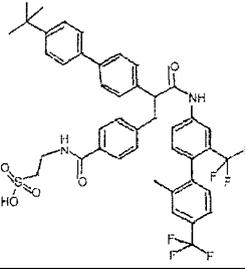
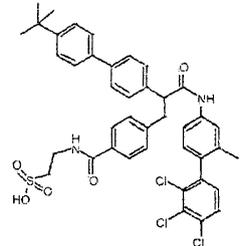
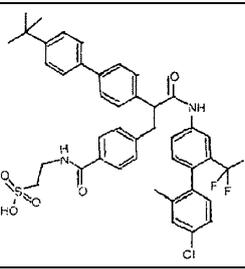
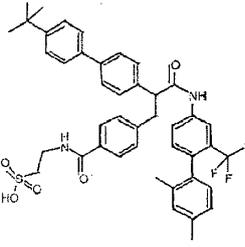
1.347		709,6 711,6 (-)	$C_{37}H_{37}Cl_2FN_2O_5S + 2,25H_2O + 0,2CF_3CO_2H$ 57,96 5,42 3,61 57,81 5,44 3,60
1.348		709,6 711,6 (-)	$C_{37}H_{37}Cl_2FN_2O_5S + 2,25H_2O + 0,1CF_3CO_2H$ 58,51 5,49 3,67 58,52 5,59 3,55
1.349		689,9 (-)	$C_{38}H_{40}ClFN_2O_5S + 3H_2O$ 61,24 6,22 3,76 61,22 6,36 3,75
1.350		675,6 (-)	$C_{37}H_{38}ClFN_2O_5S + 2,25H_2O + 0,1CF_3CO_2H$ 61,28 5,89 3,84 61,09 6,13 4,15
1.351 *		695,1 697,4 (-)	$C_{31}H_{32}BrF_3N_2O_6S + 3H_2O$ 49,54 5,10 3,73 49,49 4,72 3,71
1.352 *		741,6 (-)	$C_{38}H_{38}ClF_3N_2O_6S + 2,5H_2O + 0,2CF_3CO_2H$ 56,86 5,37 3,45 56,91 5,50 3,82
1.353		687,6 (-)	$C_{38}H_{41}ClN_2O_6S + 3H_2O + 0,3CF_3CO_2H$ 59,63 6,13 3,60 59,85 6,00 3,59
1.354		741,6 (-)	$C_{38}H_{38}ClF_3N_2O_6S + 3H_2O + 0,1CF_3CO_2H$ 56,74 5,50 3,46 56,67 5,74 3,18

1.355 *		695,4 697,6 (-)	$C_{36}H_{35}Cl_2FN_2O_5S + 2,75H_2O + 0,5CF_3CO_2H$ 55,26 5,14 3,48 55,24 4,23 3,38
1.356 *		675,6 (-)	$C_{37}H_{38}ClFN_2O_5S + 2,75H_2O + 0,2CF_3CO_2H$ 59,93 5,88 3,74 60,11 5,96 3,49
1.357 *		695,6 697,4 (-)	$C_{36}H_{35}Cl_2FN_2O_5S + 2,75 H_2O + 0,1 CF_3CO_2H$ 57,32 5,39 3,69 57,33 5,53 3,57
1.358 *		675,6 (-)	$C_{37}H_{38}ClFN_2O_5S + 2,75H_2O + 0,2CF_3CO_2H$ 59,93 5,88 3,74 60,01 5,82 3,75
1.359		691,6 693,4 (-)	$C_{37}H_{38}Cl_2N_2O_5S + 3H_2O + 0,2CF_3CO_2H$ 58,30 5,78 3,64 58,37 5,71 3,66
1.360 *		647,6 (-)	$C_{36}N_{39}ClN_2O_5S + 3H_2O$ 61,48 6,74 3,98 61,66 6,89 4,08
1.361		684,6 (-)	$C_{37}H_{36}ClN_3O_6S + 2,75H_2O + 0,2CF_3CO_2H$ 59,22 5,54 5,54 59,13 5,10 5,54
1.362 *		631,6 (-)	$C_{35}H_{40}N_2O_7S + 3,25 H_2O$ 60,81 6,78 4,05 60,65 6,77 4,16

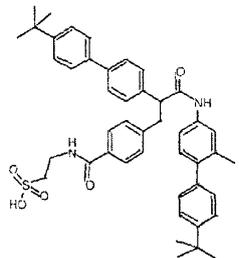
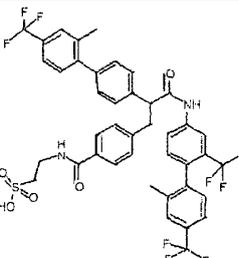
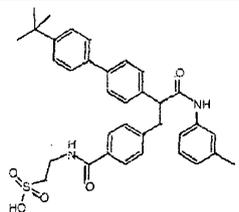
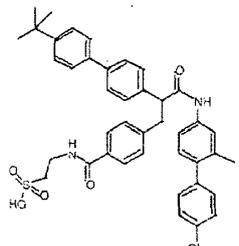
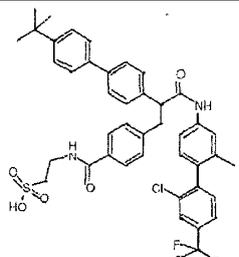
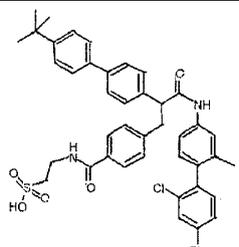
1.363 *		657,6 (-)	$C_{34}H_{37}F_3N_2O_6S + 3,5H_2O$ 56,58 6,14 3,88 56,40 6,16 3,59
1.364 *		617,4 (-)	$C_{31}H_{33}F_3N_2O_6S + 3H_2O + 0,1CF_3CO_2H$ 54,78 5,76 4,09 54,52 5,41 4,32
1.365 *		633,6 (-)	$C_{34}H_{35}ClN_2O_6S + 3H_2O + 0,3CF_3CO_2H$ 57,45 5,75 3,87 57,44 5,49 3,80
1.366 *		627,4 629,4 (-)	$C_{32}H_{34}Cl_2N_2O_5S + 2,25H_2O$ 57,35 5,79 4,18 57,58 5,88 4,10
1.367 *		557,6 (-)	$C_{32}H_{34}N_2O_5S + 3,5H_2O$ 62,27 6,61 4,54 62,23 6,71 4,84
1.368 *		658,6, 660,6 (-)	$C_{35}H_{34}ClN_3O_6S + 3,5H_2O$ 58,12 5,71 5,81 58,37 6,37 5,73
1.369 *		585,4, 587,1 (-)	$C_{29}H_{28}Cl_2N_2O_5S + 1,75H_2O$ 56,27 5,13 4,53 56,52 5,54 4,61
1.370 *		689,9 (-)	$C_{42}H_{42}N_2O_6S + 3H_2O + 0,4CF_3CO_2H$ 63,51 6,17 3,54 63,17 6,25 3,67
1.371 *		687,9 689,9 (-)	$C_{31}H_{29}ClN_2O_6S + 1,5H_2O$ 60,04 5,20 4,52 59,71 5,47 5,10

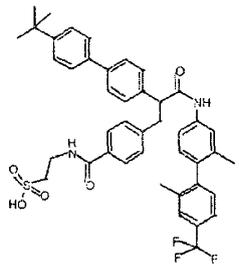
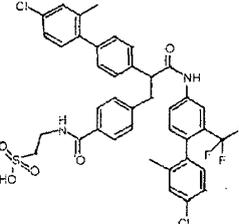
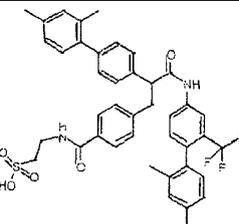
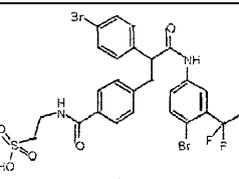
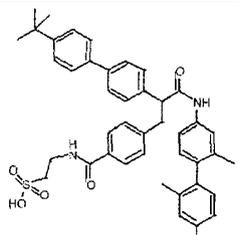
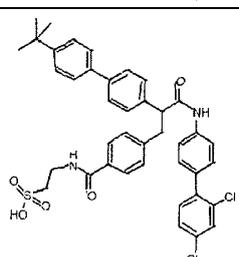
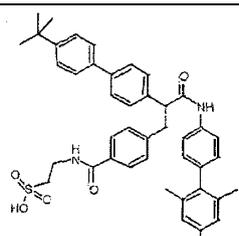
1.372 *		569,6 (-)	$C_{30}H_{31}F_2N_2O_5SNa + 1,75H_2O$ 57,73 5,57 4,49 57,93 5,50 4,87
1.373 *		607,6 (-)	$C_{32}H_{32}ClN_2O_6Na + 2,25 H_2O$ 57,22 5,48 4,17 57,29 5,59 4,44
1.374 *		591,4 (-)	$C_{32}H_{32}FN_2O_6SNa + 1,7H_2O$ 59,96 5,53 4,34 59,75 6,10 5,70
1.375 *		637,6 (-)	$C_{37}H_{37}N_2O_6SNa + 4,5H_2O$ 59,91 6,25 3,78 59,92 6,02 3,60
1.376 *		655,6 (-)	$C_{37}H_{37}FN_2O_6S + 1H_2O$ 65,86 5,83 4,15 65,98 5,98 3,09
1.377 *		663,9 (-)	$C_{39}H_{40}N_2O_6S + 2,5H_2O$ 65,99 6,39 3,95 65,69 6,40 3,76
1.378 *		725,4 (-)	$C_{40}H_{33}F_3N_2O_6S + 2,5H_2O$ 62,25 4,9 3,63 62,37 4,89 3,40
1.379 *		667,4 (-)	$C_{34}H_{28}F_4N_2O_6S + 3H_2O + 0,3CF_3CO_2H$ 54,90 4,57 3,70 54,81 4,49 3,65

1.380 *		649,6 (-)	$C_{34}H_{29}F_3N_2O_6S + 0,5 H_2O + 0,4 CF_3CO_2H$ 59,26 4,34 3,97 58,84 4,04 4,46
1.381 *		675,6 (-)	$C_{39}H_{33}FN_2O_6S + 3H_2O$ 64,10 5,38 3,83 63,91 5,13 3,80
1.382 *		571,5 (-)	$C_{32}H_{32}N_2O_6S + 2H_2O + 0,3CF_3CO_2H$ 60,90 5,69 4,36 60,57 5,57 4,59
1.383 *		575,6 (-)	$C_{32}H_{36}N_2O_6S + 0,5 H_2O + 0,3 CF_3CO_2H$ 63,16 6,06 4,52 63,27 5,74 3,70
1.384 *		603,6 (-)	$C_{30}H_{34}Cl_2N_2O_6S + 1H_2O + 0,2 CF_3CO_2H$ 56,49 5,64 4,33 56,13 5,47 4,57
1.385		759,6 (+)	$C_{38}H_{32}Cl_3N_2O_5SNa + 1 H_2O + 0,2 Na_2CO_3$ 57,55 4,30 3,51 57,25 3,91 3,26
1.386		803,4 (+)	$C_{40}H_{32}ClF_6N_2O_5SNa + 0,5 Na_2CO_3$ 55,39 3,67 3,19 55,49 3,39 3,26
1.387		745,9 (+)	$C_{42}H_{42}ClN_2O_5SNa + 0,8 H_2O$ 61,77 5,38 3,43 61,73 5,50 3,59

1.388 *		693,4 (+)	$C_{24}H_{20}BrClN_2O_5SNa$ 37,40 2,62 3,63 37,30 2,51 3,54
1.389		717,6 (+)	$C_{40}H_{38}ClN_2O_5SNa + 2,2 H_2O$ 63,48 5,65 3,70 63,08 5,25 3,77
1.390 *		653,6 (+)	$C_{35}H_{34}N_2O_5F_3SNa + 1 H_2O$ 60,69 5,24 4,04 60,37 5,39 4,05
1.391		833,6 (+)	$C_{43}H_{39}N_2O_5F_6SNa + 1 H_2O$ 60,70 4,86 3,29 60,87 5,19 3,57
1.392		779,6 (+)	$C_{41}H_{35}N_2O_5Cl_3SNa + 1,3 H_2O$ 59,79 4,97 3,40 59,76 5,14 3,67
1.393		777,6 (+)	$C_{42}H_{39}N_2O_5F_3ClSNa + 3,1 H_2O$ 58,99 5,33 3,28 58,73 5,00 3,10
1.394		779,6 (+)	$C_{43}H_{42}N_2O_5F_3SNa + 2,7 H_2O$ 62,41 5,77 3,39 62,67 5,60 3,14

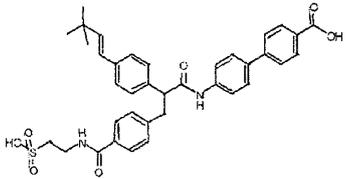
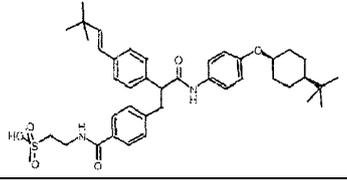
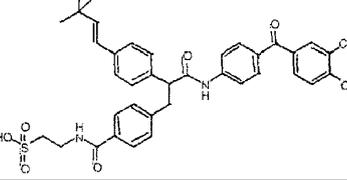
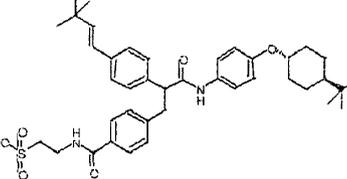
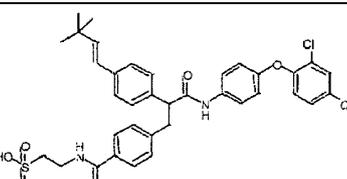
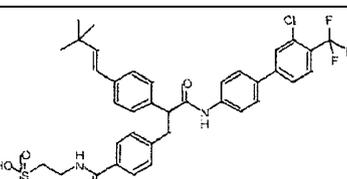
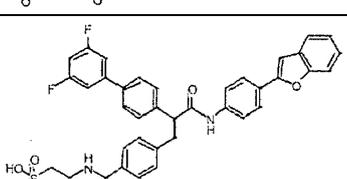
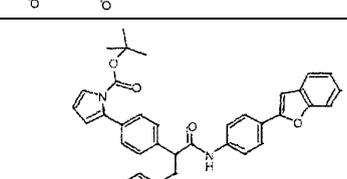
ES 2 494 294 T3

1.395		732,1 (+)	$C_{45}H_{49}N_2O_5SNa + 1,2 H_2O$ 69,78 6,69 3,62 69,40 7,02 3,83
1.396		837,6 (+)	$C_{41}H_{32}N_2O_5F_9SNa + 1 H_2O + 0,2 Na_2CO_3$ 55,39 3,84 3,14 55,21 3,44 3,07
1.397 *		599,9 (+)	$C_{35}H_{37}N_2O_5SNa + (0,4)NaO_3SCH_2CH_2NH_2$ 63,27 5,84 4,95 63,07 6,07 5,25
1.398		710,4 (+)	$C_{41}H_{40}N_2O_5ClSNa + 1,7 H_2O$ 64,63 5,74 3,68 64,56 5,70 3,56
1.399		779,6 (+)	$C_{42}H_{39}N_2O_5F_3ClSNa + 1 H_2O$ 61,72 5,06 3,43 61,50 5,33 3,32
1.400		745,6 (+)	$C_{41}H_{39}Cl_2N_2O_5SNa + 3,7 H_2O$ 59,16 5,62 3,37 59,17 5,46 3,54

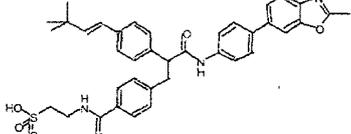
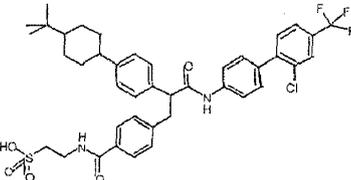
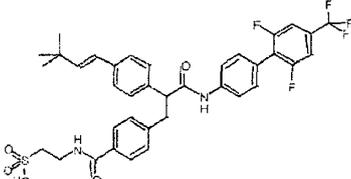
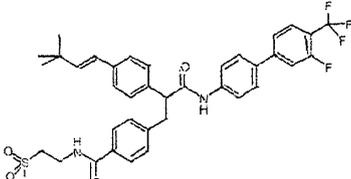
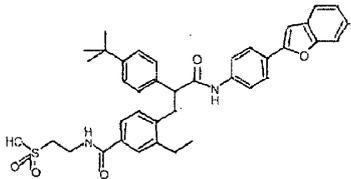
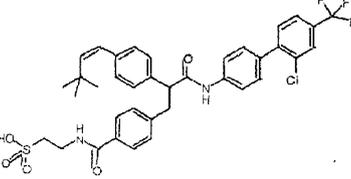
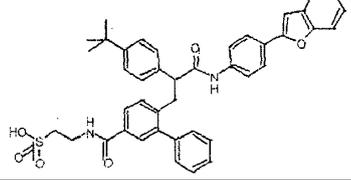
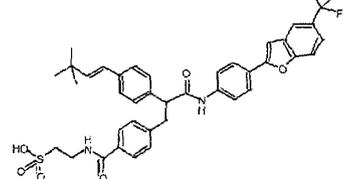
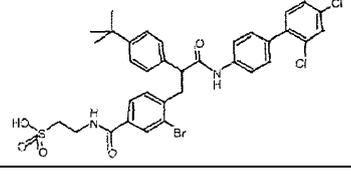
1.401		757,6 (+)	$C_{43}H_{42}F_3N_2O_5SNa + 3 H_2O$ 62,01 5,81 3,36 61,86 5,65 3,52
1.402		769,6 (+)	$C_{39}H_{32}Cl_2F_3N_2O_5SNa + 3 H_2O$ 55,39 4,53 3,31 55,39 4,17 3,57
1.403		729,6 (+)	$C_{41}H_{35}N_2O_5F_3SNa + 0,6 H_2O + 0,3 Na_2CO_3$ 63,07 5,02 3,56 62,74 4,71 3,42
1.404 *		679,4 (+)	$C_{25}H_{20}N_2O_5F_3Br_2SNa + 1,5 H_2O$ 41,28 3,19 3,85 41,16 2,97 3,96
1.405		703,6 (+)	$C_{43}H_{45}N_2O_5SNa + 2,5 H_2O + 0,1 Na_2CO_3$ 66,52 6,48 3,60 66,47 6,11 3,73
1.406		752,6 (+)	$C_{40}H_{37}N_2O_5Cl_2SNa + 1,7 H_2O$ 61,41 5,21 3,58 61,07 4,82 3,42
1.407		703,6 (+)	$C_{43}H_{45}N_2O_5SNa + 2,6 H_2O$ 66,92 6,56 3,63 66,83 6,32 3,43

1.408 *		585,6 (+)	$C_{34}H_{35}N_2O_5SNa + 2,4 H_2O$ 62,83 6,17 4,31 62,66 6,23 4,51
1.409		787,4 (+)	$C_{41}H_{37}ClF_3N_2O_5SNa + 1,5 H_2O$ 60,63 4,96 3,45 60,89 5,25 3,31
1.410		709,6 (+)	$C_{41}H_{40}N_2OCISNa + 1,8 H_2O$ 64,48 5,75 3,67 64,27 5,43 3,61
1.411		689,6 (+)	$C_{42}H_{43}N_2O_5SNa + 2,9 H_2O$ 66,11 6,45 3,67 66,13 6,13 3,54
1.412		743,6 (+)	$C_{42}H_{41}F_3N_2O_5SNa + 1,8 H_2O$ 63,27 5,51 3,51 63,26 5,55 3,64
1.413		799,4 (+)	$C_{37}H_{26}N_2O_5Cl_2SNa + 2,5 H_2O$ 52,62 3,70 3,32 52,69 3,53 3,29
1.414		645,1 (+)	$C_{36}H_{36}N_2ClSNa + 2,1 H_2O$ 61,33 5,75 3,97 61,38 5,83 4,13

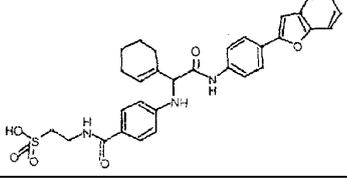
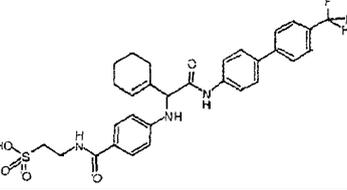
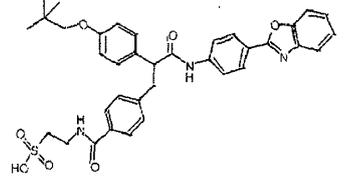
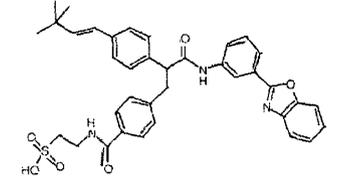
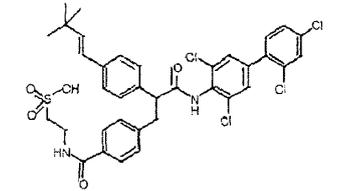
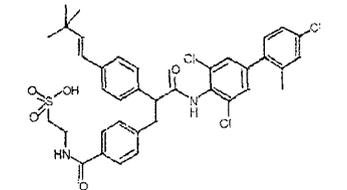
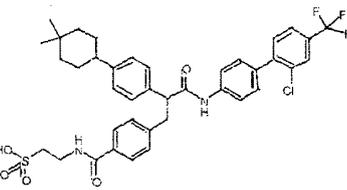
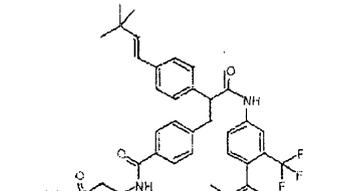
1.424 *		613,6 (+)	$C_{36}H_{39}N_2O_5SNa + 2,5 H_2O$ 63,61 6,52 4,12 63,47 6,46 4,04
1.425 *		611,1 (+)	$C_{24}H_{21}N_2O_5Br_2SNa + 4,1 H_2O$ 40,82 4,17 3,97 40,48 3,78 3,82
1.426		688,9 (+)	$C_{36}H_{34}N_2O_5F_3SNa + 2,5 H_2O + 0,3 Na_2CO_3$ 57,10 5,15 3,67 56,85 4,85 3,84
1.427		809,4 (+)	$C_{38}H_{27}N_2O_5F_6Cl_2SNa + 2,9 H_2O$ 51,64 3,74 3,17 51,33 3,66 3,17
1.428		810,4 (+)	$C_{38}H_{27}N_2O_5F_6Cl_2SNa + 2,5 H_2O$ 52,06 3,68 3,20 51,71 3,54 3,20
1.429		743,6 (+)	$C_{36}H_{28}N_2O_5Cl_4S + 0,5 H_2O$ 57,54 3,89 3,73 57,63 3,99 3,71
1.430		699,4 (+)	$C_{36}H_{27}N_2O_5F_4SNa + 3,5 H_2O$ 56,77 4,50 3,68 56,60 4,18 3,63
1.431 *		687,6 (+)	$C_{38}H_{39}N_4O_5SNa + 3H_2O + 1 MEOH$ 60,32 6,47 7,16 60,64 6,16 6,77
1.432 *		693,4 (+)	$C_{34}H_{42}N_2O_8SPNa + 2H_2O$ 56,04 6,36 3,84 55,86 6,40 3,96

1.433		655,10 (+)	$C_{37}H_{37}N_2O_7SNa + 5,5 H_2O$ 57,28 6,24 3,61 57,26 5,97 3,78
1.434 *		690,1 (+)	$C_{40}H_{51}N_2O_6SNa + (1,5)H_2O + (0,3)C_9H_{20}N_3O$ 64,61 7,62 5,12 64,94 7,96 5,28
1.435 *		707,6 (+)	$C_{37}H_{35}N_2O_6Cl_2SNa + (4,0)H_2O + (0,5)C_9H_{20}N_3O$ 55,70 5,97 5,48 55,48 6,11 5,79
1.436 *		689,9 (+)	$C_{40}H_{51}N_2O_6SNa + (1,5)H_2O + (0,35)C_9H_{20}N_3O$ 64,53 7,66 5,32 64,24 7,65 5,38
1.437 *		697,4 (+)	$C_{36}H_{35}Cl_2N_2O_6SNa + 3,5 H_2O$ 55,46 5,30 3,59 55,41 4,95 3,54
1.438		713,6 (+)	$C_{37}H_{35}N_2O_5F_3ClSNa + 3,6 H_2O$ 55,55 5,32 3,50 55,17 5,29 3,72
1.439		681,6 (+)	$C_{38}H_{29}N_2O_6F_2SNa + 2,7 H_2O$ 60,75 4,61 3,73 60,44 4,21 3,56
1.440		733,1 (+)	$C_{41}H_{38}N_3O_8SNa + 2,5 H_2O$ 61,49 5,41 5,25 61,26 5,55 5,37

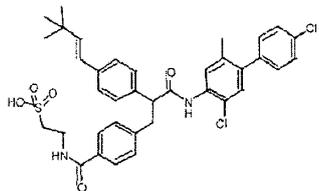
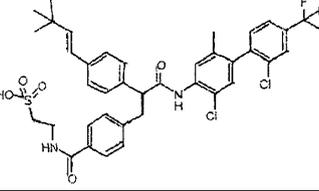
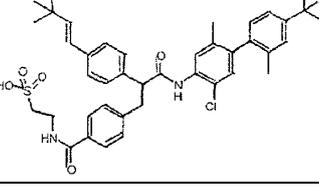
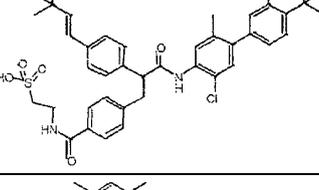
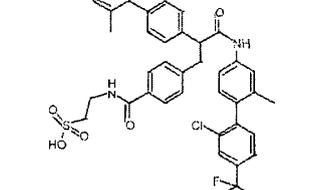
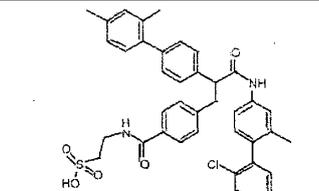
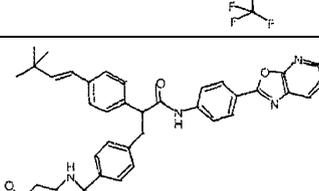
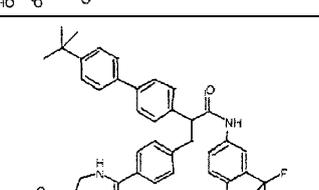
1.441		745,6 (+)	$C_{39}H_{33}N_2O_8S_2Na + 2,5 H_2O$ 59,31 4,88 3,93 59,12 4,68 3,55
1.442		657,6 (+)	$C_{35}H_{29}N_4O_6SNa + 3,5 H_2O$ 58,41 5,04 7,78 58,18 4,86 7,73
1.443		702,6 (+)	$C_{37}H_{29}N_3O_6ClSNa + 5,8 H_2O$ 55,09 5,07 5,21 54,72 4,67 5,34
1.444		668,4 (+)	$C_{37}H_{30}N_3O_6SNa + 4,2 H_2O$ 59,78 5,21 5,65 59,50 4,87 5,86
1.445		665,4 (+)	$C_{37}H_{32}N_2O_6S_2 + 0,5 H_2O$ 65,95 4,94 4,16 65,73 4,83 4,20
1.446		673,4 (+)	$C_{36}H_{29}N_2O_6S_2Na + 3,5 H_2O$ 58,76 4,93 3,81 58,92 4,56 4,00
1.447		673,1 (+)	$C_{36}H_{29}N_2O_6S_2Na + 3,5 H_2O$ 58,76 4,93 3,81 58,39 4,68 3,96
1.448		657,4 (+)	$C_{36}H_{29}N_2O_7SNa + 3 H_2O$ 60,84 4,96 3,94 60,51 4,58 4,12
1.449		597,4 (+)	$C_{30}H_{26}Cl_2N_2O_5S + 3,8 H_2O + 0,4 TFA$ 51,99 4,80 3,94 51,67 4,50 4,44

1.450		665,6 (+)	$C_{38}H_{39}N_3O_6S + H_2O + 0,7 TFA$ 61,97 5,50 5,50 62,00 5,20 5,34
1.451		769,9 (+)	$C_{41}H_{44}ClF_3N_2O_5S + 2 H_2O + TFA$ 56,18 5,37 3,05 55,86 5,48 3,21
1.452		715,6 (+)	$C_{37}H_{35}F_5N_2O_5S + 1,2 H_2O + 0,2 TFA$ 59,17 4,99 3,69 59,04 5,26 3,30
1.453		696,6 (+)	$C_{37}H_{36}F_4N_2O_5S + 0,5 H_2O + 0,1 TFA$ 62,30 5,21 3,91 62,24 5,25 2,65
1.454		653,6 (+)	$C_{38}H_{40}N_2O_6S + 2 H_2O + 0,2 TFA$ 64,81 6,21 3,94 64,51 5,99 3,82
1.455		713,6 (+)	$C_{37}H_{36}ClF_3N_2O_5S + 0,8 H_2O + 0,1 TFA$ 60,46 5,14 3,79 60,75 6,39 4,68
1.456 *		701,6 (+)	$C_{42}H_{40}N_2O_6 + H_2O + 0,4 TFA$ 67,24 5,59 3,66 67,13 5,89 3,39
1.457		719,6 (+)	$C_{39}H_{37}F_3N_2O_6S + H_2O + 0,2 TFA$ 62,30 5,19 3,90 62,54 5,16 3,71
1.458 *		733,6 (+)	$C_{34}H_{33}BrCl_2N_2O_5S + H_2O + 0,5 TFA$ 52,06 4,43 3,47 51,86 4,21 3,25

1.459 *		705,6 (+)	$C_{36}H_{35}BrN_2O_6S + 3 H_2O + 0,3 TFA$ 55,51 5,26 3,54 55,12 5,03 3,77
1.460		693,6 (-)	$C_{37}H_{35}F_3N_2O_6S + 3 H_2O + 0,1 TFA + 0,1 DMF$ 58,84 5,50 3,84 58,93 5,55 4,24
1.461		661,6 (+)	$C_{36}H_{34}F_2N_2O_6S + 1,4 H_2O + 0,1 TFA$ 62,35 5,33 4,02 62,55 5,64 3,67
1.462		659,6 (+)	$C_{36}H_{35}ClN_2O_6S + 2 H_2O + 0,2 TFA$ 60,89 5,50 3,90 60,59 5,25 4,27
1.463		709,6 (+)	$C_{37}H_{35}F_3N_2O_7S + 0,5 TFA$ 59,60 4,67 3,66 59,29 4,58 3,51
1.464		653,6 (+)	$C_{37}H_{36}N_2O_7S + 2 H_2O + 0,1 TFA$ 63,81 5,57 4,00 63,69 5,48 3,91
1.465		655,6 (+)	$C_{37}H_{38}N_2O_7S + 3 H_2O + 0,4 TFA$ 60,18 5,93 3,71 59,98 5,78 3,55
1.466		650,9 (+)	$C_{37}H_{35}N_3O_6S + 3,4 H_2O$ 63,14 5,87 5,97 62,13 5,99 6,91
1.467		653,1 (+)	$C_{37}H_{37}N_3O_6S + 2,5 H_2O$ 63,78 6,08 6,03 64,09 6,48 7,31

1.468 *		574,5 (+)	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₆ S + 0,5 TFA 60,94 5,03 6,66 60,60 4,74 6,79
1.469 *		602,7 (+)	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₆ S + 0,5 TFA 60,94 5,03 6,66 60,60 4,74 6,79
1.470		656,6 (+)	C ₃₆ H ₃₇ N ₃ O ₇ S + (0,1) H ₂ O + (0,1) TFA C: 64,99 H: 5,62 N: 6,28 C: 64,99 H: 5,79 N: 6,50
1.471 *		652,9 (+)	C ₃₇ H ₃₇ N ₃ O ₆ S + (1,5) H ₂ O + (0,2) TFA C: 64,03 H: 5,78 N: 5,99 C: 64,09 H: 5,75 N: 5,87
1.472		747,6 (-)	C ₃₆ H ₃₃ N ₂ O ₅ Cl ₄ SNa + (1) H ₂ O C: 54,83 H: 4,47 N: 3,55 C: 54,68 H: 4,47 N: 3,52
1.473		727,4 (-)	C ₃₇ H ₃₆ N ₂ OCl ₃ SNa + (1 5) H ₂ O C: 57,18 H: 5,06 N: 3,60 C: 57,20 H: 4,90 N: 3,59
1.474		741 9 (+)	C ₃₉ H ₄₀ ClF ₃ N ₂ O ₅ S + (0,9) EtOH C: 62,61 H: 5,85 N: 3,58 C: 62,84 H: 5,46 N: 4,02
1.475		705,9 (-)	C ₃₉ H ₄₁ F ₃ N ₂ O ₅ S C: 66,27 H: 5,85 N: 3,96 No sometido a prueba

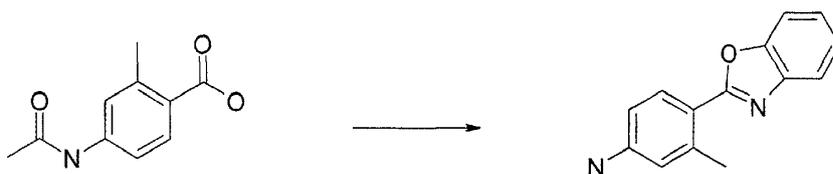
1.476		725,6 (-)	$C_{38}H_{38}ClF_3N_2O_5S$ C: 62,76 H: 5,27 N: 3,85 No sometido a prueba
1.477		705,9 (-)	$C_{38}H_{39}Cl_2N_2O_5SNa + (1,7) H_2O$ C: 60,03 H: 5,62 N: 3,68 C: 59,82 H: 5,40 N: 3,61
1.478		705,9 (-)	$C_{38}H_{39}Cl_2N_2O_5SNa + (0,5) H_2O + (0,2) NaHCO_3$ C: 60,73 H: 5,36 N: 3,71 C: 60,65 H: 4,88 N: 3,57
1.479		733,9 (-)	$C_{40}H_{43}Cl_2N_2O_5SNa + (1,5) H_2O + (0,2) NaHCO_3$ C: 60,24 H: 5,81 N: 3,49 C: 60,59 H: 5,47 N: 3,22
1.480 *		620,6 (+)	$C_{34}H_{41}N_3O_6S + (2,0) H_2O + (0,3) TFA$ C: 60,23 H: 6,62 N: 6,09 C: 60,04 H: 6,43 N: 5,96
1.481		765,6 (+)	$C_{37}H_{35}N_2O_6F_3Cl_2S + (1,5) H_2O + (0,1) TFA$ C: 55,71 H: 4,79 N: 3,49 C: 55,45 H: 4,87 N: 3,44
1.482 *		707,6 (-)	$C_{31}H_{33}ClIN_2O_5SNa + (1,7) H_2O$ C: 48,89 H: 4,82 N: 3,68 C: 48,70 H: 4,63 N: 3,50
1.483		685,9 (-)	$C_{39}H_{42}ClIN_2O_5SNa + (1,5) H_2O$ C: 63,62 H: 6,16 N: 3,80 C: 63,63 H: 6,01 N: 3,70

1.484		691,9 (-)	$C_{37}H_{37}Cl_2N_2O_5SNa + (1,6) H_2O$ C: 59,69 H: 5,44 N: 3,76 C: 59,57 H: 5,10 N: 3,66
1.485		759,9 (-)	$C_{38}H_{36}Cl_2F_3N_2O_5SNa + (2,3) H_2O$ C: 55,32 H: 4,96 N: 3,40 C: 55,67 H: 4,70 N: 3,30
1.486		739,9 (-)	$C_{39}H_{39}ClF_3N_2O_5SNa + (2,0) H_2O$ C: 58,61 H: 5,42 N: 3,50 C: 58,67 H: 5,27 N: 3,34
1.487		761,9 (+)	$C_{38}H_{36}Cl_2F_3N_2O_5SNa + (2,3) H_2O$ C: 55,32 H: 4,96 N: 3,40 C: 55,09 H: 4,70 N: 3,29
1.488		763,9 (+)	$C_{41}H_{37}ClF_3N_2O_5SNa + (2,2) H_2O$ C: 59,70 H: 5,06 N: 3,40 C: 59,67 H: 4,96 N: 3,24
1.489		750,6 (+)	$C_{40}H_{35}ClF_3N_2O_5SNa + (2,1) H_2O$ C: 59,38 H: 4,88 N: 3,46 C: 59,04 H: 4,52 N: 3,39
1.490 *		653,6 (+)	$C_{36}H_{36}N_4O_6S + (1,5) H_2O + (0,2) TFA$ C: 62,23 H: 5,63 N: 7,97 C: 62,26 H: 5,63 N: 7,67
1.491 *		733,6 (+)	$C_{35}H_{33}N_2O_5F_3BrSNa + (1,0) H_2O$ C: 54,48 H: 4,57 N: 3,63 C: 54,48 H: 4,28 N: 3,42

1.492		677,9 (-)	C ₃₇ H ₃₆ F ₃ N ₂ O ₅ SNa + (1,5) H ₂ O C: 61,06 H: 5,40 N: 3,85 C: 61,06 H: 5,31 N: 3,74
1.493		701,9 (-)	C ₄₃ H ₄₅ N ₂ O ₅ SNa + (2,8) H ₂ O C: 66,61 H: 6,58 N: 3,61 C: 66,54 H: 6,15 N: 3,60
1.494		735,9 (-)	C ₃₉ H ₃₇ N ₂ O ₅ F ₃ ClSNa + (0,8) H ₂ O C: 60,39 H: 5,02 N: 3,61 C: 60,38 H: 4,76 N: 3,59
1.495		671,6 (-)	C ₄₁ H ₄₁ N ₂ O ₅ Na + (1,0) H ₂ O + (0,2) NaHCO ₃ C: 65,35 H: 5,67 N: 3,66 C: 65,36 H: 5,49 N: 3,58
1.496		672,6 (-)	C ₃₇ H ₃₉ N ₃ O ₅ ClSNa + (2,8) H ₂ O + (0,3) NaCO ₃ C: 57,55 H: 5,77 N: 5,40 C: 57,49 H: 5,54 N: 5,28

Se generaron anilinas que contenían benzoxazol requeridas para la síntesis de compuestos tales como el del ejemplo 1.146 usando métodos conocidos tal como se muestra a continuación:

5

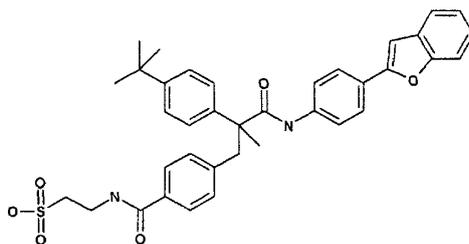


10

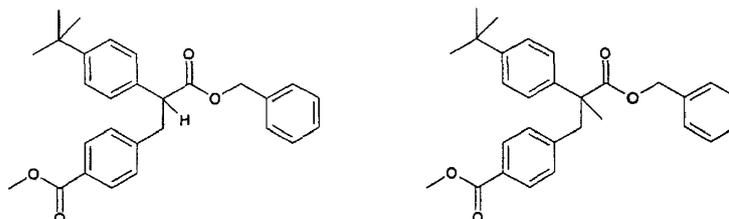
A una suspensión de ácido 4-acetilamino-2-metil-benzoico (2,0 g, 10,3 mmol) en PPA (~85 g) se le añadió aminofenol (1,2 g, 10,8 mmol). Se calentó la reacción hasta 200°C durante 2 h, entonces se extinguió cuidadosamente en carbonato de sodio acuoso (saturado al ~50%) a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo el producto bruto como un aceite naranja y se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto deseado, 4-benzoxazol-2-il-3-metil-fenilamina como un sólido incoloro, 290 mg (13%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,84-7,81 (m, 1 H), 7,64-7,62 (m, 2 H), 7,32-7,27 (m, 2H), 6,51 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 2,61 (s, 3H). CL-EM *m/z* = 225 [C₁₄H₁₂N₂O + H]⁺.

15

EJEMPLO 1.497 (no según la invención)



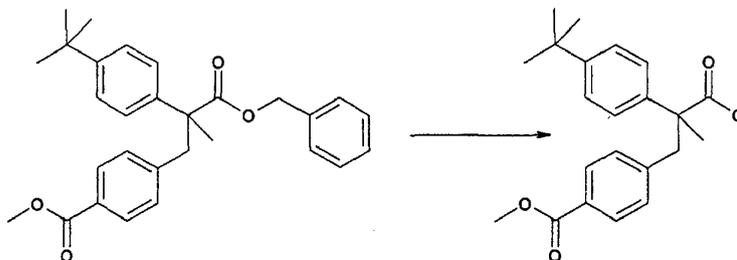
Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-[2-benciloxycarbonil-2-(4-terc-butil-fenil)-propil]-benzoico



5

Se enfrió una disolución de LiHMDS en tolueno (1,0 M, 1,6 ml), 1,6 mmol) en un baño de hielo seco-acetona (-78°C) y se diluyó con 3 ml de THF. Se añadió mediante cánula una disolución de éster metílico del ácido 4-[2-benciloxycarbonil-2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-benzoico (675 mg, preparado tal como se describe en Bioorg. Med. Chem Lett. 2004, 14, 2047 -2050) en 5 ml de THF. Se agitó la mezcla a la misma temperatura 30 min. Entonces se transfirió a un baño de acetona/hielo, donde se calentó hasta ~10°C a lo largo de un periodo de 1,5 h. Volvió a enfriarse la mezcla hasta -78°C y se añadió yodometano (0,11 ml) mediante jeringa. Entonces se agitó la mezcla durante un periodo de 2 h mientras se permitía que se calentase hasta temperatura ambiente (aproximadamente 2 h). Se vertió la mezcla sobre una mezcla de acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso helado. Se lavó la fase orgánica con agua y cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. Se trató el residuo obtenido tras la eliminación del disolvente con hexanos/acetato de etilo para provocar la formación de precipitado del compuesto del título (307 mg, 44%) H-RMN (500MHz, DMSO-d6, señales seleccionadas): 5,12 (2H, ABquartet), 3,82 (3H, s), 3,47 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,22 (1H, d, J = 13,2 Hz), 1,37 (3H, s), 1,28 (9H, s)

Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-[2-(4-terc-butil-fenil-2-carboxi-propil)-benzoico



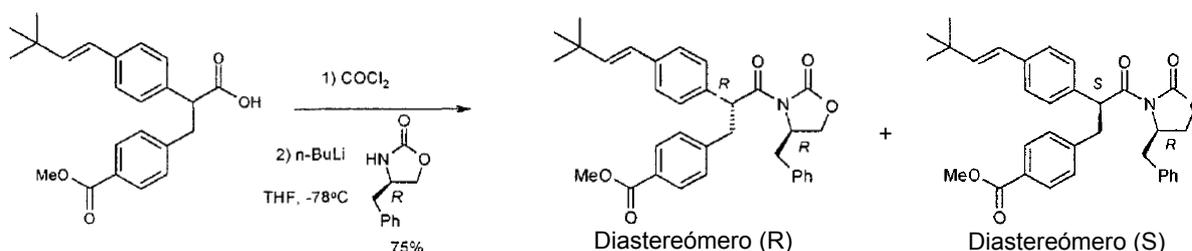
A una mezcla de éster metílico del ácido 4-[2-benciloxycarbonil-2-(4-terc-butil-fenil)-propil]-benzoico (307 mg), etanol (10 ml) y acetato de etilo (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,15 ml) y Pd al 10%/C (351 mg). Se agitó la mezcla heterogénea bajo una atmósfera de hidrógeno durante un periodo de 3 h. Se eliminaron los sólidos en este momento mediante filtración y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 0,5 M. Se lavó la fase orgánica (agua, cloruro de sodio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración proporcionó el ácido carboxílico como un polvo de color blanco. CL-EM: 355,6 (M+H)⁺.

Etapa 3: Ácido 2-[4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-(4-terc-butil-fenil)-propil]-benzoilamino]-etanosulfónico

Usando los métodos descritos en el ejemplo 1.001 con modificaciones apropiadas, se obtuvo el compuesto del título. CL-EM: 637,9 (M-H)⁻ Análisis elemental: Calculado para C₃₇H₃₈N₂O₆S + (2,0)H₂O: C: 65,86, H: 6,27, N: 4,15; Hallado: C: 65,92, H: 6,23, N: 3,98.

Se sintetizaron compuestos enriquecidos enantioméricamente de esta clase usando los métodos ilustrados a continuación: (no según la invención)

Éster metílico del ácido J4-[3-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil]-3-oxo-propil]-benzoico



Etapa 1

5 A una disolución de éster metílico del ácido 4-[2-carboxi-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil]-etil]-benzoico (1) (1,5 g, 4,0 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de oxalilo (1,03 g, 8,19 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se secó el residuo a vacío durante 3-4 h. Se usó el producto bruto en la siguiente etapa.

Etapa 2

10 A una disolución con agitación de *R*-(+)-4-bencil-oxazolidinona (2) (0,89 g, 4,9 mmol) en THF (30 ml) a -78°C se le añadió *n*-BuLi (4,9 ml, 4,9 mmol, disolución 1,0 M en hexano). Se agitó la mezcla de reacción durante 45 min, a -78°C , entonces se añadió gota a gota cloruro de ácido (1,6 g, 4,16 mmoles), se agitó durante 2 h a -78°C , entonces se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora (monitorizado mediante CCF). Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de NH_4Cl saturada (50 ml) y se agitó durante 10 min. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (2x150 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MSO_4 y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 -hexanos (40%) para separar los diastereómeros (R) y (S) de éster metílico del ácido 4-{3-(4-(*R*)-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil]-3-oxo-propil}-benzoico (3) y (4) como una mezcla (0,82 g, y 0,8 g, 75%):

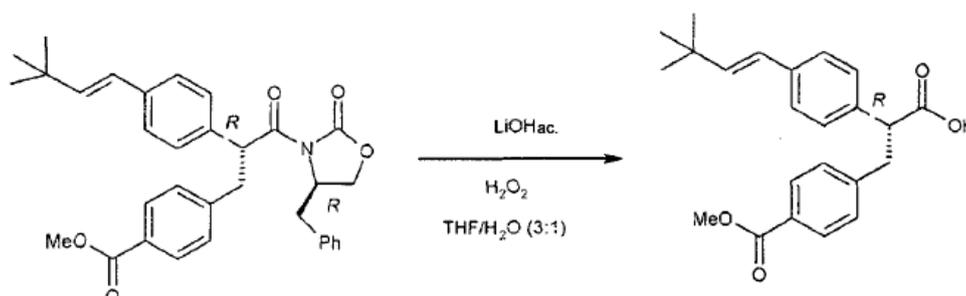
Diastereómero (R)

25 ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,35 - 7,00 (m, 9 H), 7,0 - 6,96 (m, 2H), 6,24 (s, 2H), 5,42 (dd, $J = 6,3, 9,0$ Hz, 1H), 4,56 - 4,51 (m, 1H), 4,04- 3,99 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,54 (dd, $J = 9,3, 13,5$ Hz, 1 H), 3,13 - 3,10 (m, 2 H), 2,59 (dd, $J = 6,3, 9,0$ Hz, 1 H), 1,11 (s, 9 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo/hexanos (4:1); $R_f = 0,55$.

Diastereómero (S)

30 ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,36 - 7,16 (m, 9 H), 6,95 - 6,92 (m, 2H), 6,27 (s, 2 H), 5,35 (dd, $J = 7,2, 9,0$ Hz, 1 H), 4,66 - 4,60 (m, 1 H), 4,09 - 3,98 (m, 2 H), 3,88 (s, 3H), 3,49 (dd, $J = 9,3, 13,5$ Hz, 1H), 3,13 - 3,02 (m, 2 H), 2,52 (dd, $J = 6,3, 9,0$ Hz, 1 H), 1,12 (s, 9 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo/hexanos (4:1); $R_f = 0,4$.

35



Éster metílico del ácido (R)-4-[2-carboxi-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil]-etil]-benzoico

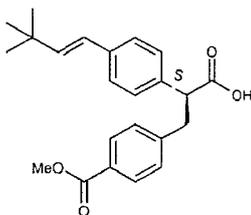
40 A una disolución con agitación del diastereómero (R) de éster metílico del ácido 4-{3-(4-(*R*)-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil]-3-oxo-propil}-benzoico (0,43 g, 0,81 mmol) en THF/ H_2O (20 ml) (3:1) a temperatura ambiente se le añadieron H_2O_2 (2,2 ml, 8,1 mmol al 35% en H_2O) seguido por LiOH (40 mg, 1,63 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h, a temperatura ambiente, se extinguió con (RCl 0,1 N). Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido correspondiente. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre

45

gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH al 2%-15% para proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 100%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 4 H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,24 (dd, J = 4,5, 13,4 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,43 (dd, J = 7,2, 12,9 Hz, 1 H), 2,95 (dd, J = 7,2, 12,9 Hz, 1 H), 1,05 (s, 9 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplate, 250 micrómetros; fase móvil = CH₂Cl₂/MeOH (10%); R_f = 0,35. Condiciones de HPLC quiral: columna quiral Kromasil 100-5-TBB 250x4,6 cm, (del 5% de hexano/2-propanol al 30%), 35 min, velocidad de flujo 1 ml/min, RT = 12,41 min (exceso enantiomérico = >96% de enantiómero individual).

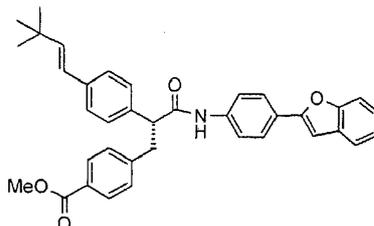
Éster metílico del ácido (S)-4-[2-carboxi-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil]-etil]-benzoico

Se siguió el procedimiento descrito para la síntesis del isómero (R) con las modificaciones apropiadas.



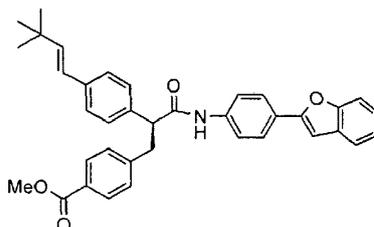
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 4 H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,24 (dd, J = 4,5, 13,4 Hz, 2 H), 3,90 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,43 (dd, J = 7,2, 12,9 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 7,2, 12,9 Hz, 1 H), 1,05 (s, 9 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplate, 250 micrómetros; fase móvil = CH₂Cl₂/MeOH (10%); R_f = 0,35. Condiciones de HPLC quiral: columna quiral Kromasil 100-5-TBB 250x4,6 cm, (del 5% de hexano/2-propanol al 30%), 35 min, velocidad de flujo 1 ml/min, RT = 14,03 min (exceso enantiomérico = >96% de enantiómero individual).

Éster metílico del ácido (R)-4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil-etil]-benzoico



A una suspensión con agitación de éster metílico del ácido 4-[2-carboxi-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil]-etil]-benzoico (0,56 g, 1,10 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,38 g, 3,06 mmol) a ta. Se agitó la mezcla de reacción durante 14 h, se concentró a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica con CH₂Cl₂ (2x10 ml). Se trató el cloruro de ácido bruto (0,062 g, 1,61 mmol) con 4-benzofuranofenilamina (0,37 g, 1,93 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,83 g, 6,44 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 14 h a ta y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂-hexanos (30%-100%) para proporcionar éster metílico del ácido (R)-4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil-etil]-benzoico como un sólido parduzco (0,35 g, 48%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,71 - 7,66 (m, 2 H), 7,50 - 7,43 (m, 4 H), 7,28 - 6,94 (m, 8 H), 6,87 (s, 1 H), 6,20 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,71 - 3,59 (m, 2 H), 3,03 (dd, J = 7,2, 12,9 Hz, 1 H), 1,04 (s, 9 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplate, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo/hexanos (2:1); R_f = 0,55.

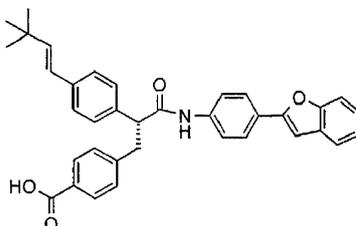
Éster metílico del ácido (S)-4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil-etil]-benzoico



Se siguió el procedimiento descrito para la síntesis del isómero (R) con modificaciones apropiadas. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,56 - 7,47 (m, 4 H), 7,34 - 7,11 (m, 8 H), 6,93 (s, 1 H), 6,27 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,77 - 3,65 (m, 2 H), 3,10 (dd, J = 7,5, 12,6 Hz, 1 H), 1,11 (s, 9 H); CL-EM m/z = 554

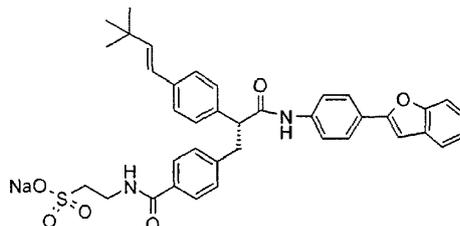
$[\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{NBrO}_4+\text{H}]^+$; condiciones de CCF: gel de sílice Uniplate, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo/hexanos (2:1); $R_f = 0,55$.

Ácido (R)-4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil-etil]-benzoico



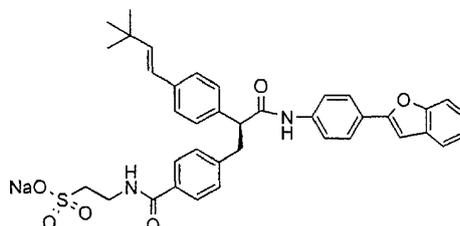
A una disolución con agitación de éster metílico del ácido (R)-4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil-etil]-benzoico (0,29 g, 0,52 mmol) en EtOH/THP/H₂O(4:2:1) (12 ml) a ta, se le añadió NaOH ac. al 40% (2,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida. Se llevó el producto bruto a pH = 2 con HCl 4 N y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró, se secó el compuesto resultante a vacío para proporcionar ácido 4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil-etil]-benzoico como un sólido (0,27 g, 98%): ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 10,23 (s, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 4 H), 7,55 - 7,66 (m, 4 H), 7,20 - 7,40 (m, 9 H), 6,10 (ta, 1 H), 4,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,45 (dd, *J* = 5,0, 9,0 Hz, 1 H), 3,03 (dd, *J* = 5,7, 12,9 Hz, 1 H), 2,20 - 2,40 (m, 2 H), 2,10 - 2,15 (m, 2 H), 1,65 - 1,75 (m, 2 H), 1,50 - 1,60 (m, 2 H); CL-EM *m/z* = 541 $[\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{NO}_3+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 1.498: Sal de sodio del ácido (R)-2-(4-{2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil]-etil}-benzoil-amino-etanosulfónico



A una mezcla de ácido (R)-4-[2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil-etil]-benzoico (0,14 g, 0,25 mmol), EDCI (95 mg, 0,5 mmol), HOBt (79 mg, 0,5 mmol), N,N-diisopropiletilamina (134 mg, 1,0 mmol) en DMF (7 ml), y se le añadió seguido por taurina (65 mg, 0,5 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 14 h y se monitorizó mediante CL-EM. Tras la finalización de la reacción se eliminó el disolvente a presión reducida. Se trató la mezcla resultante con un exceso de bicarbonato de sodio y se cargó en la parte superior de una columna de cromatografía C-18. Se eluyó la columna con H₂O/acetronitrilo al 0%-100%, se liofilizaron las fracciones que contenían producto para dar la sal de sodio del ácido 2-(4-{2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil]-etil}-benzoil-amino-etanosulfónico como un sólido blanco. (95 mg) ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 10,25 (s, 1 H), 8,40 (t, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,67 - 7,57 (m, 6 H), 7,34 (s, 1 H), 7,28 - 7,21 (m, 8 H), 6,28 (d, *J* = 9,9 Hz, 2 H), 4,0 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 3,48 - 3,42 (m, 3 H), 3,04 (dd, *J* = 4,2, 8,4 Hz, 1 H), 2,62 (t, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 1,09 (s, 9 H); CL-EM *m/z* = 651 $[\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}+\text{H}]^+$; condiciones de HPLC: Waters Atlantis C-18 OBD 4,6x150 mm; fase móvil = ACN/(H₂O: 0,1 TFA) velocidad de flujo = 1,0 ml/min; detección = UV a 254 y 220 nm tiempo de retención en min: 24,03; anal. calc.: (MF: C₃₈H₃₇N₂O₆SNa+2,5H₂O) Calc.: C:63,58, H:5,90, N:3,90 Hallado: C: 63,49, H:5,90, N:3,71. Condiciones de HPLC quiral: Regis-WHeIH-OI-786615 T=30°C; fase móvil = 100% de ACN/(el 5% de fosfato pH =7,0, ACN) velocidad de flujo = 1,0 ml/min; detección = 320 nm. Tiempo de retención en min: 26,34 min (exceso enantiomérico = 75,8%).

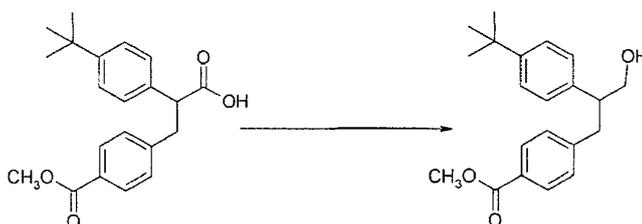
EJEMPLO 1.499: Sal de sodio del ácido (S)-2-(4-{2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-2-[4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil]-etil}-benzoil-amino-etanosulfónico (13)



Se siguió el procedimiento descrito para la síntesis del isómero (R) con modificaciones apropiadas. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 10,25 (s, 1 H), 8,39 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,67 - 7,57 (m, 6 H), 7,34 (s, 1 H), 7,28 - 7,21 (m, 8 H), 6,28 (dd, $J = 16,5, 25,5$ Hz, 2 H), 4,0 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 3,47 - 3,41 (m, 3 H), 3,04 (dd, $J = 4,2, 6,5$ Hz, 1 H), 2,62 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 1,07 (s, 9 H); CL-EM $m/z = 651$ [$\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}+\text{H}^+$] $^+$; condiciones de HPLC: Waters Atlantis C-18 OBD 4,6x150 mm; fase móvil = ACN/(H_2O :0,1 TFA) velocidad de flujo = 1,0 ml/min; detección = UV a 254 y 220 nm tiempo de retención en min: 23,55; anal. calc.: (MF: $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}+3,7\text{H}_2\text{O}$) Calc.: C:61,73, H:6,05, N:3,79 Hallado: C: 61,52, H:5,74, N:3,74. Condiciones de HPLC quiral: Regis-WHelH-01-786615 T=30°C; fase móvil = el 100% de ACN/(el 5% de fosfato pH =7,0, ACN) velocidad de flujo = 1,0 ml/min; detección = 320 nm. Tiempo de retención en min: 20,29 min (exceso enantiomérico = 66,4%).

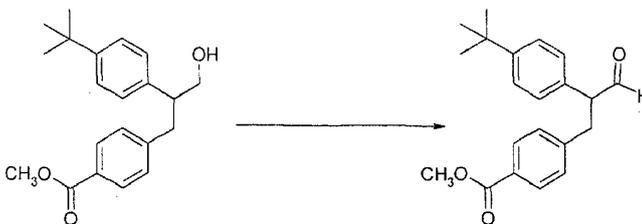
EJEMPLO 2.001: Ácido 2-{4-[2-[5-(4-bromo-fenil)-isoxazol-3-il]-2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-benzoilamino}-etanosulfónico (no según la invención)

15 **Etapa A:**



Se enfrió una disolución de 10 g (30 mmol) del ácido carboxílico en THF hasta 0°C y se trató con 60 ml de una disolución 1 M de borano en THF (60 mmol). Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadieron 8 ml de una mezcla 1:1 de acético ácido y agua y se concentró a presión reducida. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se lavó la fase orgánica (agua, cloruro de sodio saturado) y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración a presión reducida dejó 9,73 g del alcohol como un aceite amarillo. H-RMN (300MHz, CDCl_3): 7,90 (2H, m), 7,33 (2H, m), 7,18 - 7,11 (4H, m), 3,89 (3H, s), 3,77 (2H, m), 3,09 (2H, m), 2,95 (1H, m), 1,31 (9H, s).

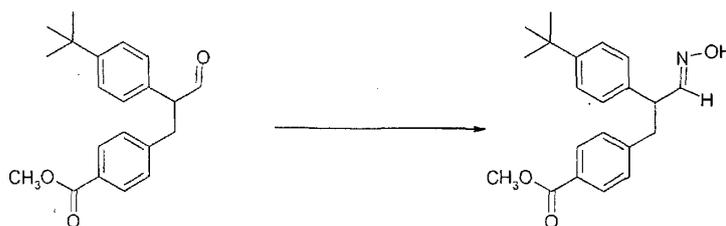
25 **Etapa B:**



A una disolución del alcohol (9,73 g, 30 mmol) en diclorometano se le añadió clorocromato de piridinio (4,8 g, 150 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 16 h. Se añadió PCC adicional (2,0 equivalentes) y se agitó durante 1 h adicional, seguido por la adición de 3,0 equivalentes más de PCC y agitación durante 3 horas más. Se filtró la mezcla a través de un tapón de sílice y se concentró la disolución y se sometió a cromatografía sobre sílice, usando un gradiente de acetato de etilo-hexanos. Se obtuvieron 7,9 g del aldehído como un aceite amarillo. H-RMN (300 MHz, CDCl_3): 9,72 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,89 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,06 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 3,91 (3H, s), 3,90 (1H, m), 3,54 (1H, m), 3,03 (1H, m), 1,34 (9H, s)

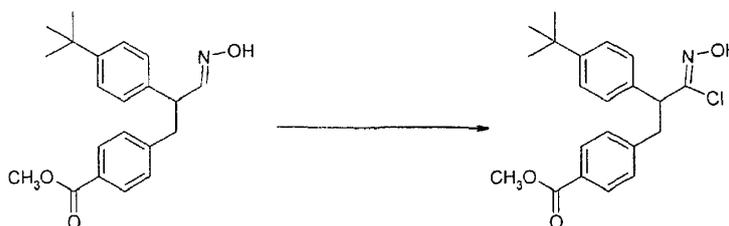
Condiciones de oxidación alternativas: A una disolución del alcohol (9,730 g) en diclorometano (100 ml) a 0°C se le añadió lentamente una disolución al 15% p/p de peryodinano de Dess-Martin (20,43 g) en diclorometano. Se calentó la reacción hasta 23°C y se agitó a la misma temperatura durante un periodo de 3 h, cuando se extinguió mediante la adición de bicarbonato de sodio saturado. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente y cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexanos produjeron 9,7 g del aldehído.

40 **Etapa C:**



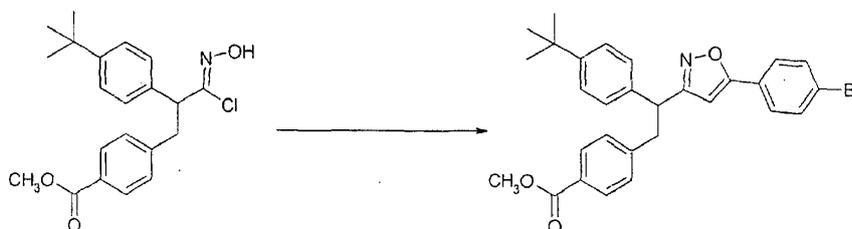
Se agitó una mezcla de 7,9 g (24,4 mmol) del aldehído, 4 g (48,8 mmol) de acetato de sodio y 1,7 g (24,4 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en THF a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron 0,17 g adicionales de clorhidrato de hidroxilamina y tras tres horas adicionales se concentró la mezcla y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica (agua, cloruro de sodio saturado) y se secó (sulfato de magnesio). Se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo y hexanos para proporcionar una mezcla de isómeros geométricos de la oxima (5,19 g). CL-EM (C₂₁H₂₅NO₃+H): 340.

10 Etapa D:



Se trató una disolución de 3,53 g (10,4 mmol) de la oxima de partida en DMF con 1,39 g de N-clorosuccinimida (10,4 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó la DMF a presión reducida y se repartió el residuo entre éter y agua. Se lavó la fase orgánica (agua, cloruro de sodio saturado) y se secó (sulfato de magnesio). Se obtuvieron 3,5 g del producto como un aceite amarillo. CL-EM (C₂₁H₂₄ClNO₃+H): 374,1.

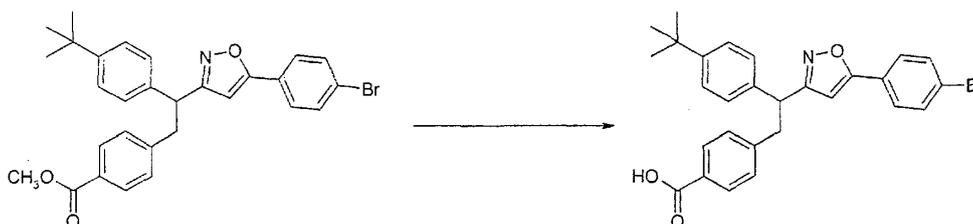
20 Etapa E:



A una mezcla de 1,0 g (5,5 mmol) de 4-bromofenilacetileno y 0,767 ml (5,5 mmol) de trietilamina en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota una disolución de 516 mg (1,4 mmol) de la clorooxima de partida. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se sometió a tratamiento final lavando con ácido clorhídrico acuoso y disolución semisaturada de cloruro de sodio. Se secó la disolución (sulfato de magnesio), se concentró a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía sobre sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexano. Se obtuvo una espuma de color amarillo claro (280 mg). CL-EM (C₂₉H₂₈BrNO₃+H): 520,2.

30

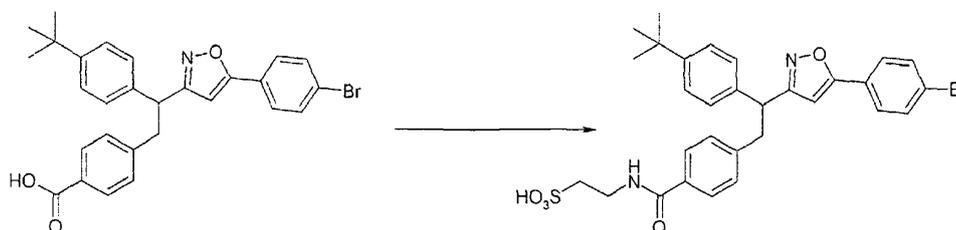
Etapa F:



35 Al éster metílico de partida 280 mg (0,54 mmol) en THF (6 ml), metanol (4 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de sodio (24 mg, 0,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron 24 mg adicionales (0,6 mmol) de hidróxido de sodio y se agitó durante 3 h adicionales a la misma temperatura. Se acidificó

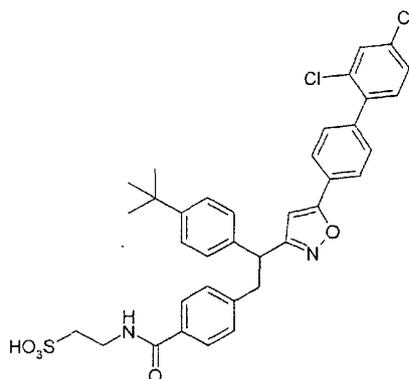
la mezcla con HCl acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la disolución con agua y cloruro de sodio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración dejó un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. CL-EM ($C_{28}H_{26}BrNO_3+H$): 505.

5 Etapa G:



10 Se agitó una mezcla del ácido carboxílico de partida (100 mg, 0,2 mmol), HOBT-H₂O (33 mg, 0,22 mmol), EDCI (42 mg, 0,22 mmol), taurina (38 mg, 0,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (49 mg, 0,32 mmol) en DMF (5 ml) a 23°C durante un periodo de 16 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y HCl acuoso 4 M. Se lavó la fase orgánica (agua, NaCl sat.) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se repitió la reacción en la misma escala y se combinaron los dos lotes y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa (C18) usando un gradiente de acetonitrilo:agua (del 20% al 80% en acetonitrilo). La evaporación de las fracciones que contenían producto proporcionó 20 mg de un sólido blanco. H-RMN (300MHz, CD₃OD): 7,71 - 7,61 (6H, m), 7,35 - 7,22 (6H, m), 6,76 (1H, s), 4,33 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,8 (2H, m), 3,54 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,06 (1H, m), 1,28 (9H, s).

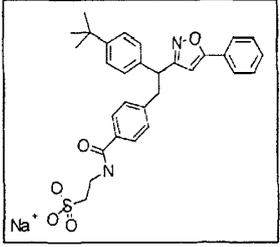
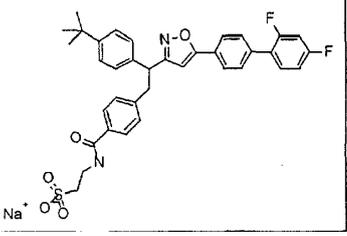
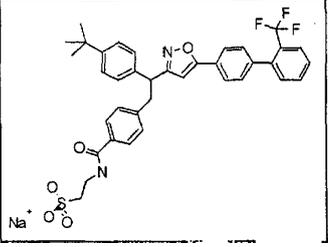
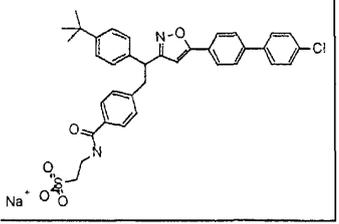
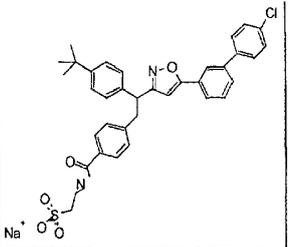
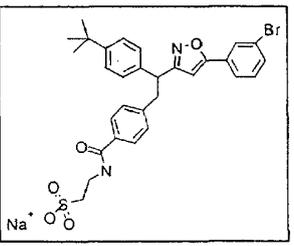
20 EJEMPLO 2.002: Ácido 2-(4-{2-(4-terc-butil-fenil)-2-[5-(2',4'-diclorobifenil-4-il)-isoxazol-3-il]-etil}-benzoilamino)-etanosulfónico (no según la invención)



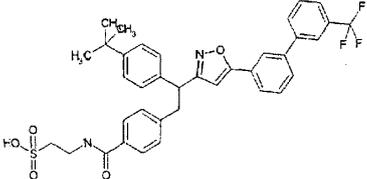
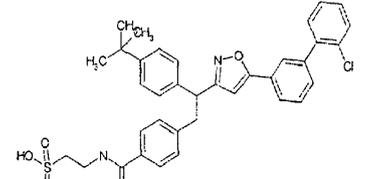
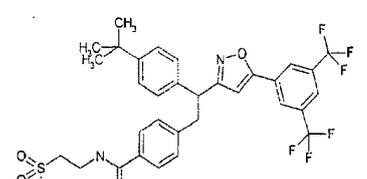
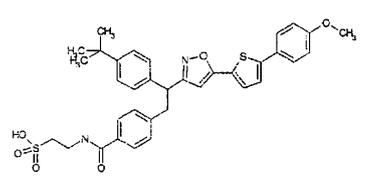
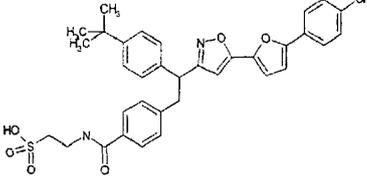
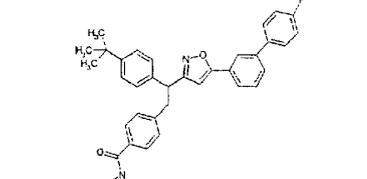
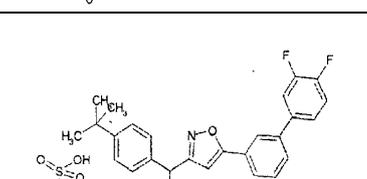
25 Se trató el bromuro de partida (etapa G, 50 mg, 0,08 mmol) en DME (2 ml), etanol (1 ml) y agua (0,5 ml) con ácido 2,4-diclorofenilborónico (46 mg, 0,24 mmol), dicloruro de bistrí(o-tolilfosfina)paladio (6 mg, 0,008 mmol) y carbonato de sodio (42 mg, 0,4 mmol) y se selló el recipiente y se irradió en un reactor de microondas a 125°C durante un periodo de 6 min. Se retiró el paladio precipitado mediante filtración. Se cargó el residuo en la parte superior de una columna de sílice de fase inversa (C18) y se eluyó con un gradiente de acetonitrilo-agua (del 20% al 80% en acetonitrilo). Se obtuvo la sal de sodio del producto como un sólido blanco. CL-EM para $C_{36}H_{33}Cl_2N_2O_5S^{-}$: 675,6; 677,6. H-RMN (300 Mz, CD₃OD): 7,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, s), 7,58 (2H, d, J = 11,1 Hz), 7,53 - 7,26 (8H, m), 6,81 (1H, s), 4,46 (1H, t, J = 7,9 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,6 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,07 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,30 (9H, s).

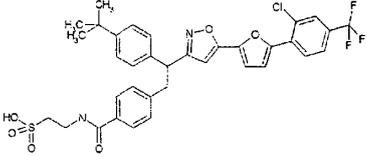
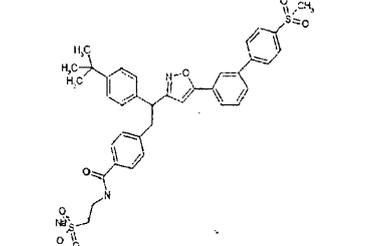
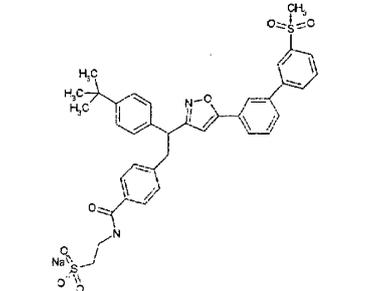
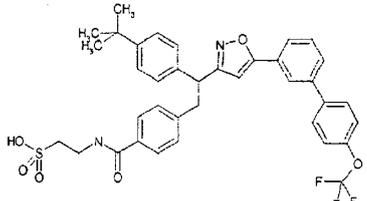
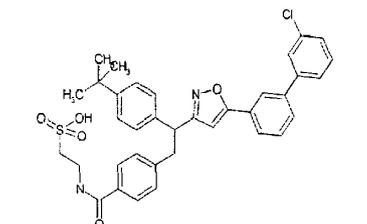
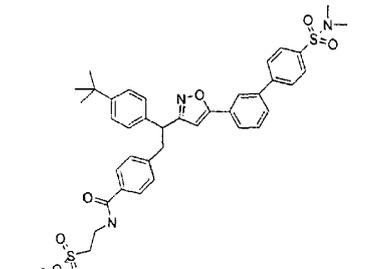
35 Se prepararon los siguientes compuestos mediante los métodos ilustrados a continuación, con modificaciones que resultarán evidentes para los expertos en la técnica (estos ejemplos no son según la invención):

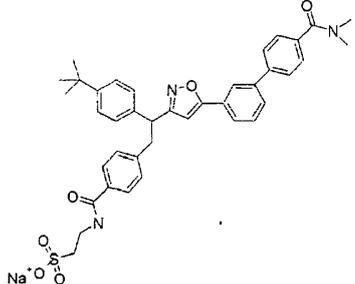
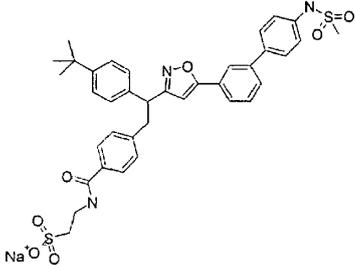
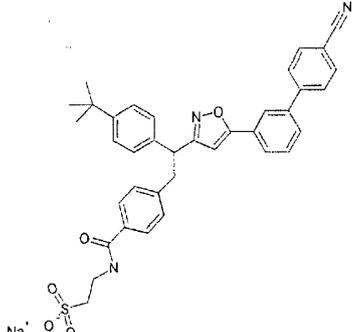
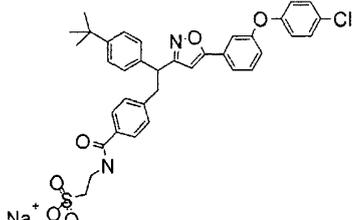
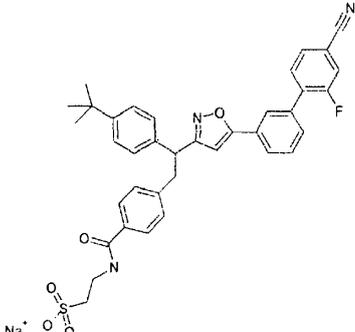
Ejemplo	Estructura	Espectro de masas (modo)	Fórmula CHN (calc.) CHN (hallado)

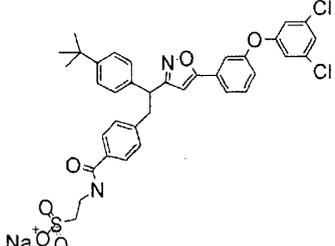
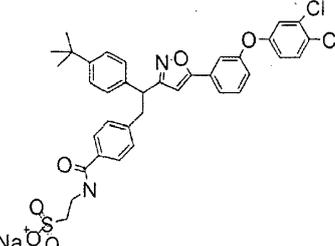
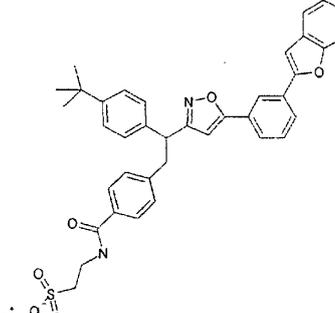
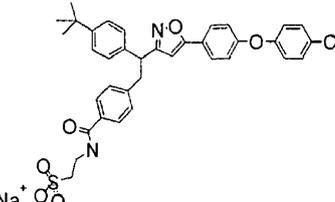
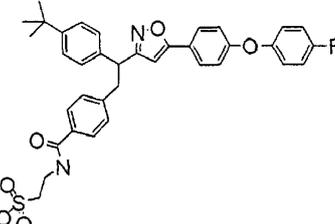
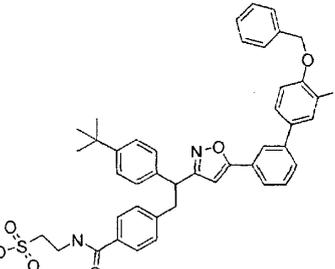
<p>2.003</p>		<p>531,4 (-)</p>	<p>$C_{30}H_{31}N_2O_5SNa + 2H_2O$ 61,00 5,97 4,74 60,66 5,86 4,58</p>
<p>2.005</p>		<p>643,6 (-)</p>	<p>$C_{36}H_{33}N_2O_5F_2SNa + 2,2H_2O$ 61,22 5,34 3,97 60,91 4,93 4,21</p>
<p>2.007</p>		<p>675,6 (-)</p>	<p>$C_{37}H_{34}N_2O_5F_3SNa + 1,1H_2O$ 61,85 5,08 3,90 61,50 5,16 3,87</p>
<p>2008</p>		<p>641,4, 643 6 (-)</p>	<p>$C_{36}H_{34}N_2O_5ClSNa + 0,2NaOH + 1,4 H_2O$ 61,91 5,34 4,01 61,56 4,97 4,09</p>
<p>2.009</p>		<p>641 4, 643 6 (-)</p>	<p>$C_{36}H_{34}N_2O_5ClSNa + 1,5H_2O$ 62,47 5,39 4,05 62,29 5,25 4,09</p>
<p>2.010</p>		<p>609,6 (-)</p>	<p>$C_{30}H_{30}N_2O_5BrSNa + 1,2 H_2O$ 55,00 4,98 4,28 54,67 4,97 4,43</p>

ES 2 494 294 T3

2.017		675,0 (-)	$C_{37}H_{35}F_3N_2O_5S + 1,5 H_2O + 0,25CF_3CO_2H$ C: 61,51 H: 5,26 N: 3,83 C: 61,66 H: 5,55 N: 3,78
2.018			$C_{36}H_{35}ClN_2O_5S + 2 H_2O + 0,1 TFA$ C: 62,96 H: 5,71 N: 4,06 C: 63,03 H: 5,91 N: 3,87
2.019		668,66	$C_{32}H_{30}F_6N_2O_5S$ 55,83 4,80 4,39 56,21 5,17 4,22
2.020		644,81	$C_{35}H_{32}ClF_3N_2O_6S_2 + 2 H_2O + 0,5 CF_3CO_2H$ 54,44 4,63 3,53 54,30 4,96 3,56
2.021		590,30 (+)	$C_{34}H_{33}ClN_2O_6S + 2H_2O$ C: 61,02; H: 5,57; N: 4,19 C: 60,74; H: 5,67; N: 4,14
2.022		625,6 (-)	$C_{36}H_{34}N_2O_5FSNa + 1,2 H_2O$ C: 64,50; H: 5,47; N: 4,18 C: 64,12; H: 5,10; N: 4,12
2.023		643,2 (-)	$C_{36}H_{34}F_2N_2O_5S + 2,2H_2O$ C:63,18; H: 5,66; N: 4,09 C: 62,95; H: 5,73; N: 4,21

2.024		701,16	$C_{35}H_{32}ClF_3N_2O_6S_2 + 2 H_2O + 0,5 CF_3CO_2H$ 54,44 4,63 3,53 54,30 4,96 3,56
2.025		685,6(-)	$C_{37}H_{37}N_2O_7S_2Na + 1,8H_2O$ C: 59,95; H: 5,52; N: 3,78 C: 60,06; H: 5,55; N: 3,97
2.026		685,6 (-)	$C_{37}H_{37}N_2O_7S_2Na + 1,9H_2O$ C: 59,81; H: 5,53; N: 3,77 C: 59,57; H: 5,13; N: 3,43
2.027		692,76	$C_{37}H_{35}F_3N_2O_6S + CF_3CO_2H + 0,5 H_2O$ C: 57,42; H: 4,57; N: 3,43 C: 57,13; H: 4,73; N: 3,55
2.028		643,2 (-)	$C_{36}H_{34}F_2N_2O_5S + 2,2H_2O$ C: 63,18; H: 5,66; N: 4,09 C: 62,95; H: 5,73; N: 4,21
2.029		71,4,6 (-)	$C_{38}H_{40}N_3O_7S_2Na + 1,2H_2O$ 60,10 5,63 5,53 59,96 5,53 5,50

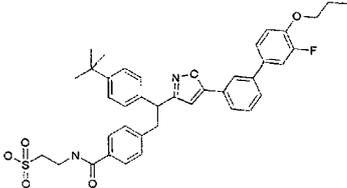
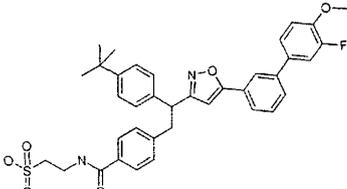
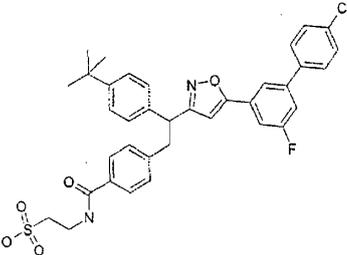
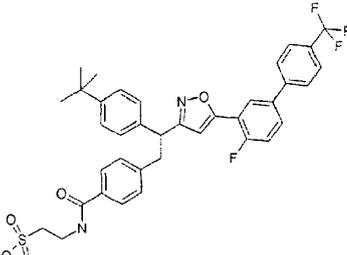
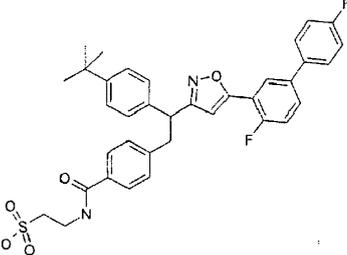
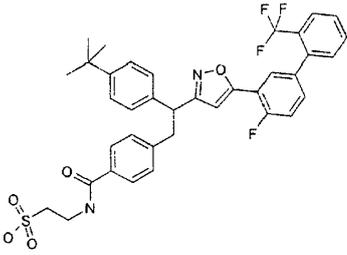
<p>2.030</p>		<p>768,6 (-)</p>	<p>$C_{39}H_{40}N_3O_6SNa + 1H_2O$ 65,07 5,88 5,84 64,71 5,99 5,72</p>
<p>2.031</p>		<p>700,4 (-)</p>	<p>$C_{37}H_{38}N_3O_7SNa + 2H_2O$ 58,48 5,57 5,53 58,24 5,67 5,69</p>
<p>2.032</p>		<p>632,6 (-)</p>	<p>$C_{37}H_{34}N_3O_5SNa + 0,8H_2O$ 66,31 5,35 6,27 66,26 5,36 5,96</p>
<p>2.033</p>		<p>650,6 (-)</p>	<p>$C_{36}H_{34}N_2O_6SClNa + 2,5H_2O + 0,2 CH_3CN$ 59,53 5,43 4,20 59,32 5,51 4,59</p>
<p>2.034</p>		<p>650,6 (-)</p>	<p>$C_{37}H_{33}N_3O_5FSNa + 1H_2O$ 64,24 5,10 6,07 64,08 5,15 5,96</p>

2.035		691,6 (-)	$C_{36}H_{33}N_2O_6Cl_2SNa + 1,5H_2O$ 58,22 4,89 3,77 58,55 4,67 3,42
2.036		691,6 (-)	$C_{36}H_{33}N_2O_6Cl_2SNa + 1H_2O$ 58,94 4,81 3,82 59,13 4,61 3,45
2.037		647,4 (-)	$C_{38}H_{35}N_2O_6SNa + H_2O$ 66,27 5,41 4,07 65,95 5,41 4,02
2.038		657,2 (-)	$C_{36}H_{34}N_2O_6ClSNa + 3H_2O + 0,1 CH_3CN$ 58,81 5,49 3,98 59,04 5,22 4,33
2.039		643,2 (-)	$C_{36}H_{35}N_2O_6FS + 2,5 H_2O$ 62,87 5,86 4,07 62,70 5,73 4,02
2.040		733 (+)	$C_{43}H_{41}N_2O_6FS + (0,9) H_2O + (0,2) CF_3CO_2H$ C:67,53 H:5,61 N: 3,63 C:67,57 H:5,83 N: 3,67

2.041		661,6 (+)	C ₃₆ H ₃₄ N ₂ O ₅ FCIS + (0,5) H ₂ O + (0,2) TFA C:63,09 H:5,12 N:4,04 C:63,09 H:5,23 N:3,79
2.042		617,4 (+)	C ₃₁ H ₃₁ N ₂ O ₆ F ₃ S + (1,5) H ₂ O +(0,6) TFA C:54,31 H:4,90 N:3,93 C:54,29 H:5,00 N:3,93
2.043		633,6 (+)	C ₃₁ H ₃₁ N ₂ O ₅ S ₂ + (1,0) H ₂ O C:57,22 H:5,11 N:4,30 C:57,22 H:5,45 N:4,04
2.044		649,6 (+)	C ₃₄ H ₃₃ N ₂ O ₅ ClS ₂ + (1,5) H ₂ O C:60,39 H:5,37 N:4,14 C:60,49 H:5,75 N:4,10
2.045		643,6 (+)	C ₃₆ H ₃₅ N ₂ O ₆ FS + (1,2) H ₂ O + (0,8) TFA C:59,77 H:5,10 N:3,71 C:59,69 H:5,38 N:3,58
2.046		745,6 (+)	C ₃₈ H ₃₄ N ₂ O ₅ F ₆ S + (1,2) TFA C:55,04 H:4,02 N:3,18 C:55,18 H:3,93 N:2,84
2.047		695,4 (+)	C ₃₇ H ₃₄ N ₂ O ₅ F ₄ S + (1,5) TFA C:55,49 H:4,13 N:3,24 C:55,28 H:3,97 N:2,89

2.048		661,6 (+)	$C_{36}H_{34}N_2O_5FCIS + (1,1) H_2O + (0,1) TFA$ C:62,79 H:5,28 N:4,05 C:62,78 H:5,59 N:4,20
2.049		715,9 (+)	$C_{43}H_{42}N_2O_6S + (2,2) H_2O + (0,1) TFA$ C:67,75 H:6,12 N:3,66 C:67,60 H:6,30 N:3,71
2.050		657,2 (+)	$C_{37}H_{37}N_2O_6FS + (1,8) H_2O + (0,1) TFA$ C:63,77 H:5,86 N:4,00 C:63,79 H:6,22 N:4,39
2.051		633,3 (+)	$C_{34}H_{33}N_2O_6CIS + (2,2) H_2O + (0,1) TFA$ C 60,04 H:5 52 N:4 09 C:60 01 H.5 86 N:4 23
2.052		655,6 (+)	$C_{33}H_{26}ClF_3N_2O_5S + (0,3) H_2O + (0,1) TFA$ C:59,35 H:4,01 N:4,17 C:59,40 H:3,68 N:3,98
2.053		581,6 (+)	$C_{32}H_{31}N_2O_5F_3 + (0,1) DMF + (0,5) H_2O$ C:64,99 H:5,52 N:4,93 C:65,36 H:5,99 N:4,88
2.054		618,4 (+)	$C_{28}H_{29}BrN_2O_5S_2 + H_2O + (0,6) TFA$ C: 49,82 H: 4,52 N: 3,98 Hallado C = 49,86 H = 4,59 N=4,03

2.055		639,6 (+)	$C_{37}H_{38}N_2O_6S + (3,0) H_2O$ C: 64,14 H: 6,40 N: 4,04 C: 64,12 H: 6,03 N: 4,06
2.056		625,6 (+)	$C_{36}H_{36}N_2O_6S + 5H_2O$ C: 60,19 H:6,51 N: 3,90 C: 60,02 H:6,15 N: 3,95
2.057		650,6 (+)	$C_{34}H_{33}ClN_2O_5S_2 + (0,6) TFA$ C: 57,19 H: 4,54 N: 3,73 C: 57,19 H: 4,59 N: 3,69
2.058		650,6 (+)	$C_{35}H_{32}F_4N_2O_5S_2 + (1,1) DMF + (0,2) H_2O$ C: 58,62 H: 5,15 N: 5,53 C: 59,02 H: 5,55 N: 5,28
2.059		709 (-)	$C_{37}H_{34}ClF_3N_2O_5S + (0,3) TFA + (1,2) H_2O$ C: 58,88, H: 4,82, N: 3,65 C: 58,86, H: 4,95, N: 3,57
2.060		727,729 (-)	$C_{37}H_{33}ClF_4N_2O_5S + (0,7) TFA + (0,3) H_2O$ C: 56,63, H: 4,25, N: 3,44 C: 56,20, H: 4,47, N: 3,64
2.061		639 (-)	$C_{37}H_{37}FN_2O_5S + (0,1) TFA + (1,1) H_2O$ C: 66,49, H: 5,89, N: 4,17 C: 66,33, H: 5,89, N: 4,0

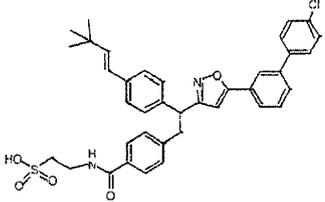
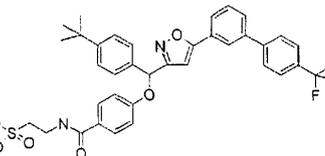
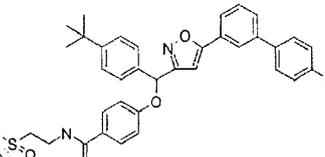
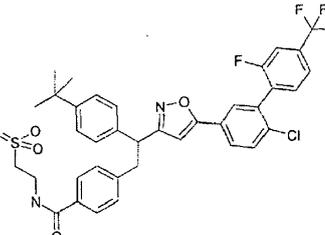
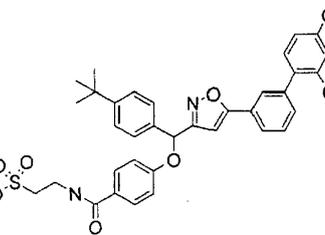
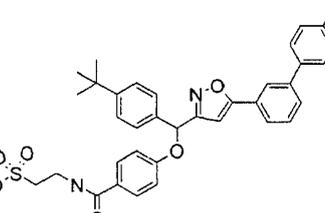
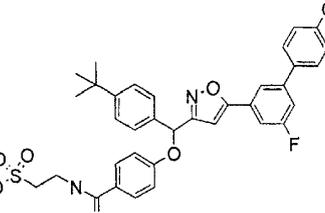
<p>2.062</p>		<p>683 (-)</p>	<p>$C_{39}H_{41}FN_2O_6S + (0,2) TFA + (1,7) H_2O$ C: 64,10, H: 6,09, N: 3,79 C: 64,02, H:5,92, N: 3,7</p>
<p>2.063</p>		<p>655 (-)</p>	<p>$C_{37}H_{37}FN_2O_6S + (0,7) TFA + (1,7) H_2O$ C: 60,12, H: 5,40, N: 3,65 C: 60,19, H:5,26, N: 3,50</p>
<p>2.064</p>		<p>659,6 (-)</p>	<p>$C_{36}H_{34}ClFN_2O_5S + 0,6 H_2O$ C: 64,34 H: 5,28 N: 4,17 C: 64,27 H: 5,48 N: 4,1</p>
<p>2.065</p>		<p>695,4 (+)</p>	<p>$C_{37}H_{34}N_2O_5F_4S + 1,6 H_2O$ C: 61,42; H:5,18; N: 3,87 C: 61,63; H: 5,53; N: 3,79</p>
<p>2.066</p>		<p>645,4 (-)?</p>	<p>$C_{36}H_{34}N_2O_5S + 0,7 H_2O + 1,2 CF_3CO_2H$ C: 60,99 H: 4,88 N: 3,70 C: 61,08 H: 4,55 N: 3,84</p>
<p>2.067</p>		<p>695,4 (+)</p>	<p>$C_{37}H_{34}N_2O_5F_4S + 1,5H_2O$ C: 61,57 H: 5,17 N: 3,88 C: 61,94 H: 5,54 N: 3,72</p>

ES 2 494 294 T3

2.068		729,6 (+)	$C_{37}H_{33}N_2O_5F_4ClS + 0,6 H_2O + 0,2 CF_3CO_2H$ C: 58,89 H: 4,55 N: 3,67 C: 58,88 H: 4,28 N: 3,65
2.069		729,6 (+)	$C_{37}H_{33}N_2O_5FCIS + 1 H_2O + 0,4 CF_3CO_2H$ C: 57,21 H: 4,50 N: 3,53 C: 57,25 H: 4,34 N: 3,43
2.070		661,9 (+)	$C_{36}H_{34}N_2O_5FCIS + 0,9 CF_3CO_2H$ C: 59,76 H: 4,93 N: 3,76 C: 59,50 H: 4,44 N: 3,66
2.071		645,4 (+)	$C_{36}H_{34}N_2O_5 F_2S + 0,5 H_2O$ C: 66,14 H: 5,40 N: 4,29 C: 66,17 H: 5,46 N: 4,09
2.072		661,2 (+)	$C_{36}H_{34}N_2O_5FCIS + 1 H_2O$ C: 63,66 H: 5,34 N: 4,12 C: 63,36 H: 5,48 N: 4,07

2.073		693,0 (-)	$C_{37}H_{34}N_2O_5F_4SNa + 2H_2O$ C: 58,96 H: 5,08 N: 3,72 C: 58,79 H: 5,05 N: 3,76
2.074		725 (-)	$C_{37}H_{33}ClF_3N_2O_6S Na + 3H_2O$ C: 55,33 H: 4,89 N: 3,49 C: 55,42 H: 5,03 N: 3,24
2.075		659,6 (-)	$C_{36}H_{34}N_2O_5FCIS + 1,2 H_2O$ C: 63,33 H: 5,37 N: 4,10 C: 63,25 H: 5,14 N: 4,13
2.076		645,4 (+)	$C_{36}H_{34}N_2O_5F_2S + 1,3 H_2O$ C: 64,71 H: 5,52 N: 4,19 C: 64,71 H: 5,29 N: 4,20
2.077		692,8 (-)	$C_{37}H_{35}N_2O_6F_3S + 0,6 H_2O$ C: 63,17 H: 5,19 N: 3,98 C: 63,22 H: 5,47 N: 4,14
2.078		633,9 (+)	$C_{39}H_{36}N_2O_4ClNa + (1,3)H_2O$ C: 69,03 H: 5,73 N: 4,13 C: 69,05 H: 5,48 N: 4,07

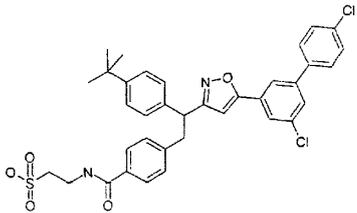
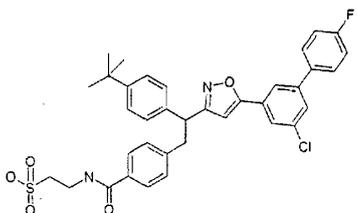
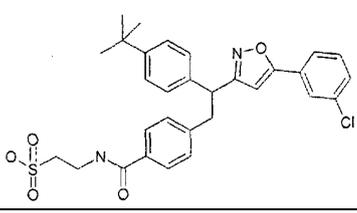
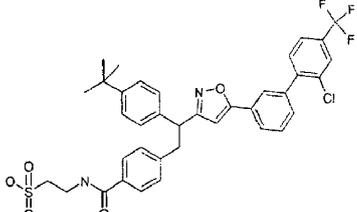
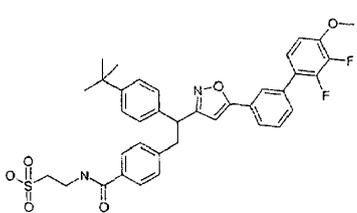
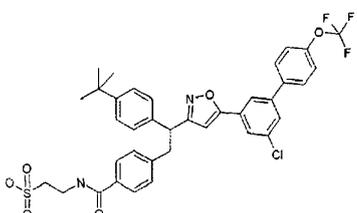
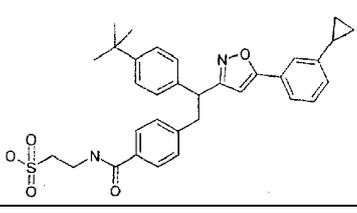
ES 2 494 294 T3

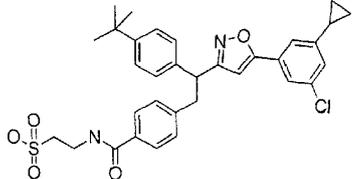
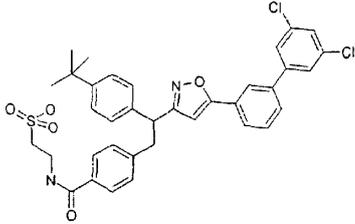
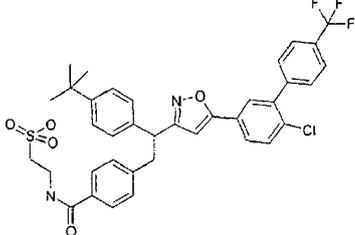
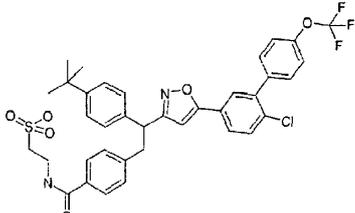
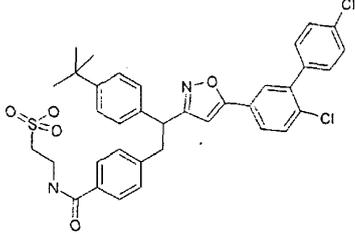
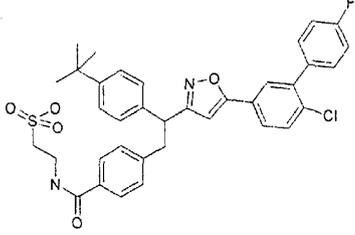
2.079		669,6 (+)	$C_{38}H_{36}N_2O_5ClNa + (0,6)H_2O$ C: 65,01 H: 5,34 N: 3,99 C: 64,94 H: 5,51 N: 3,87
2.080		677 (-)	$C_{38}H_{33}F_3N_2O_6S + 1,5H_2O$ C 61,27, H: 5,14, N: 3,97 C 61,04, H: 5,02, N: 3,88
2.081		647 (-)	$C_{35}H_{33}ClN_2O_6S + 1,5 H_2O$ C: 62,54, H: 5,40, N: 4,17 C: 62,27, H: 5,20, N: 4,09
2.082		7,27,4 (-)	$C_{37}H_{33}N_2O_5SClF_4 + (0,7) CF_3CO_2H$ C: 57,01; H 4,20; N: 346 C: 56,93; H 4,47; N: 3,40
2.083		681 (-)	$C_{35}H_{32}Cl_2N_2O_6S + 2,0 H_2O + 0 6CH_2Cl_2$ C:55,78, H: 4,89, N: 3,65 C:55,68, H: 4,73, N: 3,32
2.084		630 (-)	$C_{35}H_{33}FN_2O_6S + 2 0 H_2O + 01CH_3CN$ C6321, H: 5 62, N 4 40 C6319, H:5,02, N: 471
2.085		664 (-)	$C_{35}H_{32}ClFN_2O_6S + 1,5 H_2O + 0,1CH_3CN$ C:60,89, H: 5,12, N: 4,24 C:60,75, H: 5,00, N: 4,35

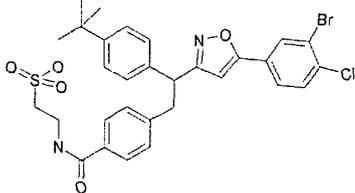
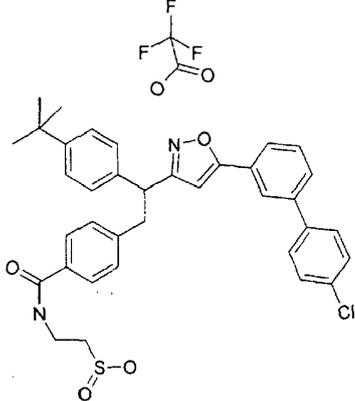
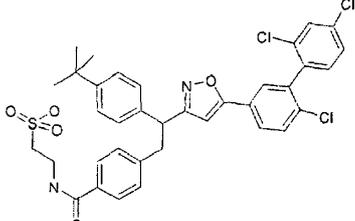
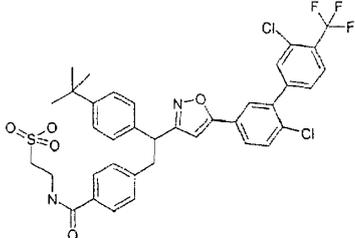
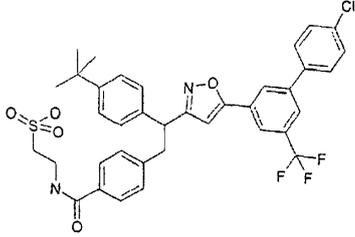
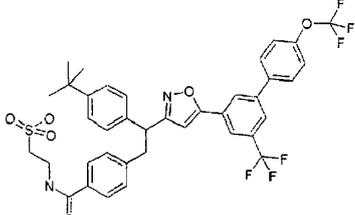
2.086		641 (-)	$C_{36}H_{35}FN_2O_6S + 2,5 H_2O$ C:62,87, H: 5,86, N: 4,07 C:62,89, H: 5,82, N: 4,02
2.087		613 (+)	$C_{29}H_{29}BrN_2O_6S + 1,5 H_2O$ C:54,38, H: 5,04, N: 4,37 C:54,21, H: 4,74, N: 4,49
2.088		645 (-)	$C_{35}H_{32}F_2N_2O_6 + 2,7 H_2O + 0,2CH_3CN$ C:60,43, H: 5,44, N: 4,38 C:60,16, H: 5,00, N: 4,62
2.089		657,0 (+)	$C_{36}H_{35}N_2O_5ClS + (1,4) H_2O + (1,0) LiCl$ C: 61,31, H: 5,53, N: 3,86 C: 61,27, H: 5,63, N: 3,94
2.090		601,9 (+)	$C_{35}H_{31}N_6O_2Cl + (1,2)HCl + (0,1)CH_3CO_2H$ C: 64,87, H:5,03, N: 12,93 C: 65,15, H: 4,65, N: 12,53
2.091		623,6 (+)	$C_{37}H_{35}N_2O_5Cl + (1,4) H_2O + (0,4) CF_3CO_2H$ C: 65,42, H: 5,55, N: 4,04 C: 65,16, H: 5,24, N: 4,37

2.092		622,3 (+)	$C_{37}H_{36}N_3O_4Cl + (1,2) C_6H_6 + (0,4) CF_3CO_2H$ C: 70,98, H: 5,77, N: 5,52 C: 71,36, H: 5,69, N: 5,16
2.093.		643,2 (+)	$C_{36}H_{36}N_2O_5ClP + (0,8) H_2O$ C: 65,76, H: 5,76, N: 4,26 C: 65,81, H: 5,70, N: 4,27
2.094		641,3 (+)	$C_{37}H_{38}N_2O_4ClP + (2,1) H_2O + (1,2) CH_3OH$ C: 63,95, H: 6,60, N: 3,90 C: 64,21, H: 7,00, N: 3,84
2.095		671,3 (+)	$C_{38}H_{39}N_2O_5ClPNa + (1,7) H_2O + (0,2) CH_3OH$ C: 62,84, H: 5,96, N: 3,84 C: 62,90, H: 5,73, N: 3,77
2.096		601,2 (+)	$C_{30}H_{30}N_2O_5Cl_2SNa + (1,5) H_2O$ C: 55,30, H: 5,10, N: 4,30 C: 55,25, H: 4,93, N: 4,25

ES 2 494 294 T3

2.097		675,677 (-)	$C_{36}H_{34}Cl_2N_2O_5S + 0,25 CF_3CO_2H$ C: 61,61, H:4,94, N: 3,94 C: 61,38, H: 5,31, N: 3,88
2.098		659,6 (-)	$C_{36}H_{34}ClFN_2O_5S + 0,5 CF_3CO_2H + 0,5 H_2O$ C: 61,11, H: 4,92, N: 3,85 C: 61,18, H:4,57, N: 3,96
2.099		565 (-)	$C_{30}H_{31}ClN_2O_5S + 0,1 CF_3CO_2H + 1,5 H_2O$ Esperado C 59 90, H 5,68, N: 4 63 Hallado C: 6022, H:566, N:456
2.100		710 (-)	$C_{37}H_{36}F_2N_2O_6S + 0,1 CF_3CO_2H - 1,7 H_2O$ C: 63,76, H: 5,68, N: 4,00 C: 63,53, H: 5,64, N: 3,88
2.101		673 (-)	$C_{37}H_{36}F_2N_2O_6S + 0 1 CF_3CO_2H + 1,7 H_2O$ Esperado C.63 76, H 5,68, N: 4,00 Hallado C: 63,53, H: 5,64, N: 3,88
2.102			$C_{33}H_{35}ClN_2O_5S + 0,2 CF_3CO_2H + 1,5 H_2O$ C: 61,06, H: 5,86, N: 4,26 C: 60,92, H: 6,13, N: 4,58
2.103		571 (-)	$C_{33}H_{35}ClN_2O_5S + 0,2 CF_3CO_2H + 1,5 H_2O$ C: 61,06, H: 5,86, N: 4,26 C: 60,92, H: 6,13, N: 4,58

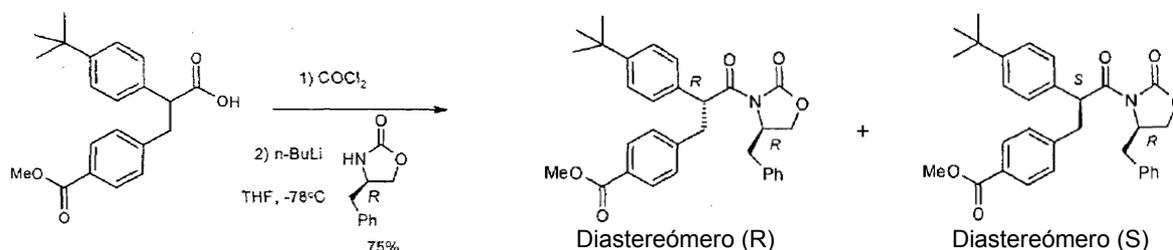
2.104		605,607 (-)	$C_{33}H_{35}ClN_2O_5S + 0,2 CF_3CO_2H + 1,5 H_2O$ C: 61,06, H: 5,86, N: 4,26 C: 60,92, H: 6,13, N: 4,58
2.105		675,4 (-)	$C_{36}H_{34}Cl_2N_2O_5S + 1,2 H_2O$ C: 61,84, H: 5,25, N:4,01 C: 61,71, H:4,99, N:4,18
2.106		709,6 (-)	$C_{37}H_{34}ClF_3N_2O_5S + 1H_2O$ 60,94 4,98 3,84 60,91 4,63 3,67
2.107		725,4 (-)	$C_{37}H_{34}ClF_3N_2O_6S + 1,8H_2O$ C: 58,50, H:4,99, N:3,69 C: 58,18, H: 4,33, N:3,64
2.108		677,6 (-)	$C_{36}H_{34}ClN_2O_5S + 1,2H_2O + 0,1 CH_2Cl_2$ C:61,62, H:5,21, N:3,96 C: 60,93, H: 4,61, N:3,90
2.109		659,6 (-)	$C_{36}H_{34}ClFN_2O_5S + 1,0H_2O + 1,0TFA$ C: 57,54, H:4,70, N:3,53 C: 57,35, H:4,53, N:3,44

2.110		645,0 (-)	$C_{30}H_{30}BrClN_2O_5S + 0,5TFA$ C: 52,96, H:4,37, N:3,98 C: 52,64, H:4,69, N:3,81
2.111		739,6 (+)	$C_{36}H_{35}ClN_2O_4S + 0,5 CF_3CO_2H$ C: 64,95, H:5,23, N:4,09 C: 64,91, H:4,97, N:4,19
2.112		711,4 (-)	$C_{36}H_{33}Cl_3N_2O_5S + 1,2H_2O$ C: 58,93, H: 4,86, N:3,82 C: 58,66, H:5,16, N:4,16
2.113		743,6 (-)	$C_{37}H_{33}Cl_3F_3N_2O_5S + 1,3H_2O$ C: 57,79, H: 4,67, N: 3,64 C: 57,83, H: 4,43, N:3,77
2.114		709,2 (-)	$C_{37}H_{34}ClF_3N_2O_5S + 1,3H_2O$ C:60,49, H:5,02, N:3,81 C:60,18, H:4,95, N:4,14
2.115		759,2 (-)	$C_{38}H_{34}F_6N_2O_6S + 1,3H_2O$ C: 58,20, H:4,70, N:3,57 C: 57,94, H:4,67, N:3,73

2.116		693,0 (-)	$C_{37}H_{34}F_4N_2O_5S + 15H_2O$ C: 61,57, H:5,17, N:3,88 C:61,26, H:4,86, N:4,10
2.117		705,6 (-)	$C_{38}H_{37}F_3N_2O_6S + 1,5H_2O$ C: 62,20, H: 54,9, N:3,82 C: 61,99, H:5,54, N:4,22
2.118		709,6 (-)	$C_{37}H_{34}ClF_3N_2O_5S + 1,3H_2O$ C: 60,49, H:5,02, N:3,81 C: 60,20, H: 4,83, N:4,43
2.119		675,0 (-)	$C_{37}H_{35}F_3N_2O_5S + 2 H_2O$ C: 62,35, H: 5,51, N: 3,93 C: 62,18, H: 5,60, N: 3,89

Se sintetizaron compuestos enriquecidos enantioméricamente de esta clase tal como se describe a continuación: (no según la invención):

5 Éster metílico del ácido 4-[3-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-[2-(4-terc-butil-fenil)-3-oxo-propil]-benzoico



Etapas 1:

- 10 A una disolución de éster metílico del ácido (4-terc-butil-fenil)-2-carboxi-etil]-benzoico (2,5 g, 5,20 mmol, preparado tal como se notifica en Bioorg. Med. Chem Lett. 2004, 14, 2047-2050) en CH_2Cl_2 (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de oxalilo (0,98 g, 7,81 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se secó el residuo a vacío durante 3-4 h. Se usó el cloruro de ácido bruto en la siguiente etapa.

15

Etapa 2:

A una disolución con agitación de R-(+)-4-bencil-oxazolidinona (1,48 g, 8,37 mmol) en THF (20 ml) a -78°C se le añadió n-BuLi (5,2 ml, 8,37 mmol, disolución 1,6 M en hexano). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min, a -78°C, entonces se añadió gota a gota cloruro de ácido (2,5 g, 6,98 mmol), se agitó durante 1 h a -78°C, entonces se permitió que se calentara hasta ta y se agitó durante otra hora (monitorizado mediante CCF). Se extinguió la mezcla de reacción con disolución saturada de NH₄Cl (20 ml) y se agitó durante 10 min. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (2x50 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexanos al 5-15% para proporcionar éster metílico del ácido 4-[3-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-(2-(4-terc-butil-fenil)-3-oxo-propil]-benzoico como una mezcla de diastereómeros (R) y (S) (1,56 g, y 1,25 g respectivamente, rendimiento global del 79%).

Diastereómero (R)

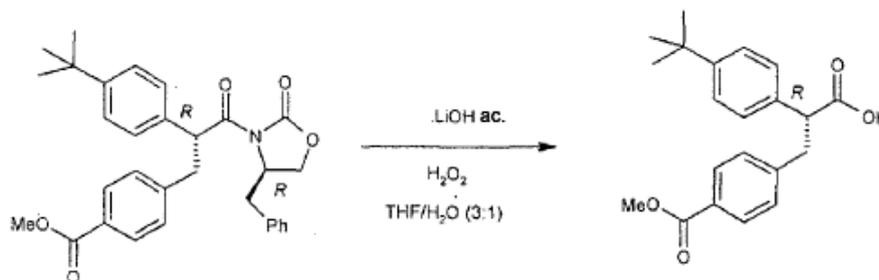
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,41 - 7,26 (m, 9 H), 7,0 - 6,97 (m, 2 H), 5,52 (dd, *J* = 5,7, 9,6 Hz, 1 H), 4,61 - 4,57 (m, 1 H), 4,04 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,61 (dd, *J* = 9,6, 13,2 Hz, 1 H), 3,16- 3,07 (m, 2 H), 2,58 (dd, *J* = 9,3, 13,5 Hz, 1 H), 1,34 (s, 9 h); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplate, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo/hexanos (2:1); R_f = 0,55.

Diastereómero (S)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,41 - 7,26 (m, 9 H), 6,90 (dd, *J* = 7,5, 12,5 Hz, 2 H), 5,43 (dd, *J* = 5,7, 9,9 Hz, 1 H), 4,68 - 4,63 (m, 1 H), 4,11 - 4,03 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,56 (dd, *J* = 9,9, 13,8 Hz, 1 H), 3,16- 3,02 (m, 2 H), 2,64 (dd, *J* = 8,4, 13,8 Hz, 1 H), 1,35 (s, 9 h); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplate, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo/hexanos (2:1); R_f = 0,4.

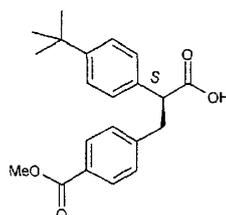
Se asignó la stereoquímica mediante estructura de cristal de rayos X

Éster metílico del ácido (R)-4-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-carboxi-etil]-benzoico



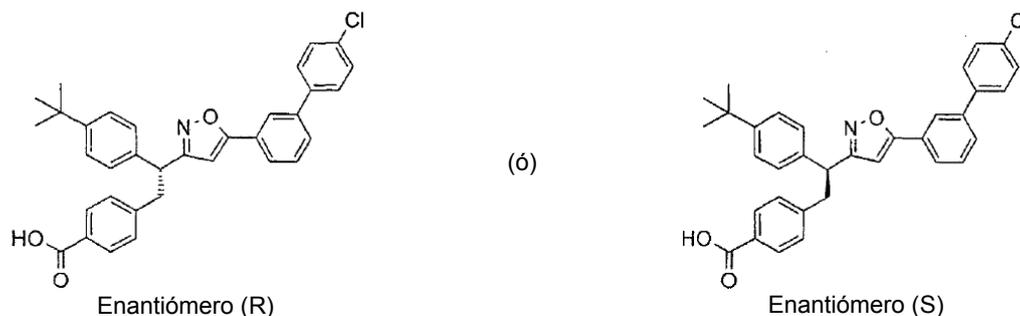
A una disolución con agitación del diastereómero (R) obtenido en la etapa anterior (0,62 g, 1,24 mmol) en THF/H₂O (20 ml) (3:1) a temperatura ambiente se le añadió H₂O₂ (0,42 g, 12,4 mmol al 30% en H₂O) seguido por LiOH (60 mg, 2,48 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h, a temperatura ambiente, y se extinguió con HCl 0,1 N. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido correspondiente. Se usó el producto del título bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional (0,34 g, 80%): ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,85 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 7,34 - 7,22 (m, 6 H), 3,86 (s, 3 H), 3,85 - 3,83 (m, 1 H), 3,40 (dd, *J* = 5,4, 8,4 Hz, 1 H), 3,03 (dd, *J* = 4,2, 8,4 Hz, 1 H), 1,30 (s, 9 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplate, 250 micrómetros; fase móvil = CH₂Cl₂/MeOH (10%); R_f = 0,35. Condiciones de HPLC quiral: columna quiral Kromasil 100-5-TBB 250x4,6 cm, el 5% de hexano/2-propanol, 1 ml/min, RT= 4,2 min. Exceso enantiomérico: >90%.

Éster metílico del ácido (S)-4-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-carboxi-etil]-benzoico



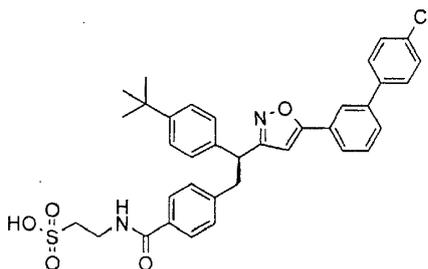
Se sintetizó el compuesto del título tal como se describió anteriormente para el diastereómero (S) del precursor de isoxazolona. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 7,34 - 7,22 (m, 6 H), 3,86 (s, 3 H), 3,85 - 3,83 (m, 1 H), 3,40 (dd, J = 5,4, 8,4 Hz, 1 H), 3,03 (dd, J = 4,2, 8,4 Hz, 1 H), 1,30 (s, 9 H); condiciones de CCF: gel de sílice Uniplate, 250 micrómetros; fase móvil = CH₂Cl₂/MeOH (10%); R_f = 0,35. Condiciones de HPLC quiral: columna quiral Kromasil 100-5-TBB 250x4,6 cm, el 5% de hexano/2-propanol, 1 ml/min, RT = 3,5 min. Exceso enantiomérico: > 94%.

Ácido (R)- y (S)-4-{2-(4-terc-butil-fenil)-2-[5-(4'-cloro-bifenil-3-il)-isoxazol-3-il]-etil}-benzoico



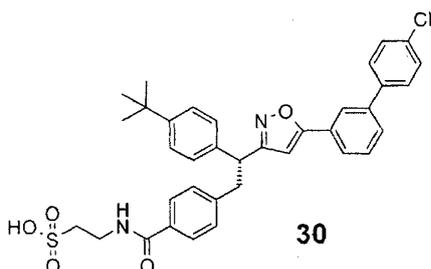
Se utilizaron los métodos descritos en el ejemplo 2.002 para sintetizar los compuestos del título a partir del éster metílico del ácido (R)-4-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-carboxi-etil]-benzoico y del éster metílico del ácido (S)-4-[2-(4-terc-butil-fenil)-2-carboxi-etil]-benzoico respectivamente.

EJEMPLO 2.120: Ácido (S)-2-(4-{2-(4-terc-butil-fenil)-2-[5-(4'-cloro-bifenil-3-il)-isoxazol-3-il]-etil}-benzoilamino)etanosulfónico (29) (no según la invención)



A una mezcla de ácido (S)-4-{2-(4-terc-butil-fenil)-2-[5-(4'-cloro-bifenil-3-il)-isoxazol-3-il]-etil}-benzoico (0,25 g, 0,46 mmol), EDCI (133 mg, 0,69 mmol), HOBT (107 mg, 0,69 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,95 mmol) en DMF (10 ml), y se le añadió seguido por taurina (116 mg, 0,093 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 14 h y se monitorizó mediante CL-EM, tras la finalización de la reacción se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó la mezcla resultante mediante cromatografía en columna sobre C-18, eluyendo con H₂O/acetonitrilo al 40% para proporcionar ácido (4-{2-(4-terc-butil-fenil)-2-[5-(4'-cloro-bifenil-3-il)-isoxazol-3-il]-etil}-benzoilamino)etanosulfónico (29) como un sólido blanco. (125 mg, 42%): ¹H-RMN (300 MHz, MeOD): 8,01 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 7,70 - 7,47 (m, 6 H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 4,47 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,85 - 3,70 (m, 2 H), 3,75 (dd, J = 4,9, 13,2 Hz, 1 H), 3,25 - 3,05 (m, 2 H), 1,31 (s, 9 H); CL-EM m/z = 643 [C₃₆H₃₅ClN₂O₅S]⁺; condiciones de HPLC: Waters Atlantis C-18 OBD 4,6x150 mm; fase móvil = ACN/(H₂O:0,1 TFA) velocidad de flujo = 1,0 ml/min; detección = UV a 254 y 220 nm tiempo de retención en min: 21,20; anal. calc.: (MF:C₃₆H₃₅ClN₂O₅S+1,5H₂O+0,2 CH₂Cl₂) Calc.: C:63,27, H:5,63, N:4,08 Hallado: C: 63,24, H:5,75, N:3,96. α_D[25] MeOH (4,66 mg en 1,0 ml) = + 13,487.

EJEMPLO 2.121: Ácido (R)-2-(4-{2-(4-terc-butil-fenil)-2-[5-(4'-cloro-bifenil-3-il)-isoxazol-3-il]-etil}-benzoilamino)etanosulfónico (30) (no según la invención)



Se siguió el método descrito en el ejemplo 2.120 para sintetizar el compuesto del título, excepto porque se usó ácido (R)-4-{2-(4-terc-butil-fenil)-2-[5-(4'-cloro-bifenil-3-il)-isoxazol-3-il]-etil}-benzoico como material de partida. ¹H-RMN (300 MHz, MeOD): 8,03 (s, 1 H), 7,79 (d, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 7,73 - 7,49 (m, 6 H), 7,36 (d, *J* = 9,3 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 4,48 (t, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 3,79 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 3,43 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1 H), 3,41 (dd, *J* = 5,7, 14,1 Hz, 1 H), 3,08 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 1,31 (s, 9 H); CL-EM *m/z* = 644 [C₃₆H₃₅ClN₂O₅S+H]⁺; condiciones de HPLC: Waters Atlantis C-18 OBD 4,6x150 mm; fase móvil = ACN/(H₂O:0,1 TFA) velocidad de flujo = 1,0 ml/min; detección = UV a 254 y 220 nm, tiempo de retención en min: 21,20; anal. calc.: (MF:C₃₆H₃₅ClN₂O₅S+2,0H₂O) Calc.: C:63,66, H:5,79, N:4,12 Hallado: C: 63,53, H:5,68, N:4,34. $\alpha_{D[25]}^{20}$ MeOH (4,12 mg en 1,0 ml) -15,460.

Ejemplos: Ejemplos biológicos

EJEMPLO A - Afinidad del receptor de glucagón humano:

Se disuelven los compuestos de la invención en un disolvente adecuado (por ejemplo dimetilsulfóxido) a una concentración de 10 mM y entonces se diluyen en tampón (Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1 mM, BSA al 0,2%) hasta concentraciones que oscilan entre 1 nM y 100 μ M. Se añaden los compuestos (20 μ l/pocillo) y glucagón (Perkin Elmer; concentración final: 0,125 nM; 20 μ l/pocillo) y se mezclan en los pocillos de una placa de 96 pocillos (Costar, Coming) que contiene 120 μ l de tampón. A continuación, se añade a los pocillos una alícuota apropiada de una preparación de membrana que contiene el receptor de glucagón humano (aislado de muestras de hígado humano aisladas u obtenido de una línea celular recombinante). Se incuban las mezclas de unión durante 2 horas a temperatura ambiente. Mientras, se incubaba una placa de filtro de 96 pocillos MultiScreen (Millipore) con 200 μ l de tampón, que se somete a vacío a través del filtro justo antes de que se transfieran las mezclas de unión a la placa. Al final de la incubación, se transfieren las mezclas de unión a los pocillos de la placa de filtro de 96 pocillos MultiScreen y se filtran aplicando vacío. Se lava la placa una vez con 200 μ l por pocillo de tampón y se secan los filtros y se cuentan por medio de un contador gamma.

Los compuestos a modo de ejemplo desplazan el glucagón radiomarcado del receptor de glucagón humano en \geq 15% a 1000 nM o tienen una CI₅₀ de < 10.000 nM.

EJEMPLO B - Antagonismo funcional en hepatocitos de diversas especies:

Se siembran hepatocitos primarios de ser humano, mono, perro, rata o ratón sobre placas de 24 pocillo recubiertas con colágeno en medio de Williams E (complementado con suero bovino fetal al 10%) y se incuban a 37°C durante la noche en medio M199 (complementado con glucosa 15 mM e insulina humana 10 nM). Se lavan las células al día siguiente dos veces con un tampón Krebs-bicarbonato libre de glucosa, pH 7,4, que contiene BSA al 0,1%. Entonces se incuban las células a 37°C con el tampón mencionado anteriormente que contiene glucagón 1 nM y diversas concentraciones de un antagonista de glucagón (0 - 100 μ M). También se incluyen pocillos control sin glucagón o antagonista. Tras 1 hora, se retira una alícuota del medio y se analiza para determinar el contenido en glucosa por medio del método de la glucosa oxidasa. Se restan los niveles de glucosa iniciales observados en los pocillos control de los pocillos que contienen glucagón y antagonista. Se representa un gráfico del % de concentración de glucosa frente a concentración de fármaco y se genera un valor de CE50 para la inhibición de la producción de glucosa generada usando el software Sigmaplot (SAS, Cary, Carolina del Norte). Alternativamente, se miden los niveles de AMPc intracelular usando kits convencionales y se determinan los valores de CE50 representando estos niveles frente a la concentración de fármaco. Los antagonistas del receptor de glucagón inhiben la producción de AMPc inducida por glucagón.

EJEMPLO C - Disminución de glucosa en animales diabéticos:

Se evalúan los efectos de los compuestos de la invención sobre los niveles de glucemia en modelos animales de diabetes tipo 1 ó 2 tales como, pero sin limitarse a, el ratón db/db, la rata obesa Zucker (ZF), la rata diabética Zucker (ZDF), el perro expuesto a glucagón, la rata o el ratón tratado con aloxano o estreptozotocina, el ratón NOD o la rata BB.

Los compuestos se disuelven en un vehículo apropiado tal como polietilenglicol-400 o ciclodextrina y se administran a los animales a dosis de 0,1 a 100 mg/kg o bien mediante inyección intraperitoneal, o bien inyección intravenosa o

bien sonda nasogástrica oral. Los modelos animales usados en esta evaluación [por ejemplo el ratón db/db, la rata ZF, la rata ZDF, el perro expuesto a glucagón (0,3-5 µg/kg), la rata o el ratón tratado con aloxano o estreptozotocina, el ratón NOD o la rata BB] o bien se alimentan libremente o bien están en ayunas desde 3 hasta 24 horas antes de la administración del compuesto. En algunos casos, los animales pueden someterse a una prueba de tolerancia a la glucosa tras la administración del compuesto mediante administración intravenosa u oral de hasta 2 g/kg de glucosa. Se evalúan los niveles de glucemia en muestras de sangre obtenidas mediante extracción de sangre de la cola o mediante toma de muestras en un vaso sanguíneo apropiado por medio de una jeringuilla o catéter. Se mide la glucosa usando un glucómetro portátil tales como los glucómetros OneTouch o HemoCue a intervalos de tiempo regulares durante hasta 24 horas. Se determina el grado de disminución de glucemia provocado por los compuestos de la invención mediante la comparación con las de animales control a los que sólo se les administra el vehículo. Se calcula el porcentaje de disminución de glucemia logrado en relación con los niveles de glucemia en animales control no diabéticos tratados con vehículo o no expuestos a glucagón.

EJEMPLO D - Disminución de glucosa en ratones db/db.

Objetivo: Evaluar los efectos de los compuestos de la invención sobre los niveles de glucemia en el ratón db/db, un modelo animal de la diabetes tipo 2.

Métodos: Se disolvieron los compuestos en polietilenglicol-400 y se administraron mediante sonda nasogástrica oral a ratones db/db en el estado alimentado libremente a dosis de 30 y/o 100 mg/kg. Se evaluaron los niveles de glucemia en muestras de sangre obtenidas mediante extracción de sangre de la cola en el nivel inicial (antes de la administración del fármaco) y a intervalos de tiempo regulares a lo largo de 24 horas usando un glucómetro portátil tal como los glucómetros OneTouch o HemoCue. Se determinó la magnitud de disminución de glucemia provocada por los compuestos de la invención mediante la comparación con las de ratones db/db a los que sólo se les administra el vehículo. Se calculó el porcentaje de disminución de glucosa factorizando los niveles de glucemia de ratones db/+ magros tratados con vehículo (heterocigotos), representando el 100% la normalización de los niveles de glucemia desde el estado hiperglucémico (ratones db/db tratados con vehículo) hasta el estado normoglucémico (ratones db/+ tratados con vehículo).

Resultados: Tal como se muestra en la tabla a continuación, los compuestos de la invención disminuyeron la glucemia de los ratones db/db en estado alimentado libremente en de 19 a 172 mg/dl. El porcentaje de disminución de glucemia logrado osciló entre el 6 y el 68% en relación con los animales control magros.

Ejemplo n.º	DOSIS (mg/kg)	Disminución de glucosa (mg/dl)	% de disminución de glucosa
1.052	30	147	61
1.155	30	108	49
1.321	30	161	68
1.135	100	131	41
1.137	30	159	53
1.136	30	47	16
1.320	30	121	39
1.270	30	63	24
1.138	30	19	6
1.315	30	172	57
1.311	30	109	36
1.359	100	150	48
1.179	30	102	34
1.314	30	95	40
1.173	30	172	50
1.269	30	124	42
1.133	30	157	57

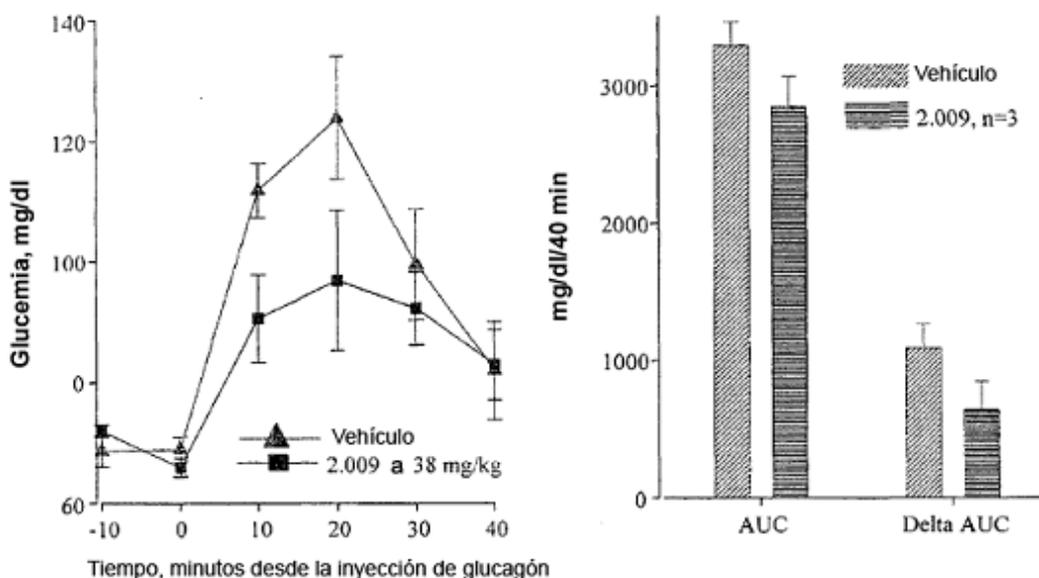
Conclusión: Los compuestos de la invención tienen actividad antihyperglucémica pronunciada en modelos animales de diabetes tipo 2 y por tanto pueden tener utilidad para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Ejemplo E-Disminución de glucosa en perros Beagle expuestos a glucagón

Objetivo: Evaluar los efectos de los compuestos de la invención sobre los niveles de glucemia en perros Beagle expuestos a glucagón.

5 Métodos: Se trataron perros Beagle (n=3) con vehículo (polietilenglicol-400) mediante sonda nasogástrica oral. Tras 1,5 horas, se administró glucagón (20 µg) por vía subcutánea. Se midieron los niveles de glucemia antes de la administración de glucagón y a intervalos de 10 minutos después durante hasta una hora. Se obtuvieron muestras de sangre para esas determinaciones de una vena superficial de la oreja y se midieron usando un glucómetro OneTouch. Tras un periodo de lavado de 1 semana, se trató a los animales mediante sonda nasogástrica oral con el compuesto del ejemplo 2.009 a una dosis de 38 mg/kg (formulación de polietilenglicol-400). Entonces se realizaron la exposición a glucagón y la obtención de muestras de sangre igual que antes.

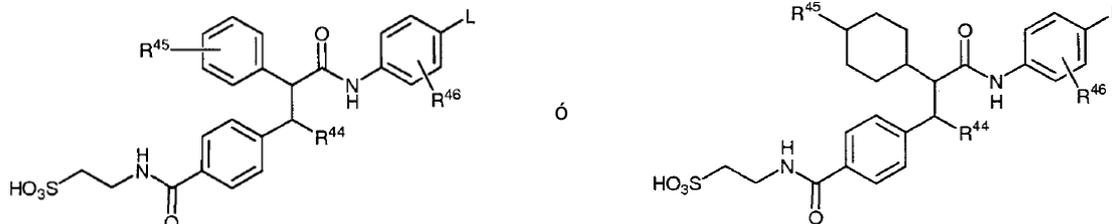
15 Resultados: Tal como se muestra en los gráficos a continuación, el tratamiento con el compuesto del ejemplo 2.009 atenuó la fluctuación de glucosa inducida por glucagón en aproximadamente el 40%.



20 Conclusión: El compuesto del ejemplo 2.009 es un potente antagonista del glucagón en el perro. El perfil *in vivo* obtenido sugiere que el compuesto del ejemplo 2.009 puede tener utilidad para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2, un trastorno que se cree que está producido en parte por niveles de glucagón elevados de manera inapropiada.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



- 5 en la que:
- R^{44} es H, CH_3 o CH_3CH_2 ,
- 10 R^{45} es alquilo C_{1-6} , alquenilo, alcoxilo, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, fenilo o cicloalquenilo C_{4-8} , pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,
- L es fenilo, indenilo, benzofuran-2-ilo o benzoxazol-2-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y
- 15 R^{46} es H, F, Cl, CH_3 , CF_3 , OCF_3 o CN;
- o enantiómero individual, diastereómero, sal farmacéuticamente aceptable, co-cristal, anhidrato, hidrato o solvato de los mismos;
- 20 y en los que "arilo" se refiere a grupos aromáticos que tienen 5-17 átomos de anillo y al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugados e incluye arilo carbocíclico, arilo heterocíclico, arilo monocíclico, arilo bicíclico y grupos biarilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos.
- 25 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que L está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de H, F, Cl, CH_3 , CF_3 , OCF_3 o CN.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que L está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_{4-8} opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, alquiltio C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilalquiltio C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalquiloxilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalquiltio C_{3-8} opcionalmente sustituido, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR^{10}R^{10}$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-SO_2R^9$, $-NR^9SOR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{10}R^{10}$, $-CONR^{10}R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-OC(O)NR^{10}R^{10}$, $-CH_2NR^{10}R^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)R^9$ o $-COOR^9$;
- 35 en los que R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno, aralquilo opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} o arilo opcionalmente sustituido; y
- 40 en los que cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o $R^{10}R^{10}$ junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros; en los que dicho anillo heterocíclico contiene al menos un átomo de C; en los que dicho anillo heterocíclico contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y en los que dicho anillo heterocíclico contiene opcionalmente 0, 1 ó 2 dobles enlaces.
- 45 4. Compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3 en el que R^{45} está opcionalmente sustituido y se selecciona de $(CH_3)_3C-$, $(CH_3)_3CCH=CH-$, t-butil-cicloalquenil- o $(CH_3)_3CCH_2O-$.
- 50 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{45} está sustituido con alquilo C_{1-4} o R^{45} es t-butilvinilo, (S)-4-t-butilciclohexenilo, (R)-4-t-butilciclohexenilo, 4,4-dimetilciclohexadienilo, 4,4-dimetilciclohexenilo, ciclohexenilo, 4,4-dietilciclohexenilo, 4,4-dipropilciclohexenilo, cis-4-t-butilciclohexilo, trans-4-t-butilciclohexilo o 4-t-butilfenilo.
6. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, en el que R^{45} está unido a la posición 3 (meta) o 4 (para).
- 55 7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de un medicamento para tratar, evitar, retrasar el momento de aparición o reducir el riesgo de desarrollo o progreso de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en: diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia a la glucosa alterada, resistencia a insulina, hiperglucemia posprandial, hiperglucemia en ayunas, gluconeogénesis acelerada, producción de glucosa hepática aumentada o excesiva (mayor de los niveles normales), hiperinsulinemia, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, obesidad, síndrome metabólico X.
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o composición farmacéutica según la reivindicación 7, para su uso en un método para tratar, evitar, retrasar el momento de aparición o reducir el riesgo de desarrollo o progreso de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en: diabetes tipo I, diabetes tipo II, tolerancia a la glucosa alterada, resistencia a insulina, hiperglucemia posprandial, hiperglucemia en ayunas, gluconeogénesis acelerada, producción de glucosa hepática aumentada o excesiva (mayor de los niveles normales), hiperinsulinemia, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, obesidad, síndrome metabólico X, comprendiendo el método la etapa de administrar a un animal una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica o del compuesto.