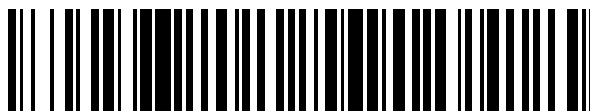


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 201**

51 Int. Cl.:

|                     |                             |           |
|---------------------|-----------------------------|-----------|
| <b>C07D 277/20</b>  | (2006.01) <b>A61P 3/04</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 277/56</b>  | (2006.01) <b>A61P 3/06</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 307/68</b>  | (2006.01) <b>A61P 3/10</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 333/38</b>  | (2006.01) <b>A61P 43/00</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 405/06</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 31/341</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 31/381</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 31/4025</b> | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 31/426</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 31/4525</b> | (2006.01)                   |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2010 E 10835968 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2511271**

54 Título: **Derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico**

30 Prioridad:

**07.12.2009 JP 2009277827**  
**24.09.2010 JP 2010214406**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.03.2015**

73 Titular/es:

**AJINOMOTO CO., INC. (100.0%)**  
**15-1, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku**  
**Tokyo 104-8315, JP**

72 Inventor/es:

**KONISHI, ATSUSHI;**  
**TOKUMASU, MUNETAKA;**  
**SUZUKI, TAMOTSU;**  
**KOSHIBA, TAKAHIRO;**  
**OHSUMI, KOJI;**  
**IKEHARA, OSAMU y**  
**KODAMA, YUKO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 532 201 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

Derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico

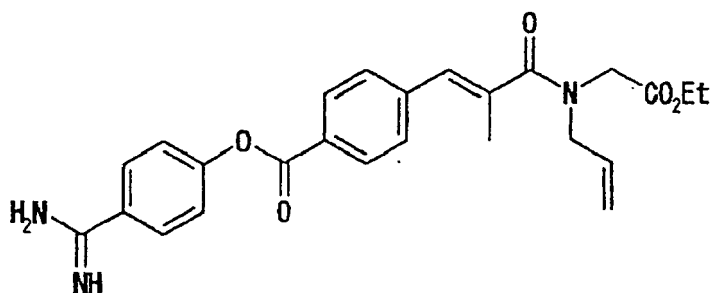
## Campo de la técnica

La presente invención se refiere a un derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico novedoso que tiene una actividad inhibidora de serina proteasa (en particular, de tripsina y de enteropeptidasa), una composición farmacéutica que contiene el mismo, y un fármaco para el tratamiento o la profilaxis de diabetes.

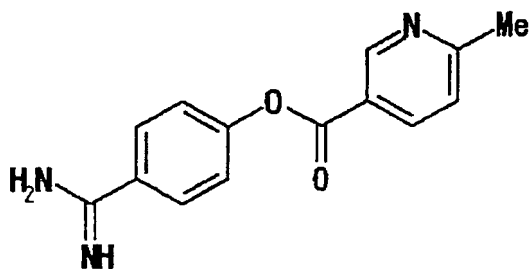
## Antecedentes de la técnica

En la actualidad, se usan clínicamente secretagogo de insulina (sulfonilurea), inhibidor de la absorción de glucosa (inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa), sensibilizador a la insulina (biguanida, derivado de tiazolidina) y similares, como fármaco terapéutico para la diabetes. No obstante, debido a que la totalidad de estos van acompañados de efectos secundarios tales como hipoglicemia, diarrea, acidosis láctica, edema y similares, muestran un efecto insuficiente, y similares, se sigue demandando un medicamento que satisfaga las necesidades clínicas.

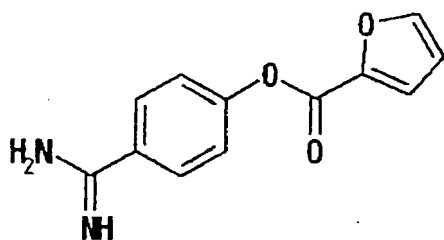
En los últimos años, se ha notificado que un éster de ácido benzoico que tiene una actividad inhibidora de proteasa, que está representado por el siguiente compuesto, muestra una acción supresora de la elevación de glucosa en sangre en un modelo animal de diabetes (documento de patente 1). Se considera que el siguiente compuesto muestra una actividad inhibidora de enzima sobre tripsina, trombina, calicreínas pancreática y en plasma, plasmina y similares y una acción antagonista del receptor de leucotrieno. Además, también se ha notificado una actividad inhibidora de enteropeptidasa del siguiente compuesto (documento no de patente 1). No obstante, sigue habiendo muchos puntos poco claros en la relación entre tales acciones y una acción supresora de la elevación de glucosa en sangre.



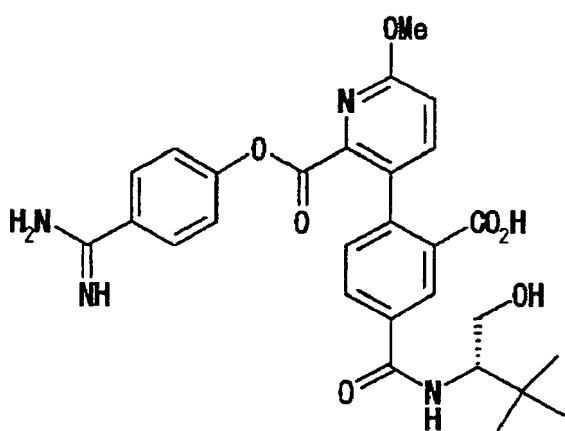
Por otro lado, en lo que respecta a una estructura de éster de ácido heteroarilcarboxílico, el documento de patente 2 describe un compuesto como un fármaco terapéutico para la pancreatitis. En este documento, solo se describen compuestos de éster de ácido heteroarilcarboxílico en donde el sustituyente del resto ácido heteroarilcarboxílico es un grupo metilo o grupo metoxi o compuesto no sustituido, tal como se representa por la siguiente fórmula. A pesar de que se describe que estos compuestos muestran una actividad inhibidora sobre tripsina, quimiotripsina y trombina, no se da descripción alguna en lo que respecta a la actividad inhibidora de enteropeptidasa y a la acción supresora de la elevación de glucosa en sangre.



Además, el documento no de patente 2 también describe un éster de ácido heteroarilcarboxílico que tiene una actividad inhibidora de proteasa, que está representado por la siguiente fórmula. No obstante, solo se describen compuestos en donde el resto heteroarilcarboxílico está no sustituido, y no se da descripción alguna en lo que respecta a la actividad inhibidora de enteropeptidasa y a la acción supresora de la elevación de glucosa en sangre de estos compuestos.



Además, el documento de patente 3 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula. No obstante, este tiene una estructura en donde un grupo arilo sustituido con un grupo carboxilo está directamente unido al resto heteroarilo, que es completamente diferente del compuesto de la presente invención. El documento describe una actividad inhibidora frente al factor de coagulación sanguínea VIIa; no obstante, no se da descripción alguna en lo que respecta a la actividad inhibidora de enteropeptidasa y a la acción supresora de la elevación de glucosa en sangre.



Por otro lado, la tripsina es una de las serina proteasas intestinales y se produce mediante la degradación de tripsinógeno inactivo mediante enteropeptidasa. Se sabe que la tripsina activa diversas enzimas digestivas al actuar sobre quimiotripsinógeno, proelastasa, procarboxilesterasa, procolipasa y pro-sacarasa-isomaltasa y similares. Por lo tanto, se considera que un inhibidor de enteropeptidasa y tripsina disminuye la capacidad digestiva para proteína, lípido y carbohidratos, y es efectivo como un fármaco para el tratamiento o la profilaxis de la obesidad e hiperlipidemia.

El documento de patente 4 describe que un medicamento que inhibe tanto enteropeptidasa como tripsina es interesante como un agente reductor de la grasa corporal. Además, el documento de patente 5 notifica un compuesto que tiene una actividad inhibidora frente a enteropeptidasa, tripsina, plasmina, calicreína y similares como un fármaco antiobesidad. No obstante, ninguno de estos describe la supresión de la elevación de glucosa en sangre y el efecto hipoglicémico dada por la inhibición simultánea de enteropeptidasa y tripsina, y el inhibidor de proteasa que se describe en el mismo tiene una estructura completamente diferente de la del compuesto de la presente invención.

#### Lista de documentos

documentos de patente

documento de patente 1: WO2006/057152

documento de patente 2: JP-A-55-161385

documento de patente 3: WO99/41231

documento de patente 4: WO2006/050999

documento de patente 5: WO2009/071601

documentos no de patente

documento no de patente 1: *Biomedical Research* (2001), 22 (5) 257 - 260

documento no de patente 2: *Advances in Experimental Medicine and Biology* (1989), 247B (Kinins 5, Pt. B), 271 - 6

**Compendio de la invención****Problemas a resolver por la invención**

Por lo tanto, para satisfacer adicionalmente las necesidades clínicas con respecto a los aspectos de efecto, seguridad y similares, se desea un inhibidor hiperglicémico que tenga una acción inhibidora de serina proteasa, que sea un nuevo fármaco para el tratamiento o la profilaxis de diabetes.

La presente invención se dirige a la provisión de un derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico, que es un compuesto novedoso que tiene una acción inhibidora de serina proteasa.

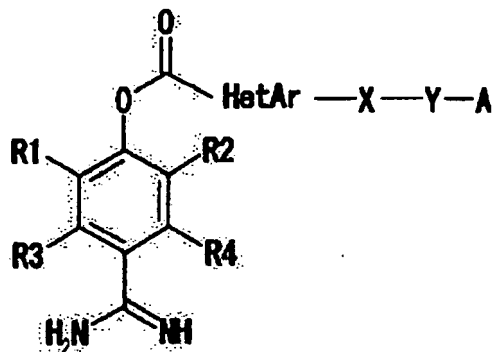
La presente invención también se dirige a la provisión de un inhibidor de serina proteasa (en particular, de tripsina y de enteropeptidasa).

La presente invención también se dirige a la provisión de un inhibidor hiperglicémico o un agente hipoglicémico y, además, un fármaco para el tratamiento o la profilaxis de cualesquiera de diabetes, obesidad, hiperlipidemia, complicación diabética y síndrome metabólico.

**Medios para resolver los problemas**

A la vista de la situación actual que se ha mencionado en lo que antecede, los inventores de la presente invención han llevado a cabo unos estudios intensivos y han considerado que la inhibición simultánea de tripsina y enteropeptidasa es particularmente efectiva para la supresión de la elevación de glucosa en sangre. Estos han sintetizado diversos derivados de éster de ácido heteroarilcarboxílico, que son compuestos novedosos, han evaluado la actividad inhibidora de tripsina y de enteropeptidasa, y han hallado que determinados derivados de éster de ácido heteroarilcarboxílico son inhibidores de proteasa que inhiben de forma simultánea las mismas, lo que dio como resultado la compleción de la presente invención. Además, estos también han descubierto que tales compuestos representativos muestran un efecto supresor de la elevación de glucosa en sangre en un modelo animal de diabetes.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico representado por la siguiente fórmula (I)



(I)

en donde

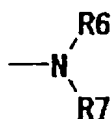
R1, R2, R3 y R4 pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo aciloxi inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior o un grupo sulfamoilo,

HetAr es un anillo aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes,

X es un grupo alquileo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquenileno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquinileno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo tiofenileno,

Y es un grupo carbonilo, un grupo tiocarbonilo o un grupo sulfonilo, y

A es -OR5 (R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior); un grupo de la siguiente fórmula (II):

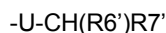


(II)

en donde

5 R6 y R7 pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquino inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R6 y R7 pueden estar unidos para formar un grupo amino cíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

10 un grupo de la siguiente fórmula (II-2):



(II-2)

15 en donde U es O o S, y R6' y R7' pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquino inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R6' y R7' pueden estar unidos para formar un grupo amino cíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

o

20 un grupo de la siguiente fórmula (II-3):



(II-3)

25 en donde R6'' y R7'' pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquino inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R6'' y R7'' pueden estar unidos para formar un grupo amino cíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (al que se hará referencia a veces en lo sucesivo en la presente memoria simplemente como "el compuesto de la presente invención"), una composición farmacéutica que contiene el mismo, o un inhibidor de serina proteasa que contiene el mismo como un principio activo.

30

La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) que se ha mencionado en lo que antecede en donde

35 R1, R2, R3 y R4 pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfono, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo aciloxi inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior o un grupo sulfamoilo,

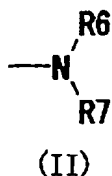
40

HetAr es tal como se ha definido en lo que antecede,

X es un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alquino inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes,

45 Y es un grupo carbonilo, un grupo tiocarbonilo o un grupo sulfonilo, y

A es -OR5 (R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior), o un grupo de la siguiente fórmula (II):

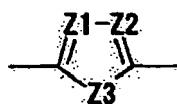


en donde

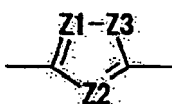
5 R6 y R7 pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquino inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo alcoxilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R6 y R7 pueden estar unidos para formar un grupo amino cíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) que se ha mencionado en lo que antecede en donde R1, R2, R3 y R4 son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro o un grupo halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) que se ha mencionado en lo que antecede en donde -HetAr- es un grupo de anillo heteroaromático representado por la siguiente fórmula (III-1) o (III-2):



(III - 1)



(III - 2)

en donde Z1 y Z2 son, cada uno, independientemente CRa o un átomo de nitrógeno, y Z3 es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NRb, en donde Ra y Rb pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo aciloxi inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior o un grupo sulfamoilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) que se ha mencionado en lo que antecede en donde -HetAr- es un grupo que contiene un grupo de anillo heteroaromático representado por la fórmula (III-1) o (III-2), y

en las fórmulas (III-1) y (III-2), Z1 y Z2 son, cada uno, independientemente CRa o un átomo de nitrógeno, y Z3 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

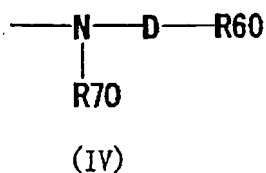
30 La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) que se ha mencionado en lo que antecede en donde X es un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alquilenilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, y el sustituyente se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior y un grupo acilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) que se ha mencionado en lo que antecede en donde Y es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) que se ha mencionado en lo que antecede en donde A es -OR5 (R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) que se ha mencionado en lo que antecede en donde A es un grupo de la siguiente fórmula (IV):



5 en donde R60 es un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfono, un grupo alcoxicarbonilo inferior o un grupo hidroxilo,

D es un grupo alquileo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilenilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alquinileno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, el sustituyente se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfono, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo aciloxi inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo arilsulfonilamino que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo ariloxi que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo ariltio que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo aralquilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo aralquiloxi que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo aralquiltio que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo oxi heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo tio heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes y un grupo oxo, y

R70 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alcoxilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R70 y D pueden estar unidos para formar un grupo amino cíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) que se ha mencionado en lo que antecede en donde

A es un grupo de la fórmula (IV) que se ha mencionado en lo que antecede, en el grupo de la fórmula (IV), R60 es un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alcoxicarbonilo inferior o un grupo hidroxilo,

30 D es un grupo alquileo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, el sustituyente se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo arilsulfonilamino que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes y un grupo oxo, y

R70 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alcoxilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R70 y D pueden estar unidos para formar un grupo amino cíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) que se ha mencionado en lo que antecede en donde R1, R2, R3 y R4 son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro o un átomo de flúor, y

HetAr es furano, tiofeno o tiazol, teniendo opcionalmente, cada uno, un sustituyente o sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 La presente invención también proporciona un inhibidor de serina proteasa intestinal, que comprende el derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico que se ha mencionado en lo que antecede, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo.

La presente invención también proporciona un inhibidor doble de tripsina y enteropeptidasa, que comprende el derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico que se ha mencionado en lo que antecede, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo.

La presente invención también proporciona un inhibidor hiperglicémico o un agente hipoglicémico, que comprende el derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico que se ha mencionado en lo que antecede, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo.

- 5 La presente invención también proporciona un fármaco profiláctico o terapéutico para la diabetes, que comprende el derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico que se ha mencionado en lo que antecede, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo.

La presente invención también proporciona un sensibilizador a la insulina que comprende el derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico que se ha mencionado en lo que antecede, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo.

- 10 La presente invención también proporciona un fármaco profiláctico o terapéutico para la obesidad, hiperlipidemia, complicación diabética o síndrome metabólico, que comprende el derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico que se ha mencionado en lo que antecede, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo.

- 15 El derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico que se ha mencionado en lo que antecede puede usarse en un método de prevención o tratamiento de la diabetes, que comprende la administración de una cantidad efectiva del derivado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De forma similar, el derivado puede usarse en un método para mejorar la resistencia a la insulina, que comprende la administración de una cantidad efectiva del derivado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Este también puede usarse en un método para prevenir o tratar la obesidad, hiperlipidemia, complicación diabética o síndrome metabólico, que comprende la administración de una cantidad efectiva del derivado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### **Efecto de la invención**

El compuesto de la presente invención tiene una acción supresora de la elevación de glucosa en sangre y puede usarse preferiblemente como un fármaco para el tratamiento o la profilaxis de diabetes.

#### **25 Descripción de realizaciones**

La presente invención se explica con detalle en lo siguiente.

- 30 En la presente memoria descriptiva, el “que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes” quiere decir “que está sustituido o no sustituido”. A menos que se especifique lo contrario, la posición y el número de los sustituyentes pueden ser cualesquiera, y no están particularmente limitados. Cuando están sustituidos con dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes. Los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfono, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo alcóxicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo sulfamoilo y similares.

- 40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del sustituyente del “grupo arilsulfonilamino que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes”, “grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes”, “grupo arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes”, “grupo ariloxi que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes”, “grupo ariltio que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes”, “grupo aralquilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes”, “grupo aralquiloxi que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes”, “grupo aralquiltio que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes”, “grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes”, “grupo oxi heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes” y “grupo tio heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes” incluyen un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfono, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo alcóxicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo sulfamoilo y similares.

- 50 El “anillo heteroaromático” en la presente memoria descriptiva es un anillo aromático de 5 a 10 miembros que opcionalmente contiene 1 - 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares, y los ejemplos del mismo incluyen un monociclo, y un anillo aromático condensado en donde dos anillos aromáticos están condensados. Los ejemplos del monociclo incluyen furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y similares. Los ejemplos del anillo aromático condensado incluyen indol, isoindol, benzofurano, benzotiofeno, indolizina, quinolina, isoquinolina, purina, 1H-indazol, quinazolina, cinolina, quinoxalina, ftalazina, pteridina, benzoxazol, benzotiazol,

bencimidazol y similares.

El "grupo amino cíclico" en la presente memoria descriptiva es un grupo amino cíclico saturado o insaturado que tiene un número de carbonos de 2 - 7, que puede contener uno o más heteroátomos en el anillo, tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo pirrolidinilo, un grupo pirrolinilo, un grupo piperidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo piperidinonilo, un grupo piperazinonilo y similares.

El "grupo alquilo inferior" es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada o cíclico que tiene un número de carbonos de 1 - 6. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo isopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo neopentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo 3-pentilo, un grupo 2-hexilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopentilo y similares.

El "grupo alqueno inferior" es un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 6, que incluye cada isómero. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo, un grupo pentenilo, un grupo hexenilo y similares.

El "grupo alquino inferior" es un grupo alquino de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 6, que incluye cada isómero. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo pentinilo y similares.

El "grupo alqueno inferior" es un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada o cíclico que tiene un número de carbonos de 1 - 6, dando preferencia a una cadena lineal o una cadena ramificada. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo n-propileno  $-(CH_2)_3-$ , un grupo n-butileno  $-(CH_2)_4-$ , un grupo n-pentileno  $-(CH_2)_5-$ , un grupo n-hexileno  $-(CH_2)_6-$ , un grupo isopropileno, un grupo isobutileno, un grupo isopentileno,  $-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ ,  $-CH_2-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-$  y similares.

El "grupo alqueno inferior" es un grupo alqueno inferior de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 6, que incluye cada isómero. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo vinileno, un grupo 1-propenileno, un grupo 2-propenileno, un grupo 2-butenileno, un grupo 3-butenileno, un grupo pentenileno, un grupo hexenileno,  $-CH=C(CH_3)-$  y similares.

El "grupo alquino inferior" es un grupo alquino de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 6, que incluye cada isómero. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo etinileno, un grupo 1-propinileno, un grupo 2-propinileno, un grupo 2-butinileno, un grupo 3-butinileno, un grupo pentinileno y similares.

Los ejemplos del "grupo halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares.

El "grupo acilo inferior" es un grupo acilo que tiene un grupo alquilo o grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada o cíclico que tiene un número de carbonos de 1 - 6. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloilo, un grupo hexanoilo, un grupo acrililo, un grupo metacrililo, un grupo crotonoilo, un grupo isocrotonoilo, un grupo ciclopropanoilo, un grupo ciclobutanoilo, un grupo ciclopentanoilo, un grupo ciclohexanoilo y similares.

El "grupo alcoilo inferior" es un grupo alcoilo que tiene un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada o cíclico que tiene un número de carbonos de 1 - 6. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo n-butoxi, un grupo n-pentiloxi, un grupo n-hexiloxi, un grupo isopropoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi y un grupo ciclohexiloxi.

El "grupo alquilo inferior" es un grupo alquilo que tiene un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada o cíclico que tiene un número de carbonos de 1 - 6. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo n-propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo n-butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo sec-butiltio, un grupo terc-butiltio, un grupo ciclopropiltio, un grupo ciclobutiltio, un grupo ciclopentiltio, un grupo ciclobutiltio y similares.

El "grupo alquilamino inferior" es un grupo amino mono- o di-sustituido con el "grupo alquilo inferior" que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo etilmetilamino y similares.

El "grupo aciloxi inferior" es un grupo en donde un átomo de oxígeno está unido al carbono del resto carbonilo del "grupo acilo inferior" que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo acetiloxi, un grupo propioniloxi, un grupo butiriloxi, un grupo isobutiriloxi, un grupo valeriloxi, un grupo isovaleriloxi, un grupo pivaloiloxi, un grupo hexanoiloxi, un grupo acrililoxi, un grupo metacrililoxi, un grupo crotonoiloxi, un grupo

isocrotonoiloxi y similares.

El "grupo acilamino inferior" es un grupo en donde un átomo de nitrógeno está unido al carbono del resto carbonilo del "grupo acilo inferior" que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo acetilamino, un grupo propionilamino, un grupo butirilamino, un grupo isobutirilamino, un grupo valerilamino, un grupo isovalerilamino, un grupo pivaloilamino, un grupo hexanoilamino, un grupo acriloilamino, un grupo metacriloilamino, un grupo crotonoilamino, un grupo isocrotonoilamino y similares.

El "grupo alcoxycarbonilo inferior" es un grupo carbonilo que tiene el "grupo alcoxilo inferior" que se ha mencionado en lo que antecede. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo n-butoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo sec-butoxycarbonilo, un grupo terc-butoxycarbonilo y similares.

El "grupo alquilcarbamoilo inferior" es un grupo en donde un átomo de nitrógeno del "grupo alquilamino inferior" o "grupo amino cíclico" que se han mencionado en lo que antecede, y un átomo de carbono del grupo carbonilo están unidos. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo N-metilcarbamoilo, un grupo N-etilcarbamoilo, un grupo N,N-dimetilcarbamoilo, un grupo 1-pirrolidinilcarbonilo, un grupo 1-piperidinilcarbonilo, un grupo 4-morfolinilcarbonilo y similares.

El "grupo alquilsulfonilamino inferior" es un grupo en donde un átomo de nitrógeno está unido a un grupo sulfonilo en donde el "grupo alquilo inferior" que se ha mencionado en lo que antecede está unido a un átomo de azufre. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo propilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino, un grupo butilsulfonilamino, un grupo isobutilsulfonilamino y similares.

El "grupo arilsulfonilamino" es un grupo en donde un átomo de nitrógeno está unido a un átomo de azufre de un grupo sulfonilo sustituido con un grupo arilo. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo fenilsulfonilamino, un grupo naftilsulfonilamino y similares.

Los ejemplos del "grupo arilo" incluyen un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 - 14 tal como un grupo fenilo, un grupo naftilo y similares.

El "grupo heterocíclico" es un grupo heterocíclico de monocíclico a tricíclico de 5 a 14 miembros que contiene, como un átomo de anillo, 1 - 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Cualquier átomo de carbono como un átomo de anillo puede estar sustituido con un grupo oxo, y un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno puede oxidarse para formar un óxido. Además, este puede estar condensado con un anillo de benceno. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo benzoxazolilo (= un grupo benzooxazolilo), un grupo benzotiazolilo, un grupo bencimidazolilo (= un grupo benzoimidazolilo), un grupo indazolilo, un grupo bencisoxazolilo, un grupo bencisotiazolilo, un grupo benzofurazanilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo purinilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolilo, un grupo cinnolinilo, un grupo ftalazinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo pteridinilo, un grupo imidazooxazolilo, un grupo imidazotiazolilo, un grupo imidazoimidazolilo, un grupo dibenzofuranilo, un grupo dibenzotienilo, un grupo carbazolilo, un grupo acridinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirrolinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidrotiofenilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo quinuclidinilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrotiopiranilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo dioxolanilo, un grupo homopiperidinilo, un grupo homopiperazinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo cromanilo, un grupo isocromanilo, un grupo tetrahidronaftiridinilo, un grupo azaindolilo y similares. Preferiblemente, se puede mencionar un grupo tiadiazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo tiazolidinilo y similares.

El "grupo tiofenileno" es tiofeno divalente. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo tiofeno-2,5-diilo y similares.

La "serina proteasa" en la presente memoria descriptiva es una proteasa que tiene, como un residuo catalítico, un residuo de serina que tiene nucleofilia. Por ejemplo, se puede mencionar tripsina, quimiotripsina, elastasa, enteropeptidasa, caliceína, trombina, factor Xa y triptasa y similares. Además, la "inhibición de serina proteasa" en la presente memoria descriptiva quiere decir la disminución o desaparición de la actividad de serina proteasa que se ha mencionado en lo que antecede. Preferiblemente, esta es una inhibición de la actividad de serina proteasas intestinales tales como tripsina, enteropeptidasa, quimiotripsina, elastasa y similares, de manera particularmente preferible, una inhibición de las actividades de tripsina y de enteropeptidasa.

El inhibidor de serina proteasa de la presente invención es un inhibidor doble que inhibe de forma simultánea por lo menos tripsina y enteropeptidasa.

La diabetes en la presente memoria descriptiva quiere decir diabetes mellitus de tipo I y diabetes mellitus de tipo II, dando preferencia a la diabetes mellitus de tipo II.

En la presente invención, el derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente tal como sigue.

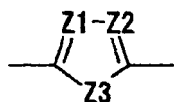
En la fórmula (I), preferiblemente, R1, R2, R3 y R4 son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo halógeno y similares, más preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y similares, de manera particular y extremadamente preferible un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y similares.

En la fórmula (I), el grupo representado por HetAr es un anillo aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, y se puede mencionar furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol y similares. Un anillo de heteroarilo de 5 miembros es más preferible, y se puede mencionar furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol y similares, y de manera particularmente preferible, se puede mencionar furano, tiofeno, tiazol y similares.

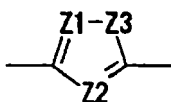
En el presente caso, como el heteroátomo, se puede mencionar un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y similares.

Además, cuando un grupo representado por HetAr tiene un sustituyente, los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo aciloxi inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo sulfamoilo y similares. Preferiblemente, se puede mencionar un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo sulfamoilo y similares. Más preferiblemente, se puede mencionar un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquilamino inferior y similares. El número de los sustituyentes es preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 o 2, aún más preferiblemente 1. Además, el grupo representado por HetAr está preferiblemente no sustituido.

Un grupo representado por HetAr es preferiblemente un grupo de la siguiente fórmula (III-1) o (III-2).



(III-1)



(III-2)

en donde Z1 y Z2 son, cada uno, independientemente CRa o un átomo de nitrógeno, y Z3 es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NRb, en donde Ra y Rb pueden ser los mismos o diferentes, y se selecciona, cada uno, independientemente de entre un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo aciloxi inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior y un grupo sulfamoilo.

En grupos de las fórmulas (III-1) y (III-2), Z1 es preferiblemente CH o un átomo de nitrógeno, y CH es particularmente preferible.

En grupos de las fórmulas (III-1) y (III-2), Z2 es preferiblemente CH.

En grupos de las fórmulas (III-1) y (III-2), Z3 es preferiblemente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

En grupos de las fórmulas (III-1) y (III-2), preferiblemente, Ra y Rb son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo sulfamoilo y similares, y un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquilamino inferior y similares son más preferibles.

En la fórmula (I), X es preferiblemente un grupo alquileo inferior de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 o un grupo alquilenilo inferior de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 4, y un grupo alquileo inferior de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un

número de carbonos de 1 - 5 es más preferible.

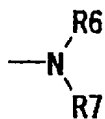
Cuando X es un grupo tiofenileno, este es un grupo tiofenileno no sustituido.

En la fórmula (I), cuando un grupo representado por X tiene un sustituyente, los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo alquilo inferior, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo aciloxi inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo sulfamoilo y similares, y un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo inferior, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo aciloxi inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo sulfamoilo y similares son preferibles. El número de los sustituyentes es preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 o 2, aún más preferiblemente 1. Además, el grupo representado por X está preferiblemente no sustituido.

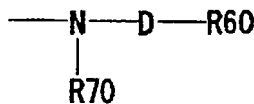
En la fórmula (I), Y es preferiblemente un grupo carbonilo.

En la fórmula (I), A es preferiblemente un grupo representado por -OR<sub>5</sub>, un grupo de la siguiente fórmula (II), un grupo de la siguiente fórmula (IV), -U-CH(R<sub>6</sub>')R<sub>7</sub>' o -NH-N(R<sub>6</sub>'')R<sub>7</sub>'.

Además, en la fórmula (I), A es preferiblemente un grupo representado por -OR<sub>5</sub>, un grupo de la siguiente fórmula (II) o un grupo de la siguiente fórmula (IV). De entre estos, un grupo representado por la siguiente fórmula (IV) es particularmente preferible.



(II)



(IV)

Cuando el grupo representado por A es -OR<sub>5</sub>, como R<sub>5</sub> se prefiere un átomo de hidrógeno.

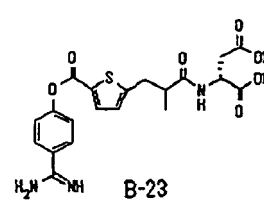
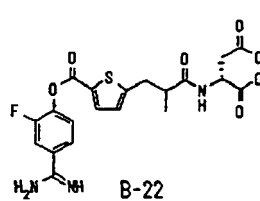
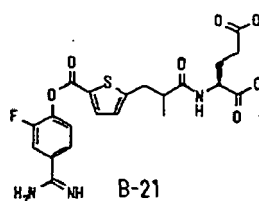
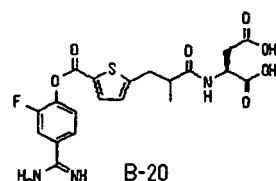
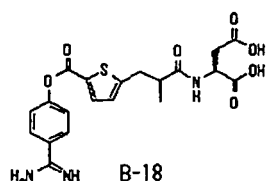
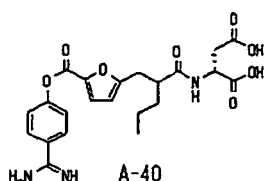
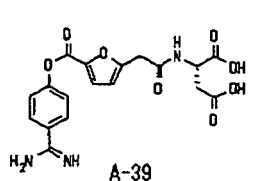
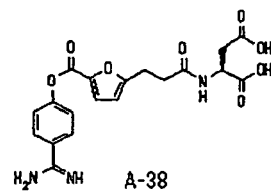
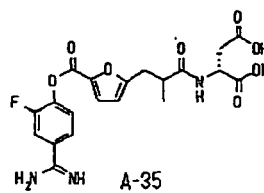
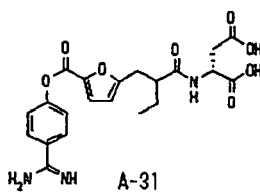
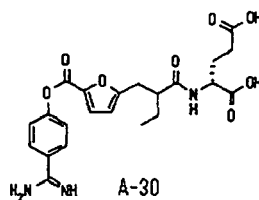
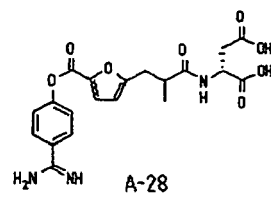
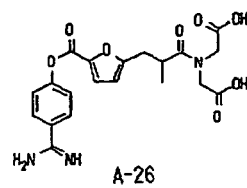
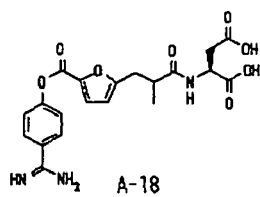
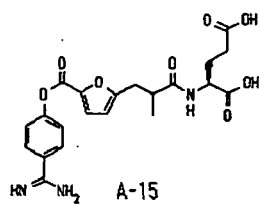
En un grupo de la siguiente fórmula (II), preferiblemente, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior y similares, y un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que tiene un número de carbonos de 1 - 3 o similares es particularmente preferible.

En el presente caso, cuando un grupo representado por R<sub>6</sub> o R<sub>7</sub> tiene un sustituyente, los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo aciloxi inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo arilsulfonilamino que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo ariloxi que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo ariltio que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo aralquilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo aralquilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo aralquiltio que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo oxi heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo tio heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo oxo y similares. Un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo oxo y similares son preferibles, y un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alcocarbonilo inferior y similares son particularmente preferibles. El número de los sustituyentes es preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 o 2.

Como un grupo amino cíclico formado por R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> unidos entre sí, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo y similares son preferibles.

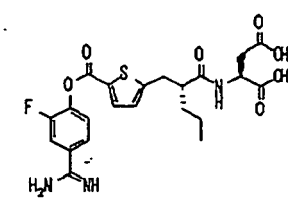
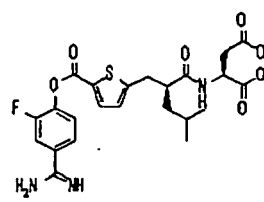
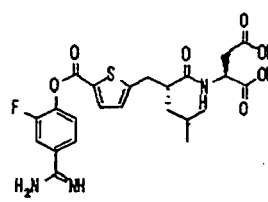
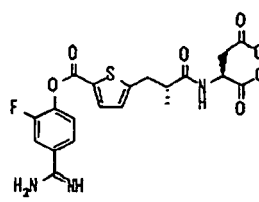
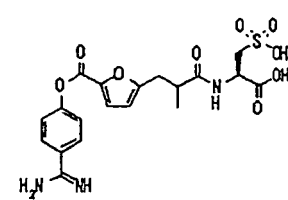
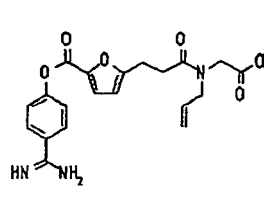
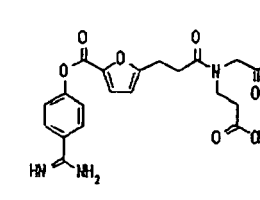
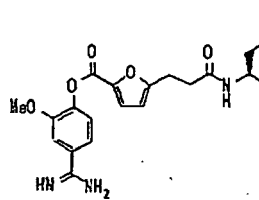
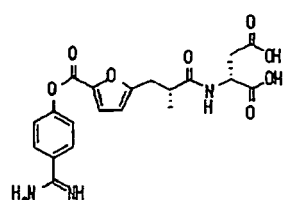
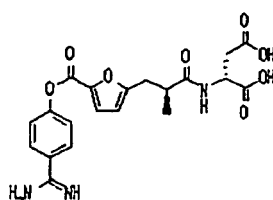
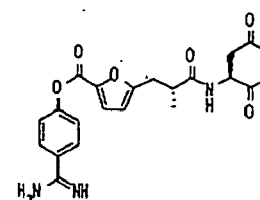
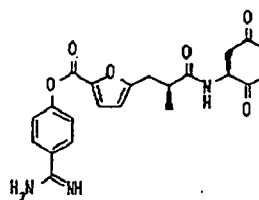
- 5 Cuando el grupo amino cíclico formado por R6 y R7 unidos entre sí tiene un sustituyente, los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo sulfamoilo, un grupo oxo y similares. Un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxycarbonilo inferior y similares son preferibles. El número de los sustituyentes es preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 o 2.
- 10 En un grupo de la fórmula (IV), R60 es preferiblemente un grupo carboxilo o un grupo sulfo, y un grupo carboxilo es particularmente preferible.
- En un grupo de la fórmula (IV), D es preferiblemente un grupo alquileo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, y un grupo alquileo inferior que tiene un número de carbonos de 1 - 3 es particularmente preferible.
- 15 En un grupo de la fórmula (IV), cuando un grupo representado por D tiene un sustituyente, los ejemplos preferibles del sustituyente incluyen un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo oxo y similares, y un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alcoxycarbonilo inferior y similares son particularmente preferibles. El número de los sustituyentes es preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 o 2, aún más preferiblemente 1. Además, el grupo representado por D está preferiblemente no sustituido.
- 20 En un grupo de la fórmula (IV), R70 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que tiene un número de carbonos de 1 - 3, un grupo alcoxilo inferior que tiene un número de carbonos de 1 - 2 o similares, y un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que tiene un número de carbonos de 1 - 3 y similares son particularmente preferibles.
- 25 En un grupo de la fórmula (IV), cuando el grupo representado por R70 tiene un sustituyente, los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo aciloxi inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo arilsulfonilamino que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo ariloxi que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo ariltio que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo aralquilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo aralquiltio que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo oxi heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo tio heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo oxo y similares. Un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo oxo y similares son preferibles, y un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo sulfo y un grupo alcoxycarbonilo inferior son particularmente preferibles. El número de los sustituyentes es preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 o 2, aún más preferiblemente 1.
- 30 Como el grupo amino cíclico formado por R70 y D unidos entre sí, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo y similares son preferibles.
- 35 Cuando el grupo amino cíclico formado por R70 y D unidos entre sí tiene un sustituyente, los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo sulfamoilo, un grupo oxo y similares, y un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxycarbonilo inferior y similares son preferibles. El número de los sustituyentes es preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 o 2, aún más preferiblemente 1.
- 40 Un derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico en donde, en un grupo de la fórmula (IV), R60 es un grupo carboxilo, D es un grupo alquileo inferior que opcionalmente tiene un grupo carboxilo, y R70 es un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo carboxilo o un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es particularmente preferible.
- 45 Un derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico representado por cualquiera de las siguientes fórmulas o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo es preferible.

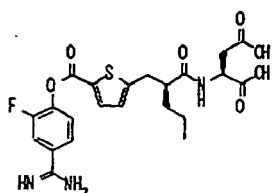


5

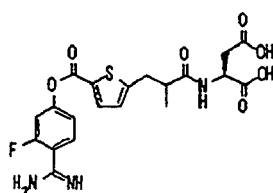
Un derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico representado por cualquiera de las siguientes fórmulas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también es preferible.



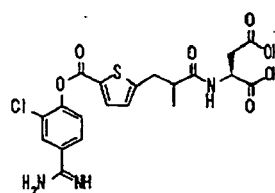
10



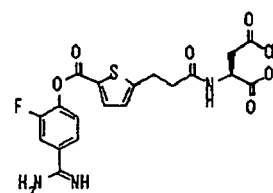
B-29



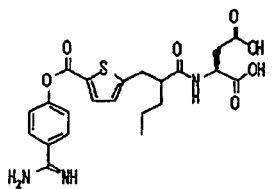
B-30



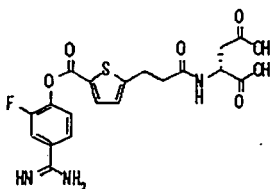
B-31



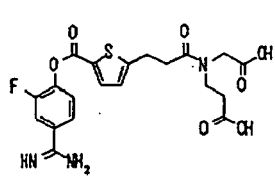
B-32



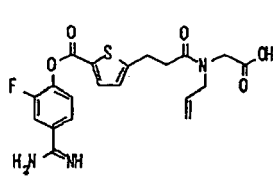
B-33



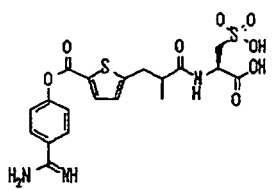
B-36



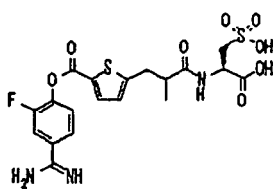
B-37



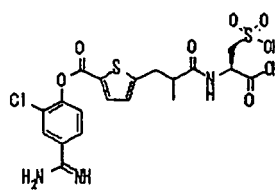
B-38



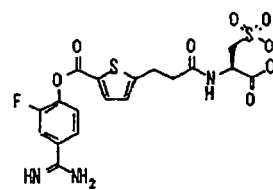
B-39



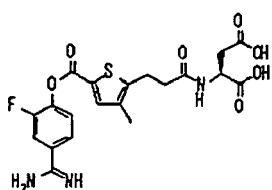
B-41



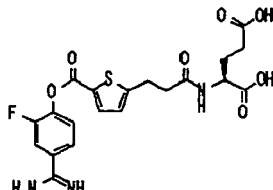
B-44



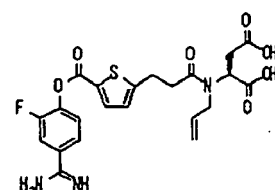
B-45



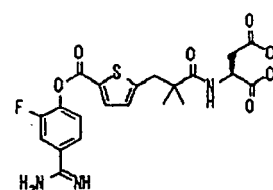
B-61



B-62



B-63



B-64

- 5 Como realizaciones preferibles del derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede mencionar lo siguiente.

[Compuesto a]

Un compuesto representado por la fórmula (I) en donde R1 es un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo halógeno o un grupo alcoxilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6,

- 10 R3 es un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno,

R2 y R4 son átomos de hidrógeno,

HetAr es furano, tiofeno o tiazol, teniendo opcionalmente, cada uno, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6,

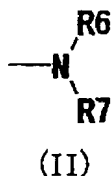
X es

- 15 (1) un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6, que opcionalmente tiene un grupo carboxilo,  
(2) un grupo alquilenilo inferior de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 6,  
(4) un grupo tiofenileno,

- 20 Y es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo,

A es -OR5 (R5 es un átomo de hidrógeno);

un grupo de la siguiente fórmula (II):



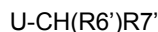
en donde

- 5 R6 es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6, que opcionalmente tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 - 14 y que opcionalmente tiene un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfono, un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y un grupo carbamoilo, y

R7 es

- 10 (1) un átomo de hidrógeno,  
 (2) un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y que opcionalmente tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 - 14, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo o  
 (3) un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 6, o
- 15 R6 y R7 están opcionalmente unidos para formar un grupo pirrolidinilo o un grupo piperidinilo, cada uno de los cuales opcionalmente tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo;

un grupo de la siguiente fórmula (II-2):



- 20 (II-2)

en donde U es O o S, y R6' y R7' pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y que opcionalmente tiene un grupo carboxilo, o un grupo carboxilo; o

un grupo de la siguiente fórmula (II-3):

- 25  $-NH-N(R6'')R7''$

(II-3)

en donde R6'' y R7'' pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y que opcionalmente tiene un grupo carboxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 [Compuesto b]

Un compuesto representado por la fórmula (I) en donde R1 es un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo halógeno o un grupo alcoxilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6,

R3 es un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno,

R2 y R4 son átomos de hidrógeno,

- 35 HetAr es furano, tiofeno o tiazol, teniendo opcionalmente, cada uno, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6,

X es

(1) un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y que opcionalmente tiene un grupo carboxilo,

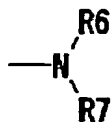
- 40 (2) un grupo alqueno inferior de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 6,  
 o

(4) un grupo tiofenileno,

Y es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo,

A es -OR5 (R5 es un átomo de hidrógeno),

un grupo de la siguiente fórmula (II):



5 (II)

en donde

10 R6 es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y que tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 - 14 y que opcionalmente tiene un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfono, un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y un grupo carbamoilo, y

R7 es

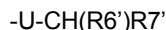
(1) un átomo de hidrógeno,

15 (2) un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y que opcionalmente tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 - 14, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo o

(3) un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 6, o

R6 y R7 están opcionalmente unidos para formar un grupo pirrolidinilo o un grupo piperidinilo, teniendo cada uno 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo,

20 un grupo de la siguiente fórmula (II-2):



(II-2)

25 en donde U es O o S, y R6' y R7' pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y que tiene un grupo carboxilo o un grupo carboxilo, o

un grupo de la siguiente fórmula (II-3):



(II-3)

30 en donde R6'' y R7'' pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y que tiene un grupo carboxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Compuesto c]

Un compuesto representado por la fórmula (I) en donde R1 es un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo halógeno o un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6,

35 R3 es un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno,

R2 y R4 son átomos de hidrógeno,

HetAr es furano, tiofeno o tiazol, teniendo opcionalmente, cada uno, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6,

X es

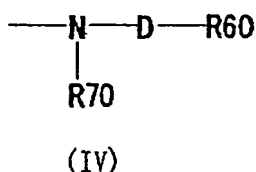
(1) un grupo alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y que opcionalmente tiene un grupo carboxilo,

5 (2) un grupo alquilenilo inferior de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 6, o

(4) un grupo tiofenileno,

Y es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo,

A es -OR5 (R5 es un átomo de hidrógeno) o un grupo de la siguiente fórmula (IV):



10 en donde

R6O es un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona o un grupo hidroxilo,

15 D es un grupo alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, y el sustituyente se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 - 14 y que opcionalmente tiene un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo sulfo y un grupo carbamoilo, y

R7O es

(1) un átomo de hidrógeno,

20 (2) un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y que opcionalmente tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo arilo que tiene un número de carbonos de 6 - 14, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo o

(3) un grupo alquilenilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 6, o

R7O y D están opcionalmente unidos para formar un grupo pirrolidinilo o un grupo piperidinilo, teniendo opcionalmente, cada uno, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Como la actividad inhibidora de serina proteasa, una actividad de inhibición de forma simultánea de tripsina y enteropeptidasa es preferible.

30 Cuando el compuesto de la presente invención puede formar una sal, una sal farmacéuticamente aceptable es preferible. Los ejemplos de tal sal farmacéuticamente aceptable para un compuesto que tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxilo y similares incluyen sal de carbonato de amonio, sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio y similares, sales con metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio y similares, sal de aluminio, sal de zinc, sales con aminas orgánicas tales como trietilamina, etanolamina, morfina, pirrolidina, piperidina, piperazina, dicitohexilamina y similares, y sales con aminoácidos básicos tales como arginina, lisina y similares. Los ejemplos de tal sal farmacéuticamente aceptable para un compuesto que tiene un grupo básico incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y similares, sales con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido butírico, ácido hibénico, ácido pamoico, ácido enántico, ácido decanoico, ácido teóclico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido mandélico, ácido málico y similares, y sales con ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

40 El compuesto de la presente invención también abarca isómero óptico, estereoisómero, tautómero, rotámero, y mezclas del mismo a unas relaciones opcionales. Cada uno de estos puede obtenerse como un producto individual de acuerdo con un método de síntesis y un método de separación conocidos en sí mismos. Por ejemplo, un isómero óptico puede obtenerse mediante el uso de un producto intermedio de síntesis ópticamente activo o mediante la resolución óptica de un racemato de un producto intermedio de síntesis o producto final mediante un método convencional.

45 El compuesto de la presente invención también incluye solvatos del compuesto tales como hidrato, producto de

adición de alcohol y similares.

El compuesto de la presente invención puede convertirse en un profármaco. El profármaco de la presente invención quiere decir un compuesto que se convierte en el cuerpo para producir el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, cuando una forma activa contiene un grupo carboxilo o un grupo ácido fosfórico, se puede mencionar éster de la misma, amida de la misma y similares. Cuando una forma activa contiene un grupo carboxilo, se puede mencionar un grupo que va a convertirse en un grupo carboxilo mediante metabolismo oxidativo, tal como un grupo hidroximetilo y similares. Además, cuando la forma activa contiene un grupo amino, los ejemplos de la misma incluyen amida de la misma, carbamato de la misma y similares. Cuando la forma activa contiene un grupo hidroxilo, los ejemplos de la misma incluyen éster de la misma, carbonato de la misma, carbamato de la misma y similares. Cuando el compuesto de la presente invención se convierte en un profármaco, este puede estar unido a aminoácido o sacárido.

La presente invención también abarca un metabolito del compuesto de la presente invención. El metabolito del compuesto de la presente invención quiere decir un compuesto que resulta de la conversión del compuesto de la presente invención mediante una enzima metabólica y similares en el cuerpo. Por ejemplo, se puede mencionar un compuesto en donde un grupo hidroxilo se introduce en el anillo de benceno del compuesto de la presente invención debido al metabolismo, un compuesto en donde ácido glucurónico, glucosa o aminoácido está unido al resto ácido carboxílico del compuesto de la presente invención o un grupo hidroxilo añadido por el metabolismo, y similares.

El compuesto de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen una acción supresora de la elevación de glucosa en sangre superior para mamíferos tales como ser humano, bovino, caballo, perro, ratón, rata y similares, y pueden usarse como un medicamento, que se administra tal cual o como una composición farmacéutica que contiene el mismo mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con un método conocido en sí mismo. A pesar de que en general es preferible la administración oral, también puede emplearse la administración parenteral (p. ej., vías tales como administraciones intravenosas, subcutáneas, intramusculares, en supositorios, en enemas, en pomadas, en parches, sublinguales, en gotas para los ojos, por inhalación y similares). A pesar de que la dosis que se usa para los objetos que se han mencionado en lo que antecede se determina de acuerdo con el efecto de tratamiento deseado, el método de administración, la duración del tratamiento, la edad, el peso corporal y similares, se usa una dosis diaria de 1 µg - 10 g para la administración oral y de 0,01 µg - 1 g para la administración parenteral, que en general se administra a un adulto mediante una vía oral o parenteral en de una a varias porciones por día. Además, el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica que se ha mencionado en lo que antecede es aproximadamente de un 0,01 % en peso - 100 % en peso de la totalidad de la composición.

Los ejemplos del vehículo farmacéuticamente aceptable para la composición farmacéutica de la presente invención incluyen diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas que se usan de forma convencional como materiales de preparación. Por ejemplo, se puede mencionar excipiente, lubricante, aglutinante, disgregante, polímero soluble en agua y sal inorgánica básica en una preparación sólida; disolvente, agentes solubilizantes, agente de suspensión, agente de isotonicidad, agente de tamponamiento y lenitivo en una preparación líquida, y similares. Donde sea necesario, también pueden usarse aditivos generales tales como conservante, antioxidante, colorante, agente edulcorante, agente acidificante, agente efervescente, sabor y similares.

La forma farmacéutica de tal composición farmacéutica puede ser un comprimido, polvo, píldora, gránulo, cápsula, supositorio, solución, agente recubierto de azúcar, formulación de liberación prolongada, jarabe, suspensión, emulsión, trocisco, agente sublingual, preparación adhesiva, disgregante oral (comprimido), inhalante, enema, pomada, parche, cinta y gotas para los ojos, y estos pueden producirse usando agentes auxiliares de formulación convencionales y de acuerdo con un método convencional.

La composición farmacéutica de la presente invención puede producirse de acuerdo con un método que se usa de forma convencional en el campo de la técnica de la formulación farmacéutica, por ejemplo, el método que se describe en la Farmacopea Japonesa y similares. Se explican con detalle, en lo siguiente, métodos de producción específicos de la preparación.

Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención se prepara como una preparación oral, se añaden adicionalmente excipiente y, donde sea necesario, aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, agente saporífero y similares y la mezcla se procesa para dar, por ejemplo, comprimido, polvo, píldora, gránulo, cápsula, supositorio, solución, agente recubierto de azúcar, formulación de liberación prolongada, jarabe y similares de acuerdo con un método convencional. Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, sorbitol, celulosa cristalina y similares. Los ejemplos del aglutinante incluyen poli(alcohol vinílico), polivinil éter, etilcelulosa, metilcelulosa, goma arábiga, goma tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil almidón, polivinilpirrolidona y similares. Los ejemplos del disgregante incluyen almidón, agar agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, hidrógeno carbonato de sodio, citrato de calcio, dextrano, pectina y similares. Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice, aceite vegetal hidrogenado y similares. Como el colorante, se usa uno cuya adición a un producto farmacéutico es admisible, y como el agente saporífero, se usan polvo de cacao, mentol, ácido aromático, aceite de menta, borneol, corteza de canela en polvo y similares. Donde sea necesario, a estos comprimidos y gránulos se les aplica un recubrimiento según sea apropiado.

tal como recubrimiento de azúcar, recubrimiento de gelatina, y similares.

Cuando va a prepararse una inyección, un agente de ajuste de pH, agente de tamponamiento, estabilizante, conservante y similares se añaden donde sea necesario y la mezcla se procesa para dar una inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa de acuerdo con un método convencional.

- 5 A pesar de que el compuesto de la presente invención puede usarse como un agente para el tratamiento o la profilaxis de diabetes tal como se ha mencionado en lo que antecede, este también puede usarse en combinación con otros agentes terapéuticos para la diabetes y agentes para el tratamiento o la profilaxis de complicaciones diabéticas, que se usan en general. Los ejemplos de los agentes terapéuticos para la diabetes y agentes para el tratamiento o la profilaxis de complicaciones diabéticas, que se usan en general, incluyen combinaciones y mezclas de uno o más tipos de preparación de insulina, derivado de insulina, agente de tipo insulina, secretagogo de insulina, sensibilizador a la insulina, biguanida, inhibidor de gluconeogénesis, inhibidor de la absorción de glucosa, inhibidor de la reabsorción de glucosa renal, agonista del receptor adrenérgico  $\beta_3$ , péptido-1 (7-37) de tipo glucagón, análogos de péptido-1 (7-37) de tipo glucagón, agonista del receptor de péptido-1 de tipo glucagón, inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, inhibidor de aldosa reductasa, inhibidor de la formación de producto final de glicación avanzada, inhibidor de glicógeno sintasa quinasa-3, inhibidor de glicógeno fosforilasa, fármaco antihiperlipidémico, agente anoréctico, inhibidor de lipasa, agente antihipertensivo, agente de mejora de la circulación periférica, antioxidante, un fármaco terapéutico para neuropatía diabética y similares.

- Un medicamento que va a usarse en combinación con el compuesto de la presente invención puede mezclarse para dar un agente individual o formularse cada uno para dar preparaciones separadas, o prepararse para dar una preparación de combinación (conjunto, kit, paquete) obtenida al envasar cada una de las preparaciones formuladas por separado en un recipiente.

- La forma de administración de uso combinado no está particularmente limitada y se puede mencionar, por ejemplo, (1) administración como una preparación individual, (2) administración simultánea de preparaciones separadas mediante la misma vía de administración, (3) administración de preparaciones separadas de una forma escalonada mediante la misma vía de administración, (4) administración simultánea de preparaciones separadas mediante diferentes vías de administración, (5) administración de preparaciones separadas de una forma escalonada mediante diferentes vías de administración y similares.

Además, el compuesto de la presente invención también es útil incluso cuando está contenido en alimentos.

- Una composición alimentaria que contiene el compuesto de la presente invención es útil como un alimento para el tratamiento o la profilaxis de diabetes.

El "alimento" de la presente invención quiere decir alimentos generales, que incluyen alimentos para usos saludables especificados y alimentos con declaraciones de funciones nutritivas definidas por el sistema Alimentos con Declaraciones de Propiedades Saludables de la Agencia de Consumo, Gobierno de Japón, además de alimentos generales que incluyen los así denominados alimentos saludables, y abarcan además complementos dietéticos.

- La forma de la composición alimentaria de la presente invención no está particularmente limitada, y la composición puede adoptar cualquier forma siempre que esta pueda ingerirse por vía oral.

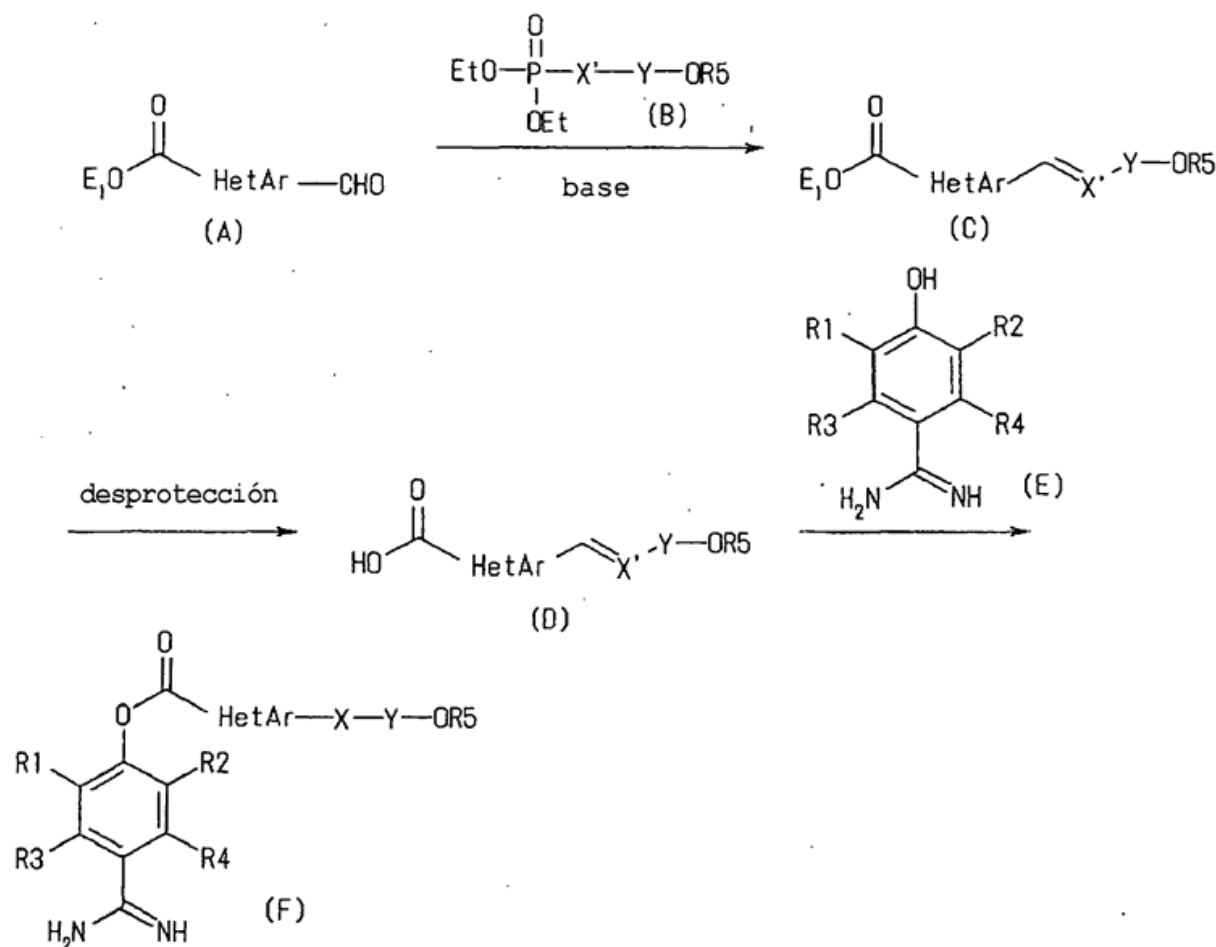
Los ejemplos de la misma incluyen polvo, gránulo, comprimido, cápsulas duras, cápsula blanda, líquido (bebidas, bebidas de gelatina y similares), caramelo, chocolate y similares, la totalidad de los cuales pueden producirse de acuerdo con un método conocido en sí mismo en el campo de la técnica.

- El contenido del compuesto de la presente invención en la composición alimentaria se determina de forma apropiada para dar una dosis apropiada dentro del intervalo indicado.

- La composición alimentaria de la presente invención puede usar otros aditivos alimentarios según sea necesario. Los ejemplos de tal aditivo alimentario incluyen los que se usan en general como componentes de alimentos saludables tales como zumo de frutas, dextrina, oligosacárido cíclico, sacáridos (monosacáridos tales como fructosa, glucosa y similares, y polisacáridos), acidulante, sabor, té verde en polvo y similares, que se usan para controlar y mejorar el sabor, emulsionante, colágeno, leche entera en polvo, agente espesante de polisacárido, agar agar y similares, que se usan para mejorar la textura y, además, vitaminas, calcio de cáscara de huevo, pantotenato de calcio, los otros minerales, jalea real, propóleo, miel, fibra dietética, Agaricus, quitina, quitosano, flavonoides, carotenoides, luteína, fitoterapia tradicional japonesa, condroitina, diversos aminoácidos, y similares.

- Se muestra en lo sucesivo un método de producción de un compuesto representativo a partir de los derivados de éster de ácido heteroarilcarboxílico representados por la fórmula (I), que es el compuesto de la presente invención.

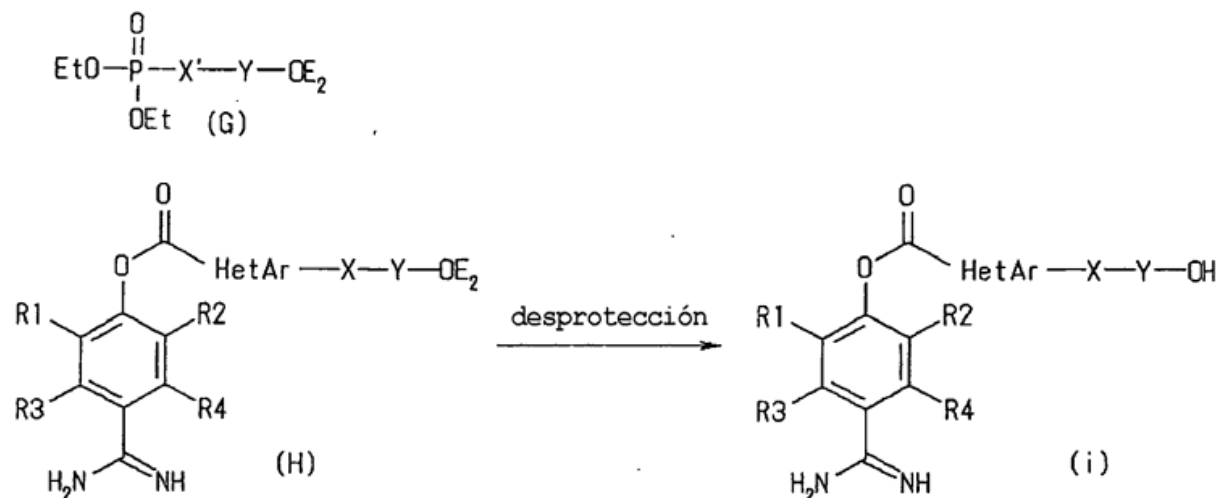
Un derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico (F) representado por la fórmula (I) en donde X es un grupo alquilenno inferior o un grupo alquenileno inferior, A es -OR<sub>5</sub>, y R<sub>5</sub> es un grupo alquilo inferior puede producirse tal como sigue.



- 5 Un derivado de alquenileno (C) puede sintetizarse haciendo que reaccione un aldehído (A) (en donde E<sub>1</sub> es un grupo protector tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terc-butilo, un grupo bencilo y similares) con reactivo de Wittig (B) (en donde X' es X o un grupo capaz de convertirse químicamente en X junto con metino entre HetAr y X' en (C)) en, por ejemplo, un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción, tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia de, por ejemplo, una base tal como hidruro de sodio y similares. El derivado de alquenileno (C) puede llevarse a un derivado de ácido carboxílico (D) mediante una desprotección tal como hidrólisis y similares en, por ejemplo, un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción, tal como tetrahidrofurano, metanol y similares, mediante el uso, por ejemplo, de una base tal como hidróxido de sodio y similares. El derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico (F) objetivo en donde X es un grupo alquenileno inferior puede producirse mediante la esterificación del derivado de ácido carboxílico (D) y el derivado de amidinofenol (E). Además, un derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico (F) en donde X es un grupo alquilenno inferior puede producirse al llevar a cabo, en cualquier fase durante las etapas de producción, una etapa de tratamiento con un catalizador tal como paladio al 10 % / carbono bajo una atmósfera de hidrógeno en, por ejemplo, un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción tal como metanol, etanol, acetato de etilo y similares.

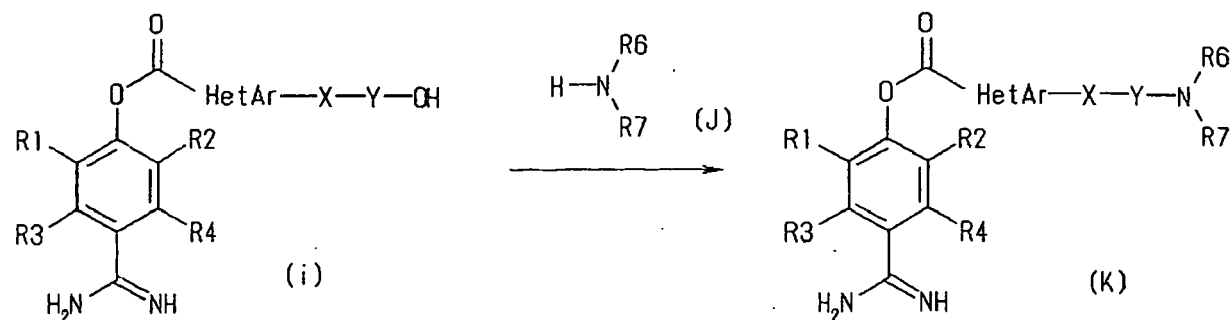
- La reacción de esterificación puede realizarse mediante un método conocido que es, por ejemplo, (1) un método que usa un haluro de ácido, (2) un método que usa un agente de condensación y similares. (1) El método que usa un haluro de ácido se realiza, por ejemplo, haciendo que reaccione un cloruro de ácido obtenido mediante reacción con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares en un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción, tal como diclorometano y similares, o sin disolvente en presencia o ausencia de, por ejemplo, un catalizador tal como N,N-dimetilformamida y similares, con alcohol en un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción tal como diclorometano, tetrahidrofurano y similares en presencia de una base tal como piridina y trietilamina. (2) El método que usa un agente de condensación se realiza, por ejemplo, haciendo que reaccione ácido carboxílico con alcohol en, por ejemplo, un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, diclorometano y similares en, por ejemplo, presencia o ausencia de una base tal como piridina, trietilamina y similares, mediante el uso de un agente de condensación tal como 1-etil-3-(3'-

dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), 1,3- dicianhidrohexilcarbodiimida y similares.

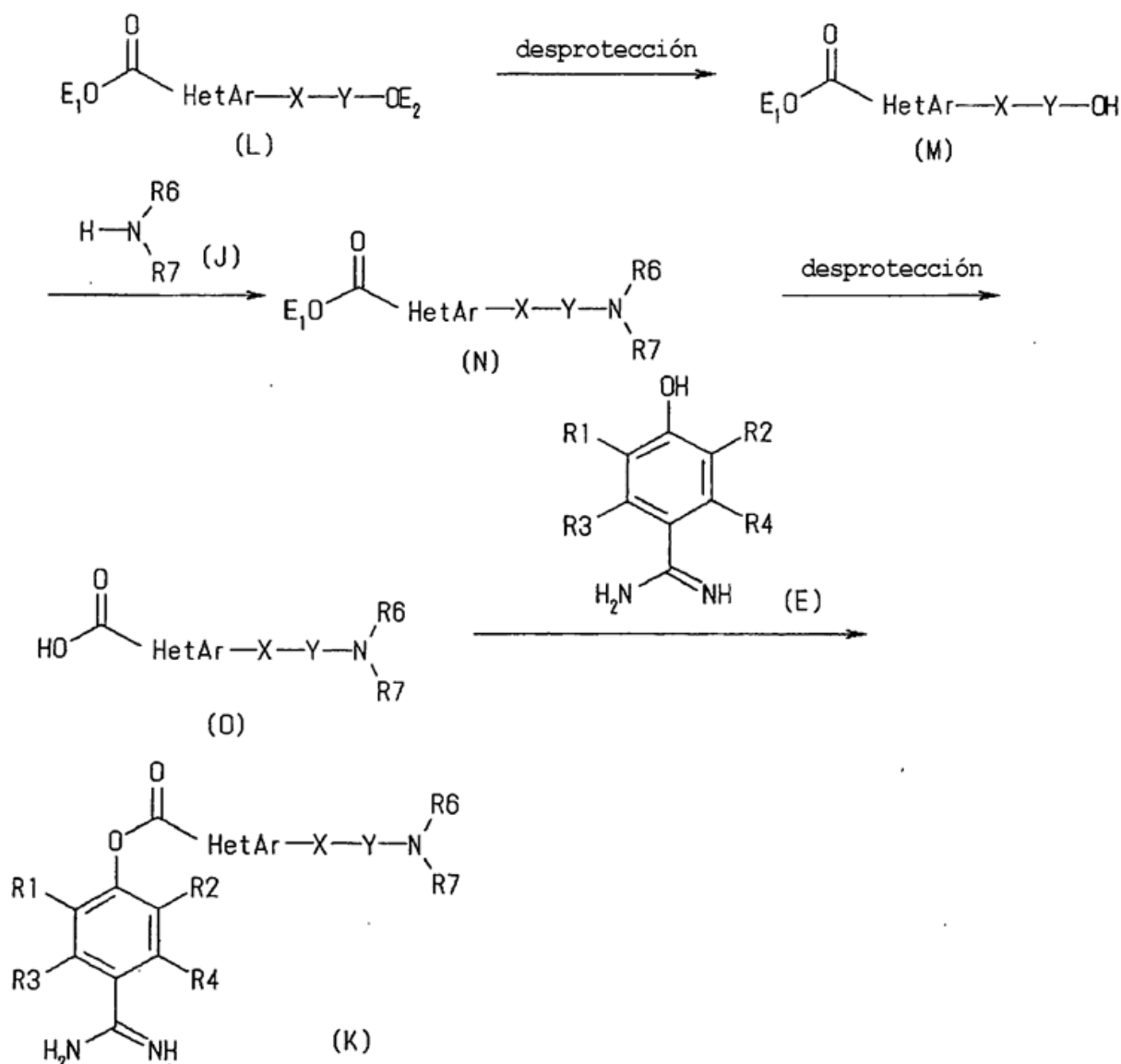


Un derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico (i) de la fórmula (I) en donde A es -OR5 y R5 es un átomo de hidrógeno puede producirse al someter un derivado de éster (H) obtenido mediante el uso de reactivo de Wittig (G) (en donde E2 es un grupo protector tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo, un grupo bencilo y similares) en lugar de reactivo de Wittig (B) a, por ejemplo, desprotección mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio y similares, hidrólisis con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similares, o tratamiento con, por ejemplo, paladio al 10 % / carbono y similares bajo una atmósfera de hidrógeno, y similares.

Además, un derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico (K) de la fórmula (I) en donde A es un grupo de la fórmula (II) puede producirse mediante la amidación de un derivado de ácido carboxílico, de ácido tiocarboxílico o de ácido sulfónico (i) con amina (J). La reacción de amidación del derivado de ácido carboxílico y de ácido tiocarboxílico se realiza usando la amina correspondiente en lugar de alcohol y de la misma forma que en la reacción de esterificación que se ha mencionado en lo que antecede. La reacción de amidación del derivado de ácido sulfónico se realiza usando la amina correspondiente en lugar de alcohol de la misma forma que en (1) el método que usa un haluro de ácido para la reacción de esterificación que se ha mencionado en lo que antecede.

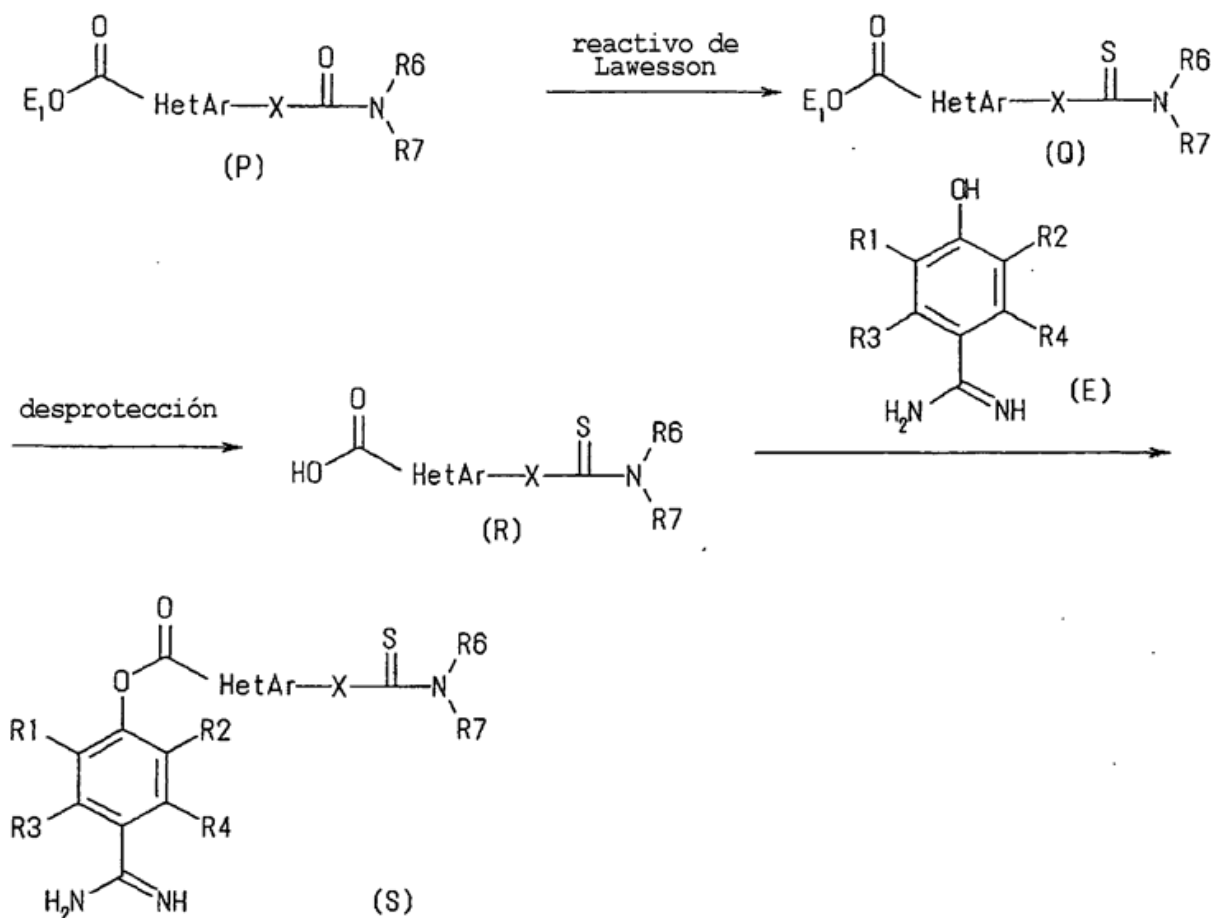


Además, un derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico (K) de la fórmula (I) en donde A es un grupo de la fórmula (II) también puede producirse tal como sigue.



- 5 Un derivado de ácido carboxílico, de ácido tiocarboxílico o de ácido sulfónico (M) puede obtenerse mediante la desprotección de un derivado de éster, de tioéster o de éster de ácido sulfónico (L) mediante, por ejemplo, hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio y similares, hidrólisis con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similares o tratamiento con, por ejemplo, paladio al 10 % / carbono y similares bajo una atmósfera de hidrógeno. Un derivado de amida (N) puede sintetizarse mediante la amidación del derivado de ácido carboxílico, de ácido tiocarboxílico o de ácido sulfónico (M) con amina (J). El derivado de amida (N) puede convertirse en un derivado de ácido carboxílico (O) mediante hidrólisis en, por ejemplo, un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción, tal como tetrahidrofurano, metanol y similares, mediante el uso, por ejemplo, de una base tal como hidróxido de sodio y similares. El derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico (K) objetivo puede producirse mediante la esterificación del derivado de ácido carboxílico (O) y el derivado de amidinofenol (E).
- 10

Además, un derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico (S) de la fórmula (I) en donde Y es un grupo tiocarbonilo y A es un grupo de la fórmula (II) también puede producirse tal como sigue.



Un derivado de tioamida (Q) puede sintetizarse haciendo que reaccione el derivado de amida (P) con reactivo de Lawesson y similares en, por ejemplo, un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción tal como tolueno y similares. El derivado de tioamida (Q) puede convertirse en un derivado de ácido carboxílico (R) mediante hidrólisis en, por ejemplo, un disolvente que no afecta de forma adversa a la reacción, tal como tetrahidrofurano, metanol y similares, mediante el uso, por ejemplo, de una base tal como hidróxido de sodio y similares. El derivado de éster de ácido heteroarilcarboxílico (S) objetivo puede producirse mediante la esterificación del derivado de ácido carboxílico (R) y el derivado de amidinofenol (E).

### Ejemplos

La presente invención se explica con detalle en lo siguiente haciendo referencia a los ejemplos. Estos son realizaciones preferibles de la presente invención.

#### Ejemplo 1: Síntesis de clorhidrato de 4-amidino-2-nitrofenol (M-8)

Clorhidrato de 4-amidinofenol (1,0 g, 5,8 mmol) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml), y ácido nítrico concentrado (0,38 ml) se añadió a  $-15^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 1 h mientras que se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a de  $-15^\circ\text{C}$  a  $-2^\circ\text{C}$ , y se añadió lentamente a agua helada. La mezcla se neutralizó mediante la adición lentamente de hidrógeno carbonato de sodio, y el sólido de color naranja precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y acetona, y se suspendió en metanol. Se añadió ácido clorhídrico 4 N / dioxano para disolver el sólido. Se añadió diisopropil éter a la solución, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con diisopropil éter y se secó para dar el compuesto del título (0,98 g) como un polvo de color amarillo pálido.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,40 (1H, a), 9,36 (2H, a), 9,05 (2H, a), 8,42 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 7,98 (1H, dd,  $J = 8,9, 2,3$  Hz), 7,34 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz).

EM (ESI)  $m/z$  182 ( $M + H$ ) $^+$

## Ejemplo 2: Síntesis de sal de ácido 4-amidino-2-bromofenol trifluoroacético (M-9)

Clorhidrato de 4-amidinofenol (1,0 g, 5,8 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), la mezcla se enfrió hasta -78°C y se añadió lentamente una solución de bromo (0,30 ml, 5,8 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se calentó de forma gradual hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (0,24 g, 0,73 mmol, 13 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,58 (1H, a), 9,12 (2H, a), 8,83 (2H, a), 8,04 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,7 Hz).

EM (ESI) m / z 215 [ $\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}$ ] $^+$ , 217 [ $\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}$ ] $^+$

## Ejemplo 3: Síntesis de sal de ácido 4-amidino-2-clorofenol trifluoroacético (M-10)

Clorhidrato de 4-amidinofenol (0,50 g, 2,9 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (25 ml), se añadió N-clorosuccinimida (0,39 g, 2,9 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (0,25 g, 0,88 mmol, 30 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,50 (1H, a), 9,12 (2H, a), 8,81 (2H, a), 7,91 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,7 Hz).

EM (ESI) m / z 171 [ $\text{M}(^{35}\text{Cl}) + \text{H}$ ] $^+$ , 173 [ $\text{M}(^{37}\text{Cl}) + \text{H}$ ] $^+$

## Ejemplo 4: Síntesis de sal de ácido 4-amidino-2-fluorofenol trifluoroacético (M-11)

A 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (3,0 g) se añadieron etanol (3 ml) y ácido clorhídrico 4 N - dioxano (27 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se concentró y se secó con una bomba de vacío. A continuación, la mezcla se disolvió en etanol (60 ml), se añadió carbonato de amonio (10,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 h, se añadió etanol (150 ml), el sólido se eliminó por filtración, y la solución obtenida se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para dar el compuesto del título (786 mg, 2,9 mmol, 13 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,28 (1H, s a), 9,19 (2H, s a), 9,02 (2H, s a), 7,75 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 7,59 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,4, 8,7 Hz).

EM (ESI) m / z 155 (M + H) $^+$

## Ejemplo 5: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 4-amidino-3-fluorofenol (M-12)

De la misma forma que en la síntesis de M-11 excepto por que se usó 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo en lugar de 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento 12 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,38 - 8,61 (4H, a), 7,50 (1H, dd, J = 9,6, 8,4 Hz), 6,78 - 6,73 (2H, m).

EM (ESI) m / z 155 (M + H) $^+$

## Ejemplo 6: Síntesis de éster terc-butílico de ácido 2-(dietilfosfono)propanoico (M-13)

Éster terc-butílico de ácido 2-bromo-propanoico (17,4 g, 83 mmol) y fosfito de trietilo (14,5 g, 87 mmol) se mezclaron, y la mezcla se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (23,9 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,20 - 4,08 (4H, m), 2,92 (1H, dq, J = 30,6, 7,2 Hz), 1,48 (9H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,40 - 1,30 (6H, m).

## Ejemplo 7: Síntesis de éster terc-butílico de ácido 2-(dietilfosfono)butanoico (M-14)

Éster terc-butílico de ácido dietilfosfonoacético (1,0 g, 4,0 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,4 ml), y se añadió hidruro de sodio al 60 % (0,17 g, 4,4 mmol) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta 0°C, se añadió yoduro de etilo (0,33 ml, 4,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó de forma sucesiva con ácido clorhídrico 0,5 N, agua y salmuera saturada, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / hexano = 57 / 43) para dar el compuesto del título (0,92 g, 3,3 mmol, 83 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,20 - 4,09 (4H, m), 2,76 (1H, ddd, J = 22,1, 10,4, 4,3 Hz), 2,00 - 1,83 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,99 (3H, td, J = 7,5, 1,1 Hz).

## Ejemplo 8: Síntesis de éster terc-butílico de ácido 2-(dietilfosfono)pentanoico (M-15)

De la misma forma que en la síntesis de M-14 excepto por que se usó bromuro de propilo en lugar de yoduro de etilo, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento 77 %).

5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,20 - 4,09 (4H, m), 2,85 (1H, ddd, J = 22,3, 11,2, 3,8 Hz), 2,05 - 1,73 (4H, m), 1,47 (9H, s), 1,45 - 1,29 (6H, m), 0,93 (3H, t, J = 7,2 Hz).

## Ejemplo 9: Síntesis de éster isopropílico de ácido 1-(dietilfosfono)etanosulfónico (M-16)

(Etapa 1) Síntesis de éster isopropílico de ácido etanosulfónico

10 A una solución de 2-propanol (2,4 ml, 32 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadieron trietilamina (3,5 ml, 25 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (2,0 ml, 21 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó de forma sucesiva con ácido clorhídrico 1 N, hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El agente desecante se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,4 g, 16 mmol, 75 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,81 (1H, sep, J = 6,4 Hz), 3,25 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,30 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz).

15 (Etapa 2) Síntesis de éster isopropílico de ácido 1-(dietilfosfono)etanosulfónico (M-16)

20 Una solución de éster isopropílico de ácido etanosulfónico (1,0 g, 6,6 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ , y se añadió n-butil-litio (1,57 M, 4,6 ml, 7,2 mmol). Después de agitar a  $-78^\circ\text{C}$  durante 20 min, se añadió clorofosfato de dietilo (0,52 ml, 3,6 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 40 / 60) para dar el compuesto del título (0,61 g, 2,1 mmol, 58 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,08 (1H, sep, J = 6,3 Hz), 4,29 - 4,18 (4H, m), 3,57 (1H, dq, J = 19,2, 7,3 Hz), 1,69 (3H, dd, J = 15,6, 7,3 Hz), 1,45 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,37 (6H, t, J = 6,9 Hz).

25 Ejemplo 10: Síntesis de ácido 5-[(1E)-2-(terc-butoxicarbonil)-prop-1-en-1-il]furan-2-carboxílico (M-1)

(Etapa 1) Síntesis de éster metílico de ácido 5-[(1E)-2-(terc-butoxicarbonil)-prop-1-en-1-il]furan-2-carboxílico

30 Ácido 5-formil-2-furancarboxílico (5 g, 35,7 mmol) se disolvió en acetona (100 ml), y se añadió lentamente gota a gota trimetilsilildiazometano / solución de hexano 2 M (23,2 ml, 46,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar éster metílico de ácido 5-formil-2-furancarboxílico como un producto en bruto.

35 Una solución de tetrahidrofurano (30 ml) de M-13 (14,3 g, 53,6 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión en agitación de hidruro de sodio al 60 % (1,86 g, 46,4 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y una solución de tetrahidrofurano (30 ml) del producto en bruto que se obtuvo anteriormente se añadió gota a gota a  $0^\circ\text{C}$ . Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se trató de acuerdo con un método convencional, y el producto objeto se extrajo mediante cromatografía en columna (disolvente mezclado con acetato de etilo al 5 - 10 % / hexano) para dar el compuesto del título (5,55 g, 20,8 mmol, 2 etapas 58 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,22 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,92 (3H, s), 2,21 (3H, d, J = 0,9 Hz), 1,53 (9H, s).

40 EM (ESI) m / z 267 (M + H)<sup>+</sup>

(Etapa 2) Síntesis de ácido 5-[(1E)-2-(terc-butoxicarbonil)-prop-1-en-1-il]furan-2-carboxílico (M-1)

45 Éster metílico de ácido 5-[(1E)-2-(terc-butoxicarbonil)-prop-1-en-1-il]furan-2-carboxílico (1,11 g, 4,17 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 se disolvió en metanol (7,65 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso 1 N (6,25 ml, 6,25 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 100 min. Se añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N (6,25 ml), la mezcla se agitó durante 10 min, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se añadieron acetato de etilo y una solución de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N, la capa orgánica se extrajo, y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron mediante deshidratación con sulfato de sodio. El disolvente del filtrado después de la filtración se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

50 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,33 - 7,25 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 3,6 Hz), 2,15 (3H, s), 1,48 (9H, s).

EM (ESI) m / z 253 (M + H)+

Ejemplo 11: Síntesis de ácido 5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)furan-2-carboxílico (M-2)

(Etapas 1) Síntesis de éster metílico de ácido 5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)furan-2-carboxílico

5 Éster terc-butílico de ácido (2E)-(5-metoxycarbonilfuran-2-il)-2-metilpropenoico (2,96 g, 11,1 mmol) se disolvió en metanol (100 ml), se añadió paladio al 10 % / carbono (0,3 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de la compleción de la reacción, el paladio / carbono se retiró mediante filtración a través de Celite, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,72 g).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,20 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,35 (1H, d, J = 3,3 Hz), 3,76 (3H, s), 2,90 - 2,60 (3H, m), 1,34 (9H, s), 1,07 (3H, d, J = 6,9 Hz).

(Etapas 2) Síntesis de ácido 5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)furan-2-carboxílico (M-2)

15 Éster metílico de ácido 5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)furan-2-carboxílico (1,0 g, 3,76 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (4,5 ml) y metanol (3 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (4,5 ml), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo con acetato de etilo, y se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el agente desecante se eliminó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (0,98 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,11 (1H, s), 6,32 (1H, s), 2,95 - 2,65 (3H, m), 2,50 (3H, s), 1,35 (9H, s).

EM (ESI) m / z 253 (M + H)+

20 Ejemplo 12: Síntesis de ácido 5-[(1E)-2-(terc-butoxicarbonil)-prop-1-en-1-il]tiofeno-2-carboxílico (M-3)

(Etapas 1) Síntesis de éster metílico de ácido 5-[(1E)-2-(terc-butoxicarbonil)-prop-1-en-1-il]tiofeno-2-carboxílico

25 M-13 (2,08 g, 7,8 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió hidruro de sodio al 60 % (0,37 g, 9,25 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una solución de éster metílico de ácido 5-formil-2-tiofenocarboxílico (1,02 g, 6,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, y se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,18 g).

30 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,69 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 4,2 Hz), 3,90 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,54 (9H, s).

(Etapas 2) Síntesis de ácido 5-[(1E)-2-(terc-butoxicarbonil)-prop-1-en-1-il]tiofeno-2-carboxílico (M-3)

35 Éster metílico de ácido 5-[(1E)-2-(terc-butoxicarbonil)-prop-1-en-1-il]tiofeno-2-carboxílico (1,18 g, 4,19 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso 1 N (4,6 ml), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (1,06 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,66 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,16 (1H, d, J = 3,9 Hz), 2,16 (3H, s), 1,51 (9H, s).

EM (ESI) m / z 269 (M + H)+

40 Ejemplo 13: Síntesis de ácido 5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)tiofeno-2-carboxílico (M-4)

Usando éster metílico de ácido 5-[(1E)-2-(terc-butoxicarbonil)-prop-1-en-1-il]tiofeno-2-carboxílico que se obtuvo en el ejemplo 12, etapa 1 y de la misma forma que en el ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,85 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,24 - 2,65 (3H, m), 1,42 (9H, s), 1,19 (3H, d, J = 6,9 Hz).

45 EM (ESI) m / z 271 (M + H)+

Ejemplo 14: Síntesis de éster terc-butílico de ácido 2-[(3-triisopropilsililoxipropil)amino]acético (M-5)

A una solución de 3-amino-1-propanol (2,0 ml, 26 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (7,2 ml, 27 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1

h. Se añadieron trietilamina (3,7 ml, 26 mmol) y éster terc-butilico de ácido bromoacético (3,1 ml, 21 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano / metanol = 97 / 3) para dar el compuesto del título (1,85 g, 5,4 mmol, 25 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,96 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,80 (2H, s), 3,34 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,03 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,17 - 1,07 (21H, m).

Ejemplo 15: Síntesis de éster isopropílico de N-(3-triisopropilsililoxipropil)taurina (M-7)

(Etapa 1) Síntesis de éster isopropílico de ácido vinilsulfónico

Cloruro de 2-cloroetilsulfonilo (2 g, 12,3 mmol), isopropanol (1 ml) y piridina (2,7 ml) se disolvieron en diclorometano (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó de forma sucesiva con ácido clorhídrico 1 N y agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se filtró, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (1,06 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,56 (1H, dd, J = 9,9, 16,8 Hz), 6,39 (1H, d, J = 16,8 Hz), 6,07 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,81 (1H, sep, J = 6,3 Hz), 1,40 (6H, d, J = 6,3 Hz).

(Etapa 2) Síntesis de éster isopropílico de N-(3-triisopropilsililoxipropil)taurina (M-7)

Éster isopropílico de ácido vinilsulfónico (0,3 g, 2,00 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 y 3-triisopropilsililoxipropilamina (0,9 g, 3,89 mmol) se disolvieron en metanol (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,65 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,97 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,29 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,13 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,78 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,74 (2H, m), 1,42 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,05 (21H, m).

Ejemplo 16: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido (2E)-3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-metilpropenoico (A-3)

M-1, clorhidrato de 4-hidroxibenzamidina (712 mg, 4,17 mmol) y clorhidrato de WSC (869 mg, 4,53 mmol) se disolvieron en piridina (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el sólido resultante se lavó con dietil éter, se recogió por filtración con un embudo Kiriya, y se secó en un desecador para dar el compuesto del título (1,46 g, 3,41 mmol, 3 etapas 82 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,35 (2H, s a), 8,95 (2H, s a), 7,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 3,9 Hz), 2,73 (1H, s), 2,24 (3H, s).

EM (ESI) m / z 315 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 17: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-metilpropiónico (A-6)

Paladio al 10 % / carbono (49,5 mg) y A-3 (495 mg, 1,16 mmol) se suspendieron en metanol (3,0 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). Después de la compleción de la reacción, el paladio / carbono se retiró mediante filtración a través de Celite. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto objeto se extrajo mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (disolvente mezclado con 10 - 40 % de agua (que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %) / acetonitrilo (que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (246 mg, 0,57 mmol, 49,3 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,35 (2H, s a), 9,10 (2H, s a), 7,90 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,61 - 7,52 (3H, m), 6,52 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,13 - 2,98 (1H, m), 2,91 - 2,70 (2H, m), 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz).

EM (ESI) m / z 317 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 18: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de N-[(2E)-3-[5-(4-amidino-2-fenoxicarbonil)furan-2-il]-2-metilpropenoil]-N-(3-hidroxipropil)- $\beta$ -alanina (A-12)

(Etapa 1) Síntesis de 3-triisopropilsililoxipropilamina

3-Hidroxipropilamina (100  $\mu\text{l}$ , 1,31 mmol) se disolvió en diclorometano (4,4 ml), y se añadió gota a gota a temperatura ambiente triflato de triisopropilsililo (371  $\mu\text{l}$ , 1,38 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente

durante 15 min, la mezcla se trató de acuerdo con un método convencional para dar el compuesto del título como un producto en bruto.

(Etapa 2) Síntesis de éster terc-butílico de N-(3-triisopropilsililoxipropil)-β-alanina (M-6)

- 5 El producto en bruto que se obtuvo en la etapa 1 se disolvió en tolueno (3,0 ml), se añadió éster terc-butílico de ácido acrílico (173 μl, 1,19 mmol), y la mezcla se agitó a reflujo durante 6 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y se purificó en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente mezclado con metanol al 0 - 4 % / diclorometano) para dar el compuesto del título como un producto en bruto.

(Etapa 3) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de N-((2E)-3-[5-(4-amidino-2-fenoxicarbonil)furan-2-il]-2-metilpropenoil)-N-(3-hidroxipropil)-β-alanina (A-12)

- 10 A-3 (87 mg, 0,20 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (500 μl), y la mezcla se agitó a 70°C durante 10 min. El cloruro de tionilo se evaporó bajo presión reducida para dar un cloruro de ácido. El cloruro de ácido obtenido se disolvió en diclorometano (500 μl), se añadieron a esto la amina que se obtuvo en la etapa 2 y piridina (250 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente, se añadió ácido trifluoroacético (500 μl: conteniendo 5 % de agua), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El
- 15 ácido trifluoroacético se evaporó bajo presión reducida, se añadió una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada (1 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. El producto objeto se extrajo mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (solución mezclada con un 5 - 35 % de agua (que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %) / acetonitrilo (que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (4,0 mg, 0,007 mmol, 3,5 %).

- 20 EM (ESI) m / z 444 (M + H)+

Ejemplo 19: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-((2E)-3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-metilpropenil)-L-glutámico (A-13)

- A-3 (49 mg, 0,11 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (0,5 ml), y la mezcla se calentó a 70°C durante 5 min. El cloruro de tionilo se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (0,35 ml). Se
- 25 añadieron clorhidrato de éster di-terc-butílico de ácido glutámico (50,8 mg, 0,17 mmol) y piridina (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml: conteniendo 5 % de agua), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó de nuevo, se añadió agua (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto objeto se extrajo mediante cromatografía
- 30 líquida de alto rendimiento (solución mezclada con un 5 - 35 % de agua (que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %) / acetonitrilo (que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (32 mg, 0,06 mmol, 50 %).

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,35 (2H, s a), 9,02 (2H, s a), 8,35 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,59 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,18 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,35 - 4,22 (2H, m), 2,42 -
- 35 2,30 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,15 - 1,81 (2H, m).

EM (ESI) m / z 444 (M + H)+

Ejemplo 20: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-etilpropiónico (A- 29)

(Etapa 1) Síntesis de éster terc-butílico de ácido [5-(benciloxicarbonil)furan-2-il]-2-etilpropenoico

- 40 Éster bencilico de ácido 5-formil-2-furancarboxílico (200 mg, 0,87 mmol) y M-14 (364,4 mg, 1,30 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (3,0 ml), y se añadió hidruro de sodio al 60 % (45,3 mg, 1,13 mmol) a 0°C. Después de retirar del baño de hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se trató de acuerdo con un método convencional para dar el compuesto del título como un producto en bruto.

(Etapa 2) Síntesis de éster terc-butílico de ácido 3-(5-hidroxycarbonilfuran-2-il)-2-etilpropiónico

- 45 El producto en bruto que se obtuvo en la etapa 1 y paladio al 10 % / carbono (30 mg) se suspendieron en etanol (3,0 ml), y la suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente y presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno. El paladio / carbono se retiró mediante filtración a través de Celite, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un producto en bruto.

- 50 (Etapa 3) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-etilpropiónico (A-29)

El producto en bruto que se obtuvo en la etapa 2 y clorhidrato de 4-hidroxibenzamidina (180 mg, 1,04 mmol) se disolvieron en piridina (3,0 ml), y se añadió clorhidrato de WSC (217 mg, 1,13 mmol) con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 100 min, el disolvente se evaporó bajo presión

reducida. Se añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El disolvente se evaporó, y el producto objeto se extrajo mediante cromatografía en columna (disolvente mezclado con 5 - 35 % de agua (que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %) / acetonitrilo (que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (225 mg, 0,57 mmol, 3 etapas 66 %).

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (2H, s a), 9,13 (2H, s a), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 - 7,49 (3H, m), 6,51 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,10 - 2,82 (2H, m), 2,69 - 2,55 (1H, m), 1,64 - 1,49 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz).

EM (ESI) m / z 331 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 21: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-ilacético (A-32)

(Etapa 1) Síntesis de ácido 5-etoxicarbonilfuran-2-ilacético

- 10 Éster etílico de ácido 5-clorometil-2-furancarboxílico (1,0 g, 5,3 mmol), yoduro de potasio (0,044 g, 0,27 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (0,26 g, 0,53 mmol) se disolvieron en ácido fórmico (25 ml), y la mezcla se agitó a 75°C durante 6 h bajo una atmósfera de monóxido de carbono. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó por filtración, el
- 15 disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,61 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,13 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,42 (1H, d, J = 3,6 Hz), 4,35 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,83 (2H, s), 1,37 (3H, t, J = 7,5 Hz).

EM (ESI) m / z 199 (M + H)<sup>+</sup>

- 20 (Etapa 2) Síntesis de éster terc-butílico de ácido 5-etoxicarbonilfuran-2-ilacético

Ácido 5-etoxicarbonilfuran-2-ilacético (0,61 g, 3,08 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 se disolvió en cloruro de tionilo (10 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadieron terc-butanol (5 ml) y trietilamina (2 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,37 g).

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,13 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,36 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,35 (2H, q, J = 6,9 Hz), 3,68 (2H, s), 1,25 (9H, s), 1,25 (3H, t, J = 6,9 Hz).

(Etapa 3) Síntesis de ácido 5-terc-butoxicarbonilmetil-2-furancarboxílico

- Éster terc-butílico de ácido 5-etoxicarbonilfuran-2-ilacético (0,37 g, 1,46 mmol) que se obtuvo en la etapa 2 se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), se disolvió en una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (1,5 ml), y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (1,5 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se neutralizó, se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y se liofilizó para dar el compuesto del título (80 mg).
- 30

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,42 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,70 (2H, s), 1,47 (9H, s).

(Etapa 4) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-ilacético (A-32)

- Ácido 5-terc-butoxicarbonilmetil-2-furancarboxílico (80 mg, 0,24 mmol) que se obtuvo en la etapa 3 y clorhidrato de 4-hidroxibenzamidina (80 mg, 0,46 mmol) se disolvieron en piridina (5 ml), se añadió clorhidrato de WSC (0,10 g, 0,52 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. Después de la evaporación del disolvente, se añadió ácido trifluoroacético (5 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y se liofilizó para dar el compuesto del título.
- 35

- 40 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (2H, s), 9,01 (2H, s), 7,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,57 (3H, m), 3,89 (2H, s).

EM (ESI) m / z 289 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 22: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-metilpropanoil}-N-(D)-aspártico (A-35)

- A-33 (68 mg, 0,15 mmol) y 4-toluenosulfonato de éster dibencílico de ácido (D)-aspártico (96 mg, 0,20 mmol) se disolvieron en piridina (0,5 ml), se añadió clorhidrato de WSC (44 mg, 0,23 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación del disolvente, se añadieron etanol (2 ml) y paladio al 10 % / carbono (10 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (12,7 mg).
- 45
- 50

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,42 (s a, 2H), 9,19 (s a, 2H), 8,42 - 8,31 (m, 1H), 7,93 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 6,56 - 6,45 (m, 1H), 4,61 - 4,42 (m, 1H), 3,11 - 2,88 (m, 2H), 2,87 - 2,47 (m, 3H), 1,06 (t,  $J = 6,6$  Hz, 1H).

EM (ESI)  $m/z$  450 ( $M + H$ ) $^+$

- 5 Ejemplo 23: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 1-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]propano-2-sulfónico (A-36)

(Etapa 1) Síntesis de 1-[5-(benciloxicarbonil)furan-2-il]propano-2-sulfonato de isopropilo

Usando M-16 y clorhidrato de 4-hidroxibenzamidina y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 20, se obtuvo el compuesto del título.

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 - 7,33 (6H, m), 7,25 (1H, d,  $J = 3,7$  Hz), 6,71 (1H, d,  $J = 3,7$  Hz), 5,36 (2H, s), 4,77 (1H, sep,  $J = 6,2$  Hz), 2,45 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 1,39 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz).

(Etapa 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 1-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]propano-2-sulfónico (A-36)

- 15 1-[5-(Benciloxicarbonil)furan-2-il]propano-2-sulfonato de isopropilo que se obtuvo en la etapa 1 se agitó en ácido clorhídrico 4 N durante la noche, y la mezcla se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y se liofilizó para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,32 (2H, a), 8,90 (2H, a), 7,87 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,55 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,51 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz), 6,54 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz), 2,73 - 2,57 (3H, m), 1,05 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz).

EM (ESI)  $m/z$  353 ( $M + H$ ) $^+$

- 20 Ejemplo 24: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]acetil-(L)-aspártico (A-39)

- 25 Ácido 5-carboximetil-2-furancarboxílico (117 mg, 0,69 mmol) que se obtuvo como un producto secundario en el ejemplo 21, etapa 3 y clorhidrato de éster di-*tert*-butílico de ácido L-aspártico (193 mg, 0,68 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml), se añadieron clorhidrato de WSC (158 mg, 0,82 mmol) y trietilamina (0,5 ml), y la mezcla se agitó durante la noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y se liofilizó. El sólido obtenido (31 mg) y clorhidrato de 4-hidroxibenzamidina (15 mg, 0,087 mmol) se disolvieron en piridina (5 ml), se añadió clorhidrato de WSC (30 mg, 0,16 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. Después de la evaporación del disolvente, se añadió ácido trifluoroacético (5 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y se liofilizó para dar el compuesto del título (23 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (2H, s), 9,09 (2H, s), 8,55 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,89 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,56 (3H, m), 6,58 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz), 4,53 (1H, m), 2,89 (2H, s), 2,64 (2H, m).

EM (ESI)  $m/z$  404 ( $M + H$ ) $^+$

- 35 Ejemplo 25: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido (2E)-3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropenoico (B-1)

(Etapa 1) Síntesis de éster *tert*-butílico de ácido 3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropenoico

- 40 Ácido 5-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-1-propenil)-2-tiofenocarboxílico (0,51 g, 1,89 mmol) y clorhidrato de 4-hidroxibenzamidina (0,33 g, 1,89 mmol) se disolvieron en piridina (10 ml), se añadió clorhidrato de WSC (0,54 g, 2,8 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y se liofilizó para dar el compuesto del título (0,63 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,33 (2H, s), 8,98 (2H, s), 8,07 (1H, d,  $J = 3,9$  Hz), 7,89 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,78 (1H, s), 7,63 (1H, d,  $J = 3,9$  Hz), 7,58 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 2,15 (3H, s), 1,49 (9H, s).

(Etapa 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido (2E)-3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropenoico (B-1)

- 45 A éster *tert*-butílico de ácido 3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropenoico (0,63 g) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (0,62 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (2H, s), 9,00 (2H, s), 8,09 (1H, d,  $J = 3,9$  Hz), 7,88 (3H, m), 7,60 (3H, m), 2,18 (3H, s).

EM (ESI) m / z 331 (M + H)+

Ejemplo 26: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropanoico (B-6)

- 5 B-1 (50 mg, 0,11 mmol) se disolvió en una solución mezclada de etanol / agua (1 / 1, 5 ml), se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10 % / carbono, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,34 (2H, s), 9,01 (2H, s), 7,91 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,37 (1H, m), 3,01 (1H, m), 2,73 (1H, m), 1,13 (3H, d, J = 4,2 Hz).

EM (ESI) m / z 333 (M + H)+

- 10 Ejemplo 27: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de N-((2E)-3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropenoil)-N-hidroxipropiltaurina (B-7)

- 15 B-1 (30 mg, 0,068 mmol) se suspendió en cloruro de tionilo (4 ml), y la suspensión se agitó a 70°C durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente, se añadieron diclorometano (2 ml), M-7 (25 mg, 0,072 mmol) y piridina (50 µl), y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente, se añadió ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente, se añadieron ácido clorhídrico 4 M (2 ml) y acetonitrilo (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y se liofilizó para dar el compuesto del título (4,9 mg).

- 20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,35 (2H, s), 8,91 (2H, s), 8,03 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,84 (1H, s), 4,48 (1H, s a), 3,55 (2H, m), 3,20 - 3,45 (4H, m), 2,70 (2H, m), 2,15 (3H, s), 1,67 (2H, m).

EM (ESI) m / z 496 (M + H)+

Ejemplo 28: Síntesis de clorhidrato de N-{3-[5-(4-amidino-2-nitrofenoxicarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropanoil}-N-(3-hidroxipropil) glicina (B-11)

- 25 (Etapa 1) Síntesis de éster terc-butílico de N-((1E)-3-[5-(metoxicarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropenoil)-N-[3-(trisisopropilsililo)propil]glicina

- 30 A éster metílico de ácido 5-[(1E)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-prop-1-en-1-il]tiofeno-2-carboxílico (600 mg, 2,13 mmol) que se obtuvo en el ejemplo 12, etapa 1 se añadió ácido trifluoroacético (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (15 ml), se añadieron cloruro de oxalilo (0,37 ml, 4,26 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadieron M-5 (0,81 g, 2,34 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 y piridina (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 80 / 20) para dar el compuesto del título (477 mg, 0,86 mmol, 40 %).

EM (ESI) m / z 554 (M + H)+

(Etapa 2) Síntesis de clorhidrato de N-{3-[5-(4-amidino-2-nitrofenoxicarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropanoil}-N-(3-hidroxipropil) glicina (B-11)

- 40 El compuesto (477 mg, 0,86 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (3 ml), y se añadieron a esto agua (1 ml) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (1,0 ml, 1,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 22 h, una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (0,43 ml, 0,43 mmol) se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 4 h. Una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (1,2 ml, 1,2 mmol) se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 3 h y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. A la mezcla de reacción se añadió salmuera saturada, y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar un residuo (430 mg).

- 50 El residuo obtenido (400 mg) se disolvió en etanol (12 ml) y cloroformo (50 µl), se añadió paladio al 10 % / carbono (40 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo (335 mg).

Al residuo obtenido (335 mg) se añadieron M-8 (209 mg, 0,96 mmol), clorhidrato de WSC (169 mg, 0,88 mmol) y piridina (33 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 1 h. El ácido trifluoroacético se evaporó bajo presión reducida para dar un residuo. Se añadieron agua (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó durante la noche y se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título.

- 5 A la sal de ácido trifluoroacético obtenida se añadieron ácido clorhídrico 0,1 N (3,6 ml) y agua (10 ml), y la mezcla se liofilizó para dar el compuesto del título (162 mg, 0,30 mmol, 38 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,62 (2H, a), 9,30 (2H, a), 8,64 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 8,26 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,1$  Hz), 7,94 - 7,91 (2H, m), 7,14 - 7,11 (1H, m), 4,57 - 3,77 (3H, m), 3,51 - 2,92 (6H, m), 1,62 - 1,51 (2H, m), 1,12 - 1,04 (3H, m).

- 10 EM (ESI)  $m/z$  493 (M + H) $^+$

Ejemplo 29: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-[5-(4-amidino-2-bromofenoxycarbonil)tiófen-2-il]-2-metilpropiónico (B-16)

- 15 M-9 (33 mg, 0,10 mmol), M-4 (27 mg, 0,10 mmol) y clorhidrato de WSC (21 mg, 0,11 mmol) se disolvieron en piridina (1,0 ml), y la mezcla se agitó durante la noche y se concentró bajo presión reducida. Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) al residuo, y la mezcla se agitó durante 30 min y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (9,0 mg, 0,017 mmol, 17 %).

EM (ESI)  $m/z$  411 [ $M(^{79}\text{Br}) + \text{H}$ ] $^+$ , 413 [ $M(^{81}\text{Br}) + \text{H}$ ] $^+$

- 20 Ejemplo 30: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido (2E)-3-[4-(4-amidinofenoxycarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpropenoico (C-1)

(Etapa 1) Síntesis de éster etílico de ácido 2-formil-4-tiazolcarboxílico

- 25 Éster etílico de ácido 2-(dietoximetil)-4-tiazolcarboxílico (2,90 g, 11,8 mmol) sintetizado de acuerdo con Bull. Chem. Soc. Jpn., 58, 352 (1985) se disolvió en acetona (37,3 ml), se añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N (3,73 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 60°C durante 4 h. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla se trató de acuerdo con un método convencional para dar el compuesto del título como un producto en bruto (2,13 g).

(Etapa 2) Síntesis de éster terc-butilico de ácido 3-[4-(etoxicarboxil)tiazol-2-il]-2-metilpropenoico

- 30 A tetrahidrofurano (38,0 ml) se añadió hidruro de sodio al 60 % (669 mg, 15,3 mmol) a 0°C para dar una suspensión, una solución de tetrahidrofurano (8 ml) de M-13 (4,17 g, 15,7 mmol) se añadió gota a gota a la misma, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se enfrió de nuevo hasta 0°C, y una solución de tetrahidrofurano (10 ml) del producto en bruto (2,07 g) que se obtuvo en la etapa 1 se añadió gota a gota. A continuación de lo anterior, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató de acuerdo con un método convencional, y el producto objeto se extrajo mediante cromatografía en columna (disolvente mezclado con acetato de etilo al 10 - 15 % / hexano) para dar el compuesto del título (1,84 g, 6,19 mmol, 2 etapas 55 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,29 (1H, s), 7,88 (1H, t,  $J = 1,2$  Hz), 4,46 (2H, q,  $J = 7,2$  Hz), 2,30 (3H, d,  $J = 1,2$  Hz), 1,54 (9H, s), 1,43 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz).

EM (ESI)  $m/z$  278 (M + H) $^+$

- 40 (Etapa 3) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido (2E)-3-[4-(4-amidinofenoxycarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpropenoico (C-1)

Usando éster terc-butilico de ácido 3-[4-(etoxicarboxil)tiazol-2-il]-2-metilpropenoico que se obtuvo en la etapa 2 y clorhidrato de 4-hidroxibenzamidina y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 16, se obtuvo el compuesto del título.

- 45 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,36 (2H, s a), 9,09 (2H, s a), 7,93 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,75 (1H, s), 7,63 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 2,33 (3H, s), 2,30 (1H, s).

EM (ESI)  $m/z$  332 (M + H) $^+$

- 50 Los compuestos A-1, A-2, A-4, A-5, A-7, A-9 a A-11, A-14 a A-21, A-26 a A-28, A-30, A-31, A-38, A-40, B-2 a B-5, B-10, B-12, B-18, B-20 a B-24, C-2 y C-3 que se muestran en la siguiente tabla 2 se sintetizaron, cada uno, usando M-1 a M-16 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 19 que se ha mencionado en lo que antecede. Además, B-18 se convirtió en una sal de acuerdo con el ejemplo 28, etapa 2, y también se obtuvo el clorhidrato del mismo (clorhidrato de B-18).

Los compuestos A-8, A-33, A-34, A-37, B-1, B-8, B-9, B-17 y B-24 que se muestran en la siguiente tabla 2 se sintetizaron, cada uno, usando M-1 a M-16 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 17 que se ha mencionado en lo que antecede.

- 5 Los compuestos B-13 a B-15 que se muestran en la siguiente tabla 2 se sintetizaron, cada uno, usando M-1 a M-16 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 28 que se ha mencionado en lo que antecede.

Ejemplo 31: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2S-metilpropiónico (A-41)

(Etapa 1) Resolución óptica de éster metílico de ácido 5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)furan-2-carboxílico

- 10 Éster metílico de ácido 5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)furan-2-carboxílico (303 mg, 1,13 mmol) sintetizado en el ejemplo 11, etapa 1 se resolvió ópticamente mediante cromatografía líquida de alto rendimiento usando una columna quiral (CHIRALCEL (marca comercial registrada) DE, 20 mm x 250 mm, 2-propanol : n-hexano = 1 : 99, 1 ml / min) para dar unas formas ópticamente activas respectivas (forma S: 105 mg, forma R: 131 mg).

- 15 (Etapa 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2S-metilpropiónico (A-41)

- 20 La forma S ópticamente activa (105 mg, 0,39 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 se disolvió en etanol (1,3 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso 1 N (1 mol / l, 0,47 ml, 0,47 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,47 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadieron ácido clorhídrico 0,5 N y acetato de etilo al residuo obtenido, la capa orgánica se extrajo, y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron mediante deshidratación con sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente del filtrado se evaporó bajo presión reducida.

- 25 Al residuo obtenido se añadieron clorhidrato de 4-amidinofenol (88 mg, 0,51 mmol) y clorhidrato de WSC (112 mg, 0,59 mmol), y la mezcla se disolvió en piridina (1,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en ácido trifluoroacético (que contiene un 5 % de agua, 1,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo - agua, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 - 35 %) para dar el compuesto del título (90,0 mg, 0,209 mmol, 53 %).

- 30 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (2H, s a), 9,08 (2H, s a), 7,90 (2H, dd, J = 6,9, 1,8 Hz), 7,61 - 7,49 (3H, m), 6,52 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,15 - 2,98 (1H, m), 2,90 - 2,70 (2H, m), 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz).

EM (ESI) m / z 317 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 32: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2R-metilpropiónico (A-42)

- 35 La forma R ópticamente activa (130 mg, 0,48 mmol) que se obtuvo en el ejemplo 31, etapa 1 se disolvió en etanol (1,0 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso 1 N (1 mol / l, 0,73 ml, 0,73 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,73 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadieron ácido clorhídrico 0,5 N y acetato de etilo al residuo obtenido, la capa orgánica se extrajo, y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron mediante deshidratación con sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente del filtrado se evaporó bajo presión reducida.

- 45 Al residuo obtenido se añadieron clorhidrato de 4-amidinofenol (108 mg, 0,62 mmol) y clorhidrato de WSC (138 mg, 0,72 mmol), y la mezcla se disolvió en piridina (1,6 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en ácido trifluoroacético (que contiene un 5 % de agua, 1,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo - agua, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 - 35 %) para dar el compuesto del título (112 mg, 0,260 mmol, 54 %).

- 50 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (2H, s a), 9,08 (2H, s a), 7,90 (2H, dd, J = 6,9, 1,8 Hz), 7,61 - 7,49 (3H, m), 6,52 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,15 - 2,98 (1H, m), 2,90 - 2,70 (2H, m), 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz).

EM (ESI) m / z 317 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 33: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2S-metilpropionil}-L-aspartico (A-43)

A-41 (31 mg, 0,072 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (500 µl), y la mezcla se agitó a 70°C durante 20 min. El cloruro de tionilo se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido y clorhidrato de éster di-terc-butilico de ácido L-aspartico (30,4 mg, 0,11 mmol) se disolvieron en diclorometano (350 µl). Se añadió piridina (150 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (500 µl) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo - agua, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 - 35 %) para dar el compuesto del título (32 mg, 0,059 mmol, 81 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (2H, s a), 9,10 (2H, s a), 8,32 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,46 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,59 - 4,49 (1H, m), 3,08 - 2,47 (5H, m), 1,07 (3H, d, J = 5,4 Hz).

EM (ESI) m / z 432 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 34: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2R-metilpropionil}-L-aspartico (A-44)

A-42 (30,8 mg, 0,072 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (500 µl), y la mezcla se agitó a 70°C durante 20 min. El cloruro de tionilo se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido y clorhidrato de éster di-terc-butilico de ácido L-aspartico (30,3 mg, 0,11 mmol) se disolvieron en diclorometano (350 µl). Se añadió piridina (150 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (500 µl) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo - agua, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 - 35 %) para dar el compuesto del título (33 mg, 0,061 mmol, 85 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (2H, s a), 9,09 (2H, s a), 8,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,50 (1H, d, J = 3,6 Hz), 4,57 - 4,45 (1H, m), 3,05 - 2,42 (5H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz).

EM (ESI) m / z 432 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 35: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2S-metilpropionil}-D-aspartico (A-45)

A-41 (31 mg, 0,072 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (500 µl), y la mezcla se agitó a 70°C durante 20 min. El cloruro de tionilo se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido y tosilato de éster dibencilico de ácido D-aspartico (56,7 mg, 0,12 mmol) se disolvieron en diclorometano (350 µl). Se añadió piridina (150 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en etanol (1 ml). Se añadió paladio al 10 % / carbono (5 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de la compleción de la reacción, el paladio / carbono se retiró mediante filtración a través de Celite. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo - agua, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 - 45 %) para dar el compuesto del título (8,0 mg, 0,015 mmol, 19 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (2H, s a), 9,09 (2H, s a), 8,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,50 (1H, d, J = 3,6 Hz), 4,57 - 4,45 (1H, m), 3,05 - 2,42 (5H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz).

EM (ESI) m / z 432 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 36: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2R-metilpropionil}-D-aspartico (A-46)

A-42 (34,4 mg, 0,080 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (500 µl), y la mezcla se agitó a 70°C durante 20 min. El cloruro de tionilo se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido y tosilato de éster dibencilico de ácido D-aspartico (58,2 mg, 0,12 mmol) se disolvieron en diclorometano (350 µl). Se añadió piridina (150 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en etanol (1 ml). Se añadió paladio al 10 % / carbono (5 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de la compleción de la reacción, el paladio / carbono se retiró mediante filtración a través de Celite. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo - agua, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 - 35 %) para dar el compuesto del título (33,0 mg, 0,061 mmol, 76 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (2H, s a), 9,10 (2H, s a), 8,32 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,46 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,59 - 4,49 (1H, m), 3,08 - 2,47 (5H, m), 1,07 (3H, d, J = 5,4 Hz).

EM (ESI) m / z 432 (M + H)+

Ejemplo 37: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiofen-2-il]-2R-metilpropionil}-L-aspartico (B-25)

(Etapa 1) Síntesis de ácido (2R)-5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)tiofen-2-carboxílico

- 5 Usando éster metílico de ácido 5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)tiofen-2-carboxílico que se obtuvo como un producto intermedio del ejemplo 13, y de la misma forma que en el ejemplo 31, se realizó una resolución óptica. El éster metílico de ácido (2R)-5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)tiofen-2-carboxílico obtenido (0,18 g, 0,63 mmol) se suspendió en metanol (1,6 ml) y tetrahidrofuran (1,6 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso 1 N (1,6 ml), y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (2 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,17 g).

EM (ESI) m / z 271 (M + H)+

(Etapa 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiofen-2-il]-2R-metilpropionil}-L-aspartico (B-25)

- 15 El ácido (2R)-5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)tiofen-2-carboxílico obtenido (0,17 g, 0,66 mmol), clorhidrato de 4-amidino-2-fluorofenol (0,27 g, 0,99 mmol) y clorhidrato de WSC (0,82 g, 1,31 mmol) se disolvieron en piridina, y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml), y la mezcla se agitó durante 20 min. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y se liofilizó para dar un sólido de color blanco (75 mg). El sólido de color blanco obtenido (30 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de éster di-terc-butílico de ácido L-aspartico (20 mg, 0,07 mmol) y clorhidrato de WSC (35 mg, 0,18 mmol) se disolvieron en piridina (3 ml), y la mezcla se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla se agitó durante 20 min. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y se liofilizó para dar el compuesto del título (28 mg).
- 20
- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,41 (2H, s), 9,12 (2H, s), 8,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,93 (2H, m), 7,74 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 3,6 Hz), 4,50 (1H, m), 3,16 (1H, dd, J = 14,8, 7,6 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 14,8, 6,4 Hz), 2,75 - 2,65 (2H, m), 2,55 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6,8 Hz).

EM (ESI) m / z 466 (M + H)+

- 30 Ejemplo 38: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiofen-2-il]-2R-isobutilpropionil}-L-aspartico (B-26)

(Etapa 1) Síntesis de éster terc-butílico de ácido 2-(dietilfosfono)-4-metilpentanoico (M-17)

Usando bromuro de isobutilo en lugar de yoduro de etilo y de la misma forma que en el ejemplo 7, el compuesto se sintetizó.

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,08 - 3,98 (4H, m), 2,85 (1H, ddd, J = 22,8, 11,4, 3,3 Hz), 1,85 - 1,75 (1H, m), 1,60 - 1,45 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,22 (6H, m), 0,88 (6H, d, J = 7,5 Hz).

EM (ESI) m / z 309 (M + H)+

(Etapa 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiofen-2-il]-2R-isobutilpropionil}-L-aspartico (B-26)

- 40 Usando M-17 que se obtuvo en la etapa 1 y de la misma forma que en los ejemplos 12, 13 y 37, se sintetizó el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,41 (2H, s), 9,15 (2H, s), 8,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,93 (2H, m), 7,75 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,51 (1H, m), 3,07 (1H, dd, J = 14,8, 8,0 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 14,8, 6,4 Hz), 2,80 - 2,65 (2H, m), 2,55 (1H, m), 1,50 (2H, m), 1,13 (1H, m), 0,80 (6H, m).

EM (ESI) m / z 508 (M + H)+

- 45 Ejemplo 39: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de éster 4-amidinofenílico de ácido 5-{2-metil-2-[(2-feniletíl)carbamoil]etil}furan-2-carboxílico (A-47)

A-6 (50 mg, 0,12 mmol), fenetilamina (17 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de WSC (46 mg, 0,24 mmol) se disolvieron en piridina (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para dar el compuesto del título (31 mg).

50

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,32 (2H, s), 9,00 (2H, s), 8,00 (1H, t,  $J = 5,4$  Hz), 7,87 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,52 (2H, m), 7,30 - 7,10 (6H, m), 6,40 (1H, d,  $J = 3,3$  Hz), 3,30 - 3,20 (2H, m), 3,00 - 2,90 (1H, m), 2,70 - 2,60 (4H, m), 1,01 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz).

EM (ESI)  $m/z$  420 ( $M + H$ ) $^+$

- 5 Ejemplo 40: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-metilpropanoil}nipecótico (A-52)

10 A-6 (30 mg, 0,07 mmol), éster terc-butílico de ácido nipecótico (13 mg, 0,07 mmol) y clorhidrato de WSC (63 mg, 0,33 mmol) se disolvieron en piridina (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min.

El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para dar el compuesto del título (20 mg).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (2H, s), 8,98 (2H, s), 7,89 (2H, m), 7,55 (3H, m), 6,48 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 3,90 - 3,80 (2H, m), 3,55 - 3,25 (2H, m), 3,08 - 2,98 (2H, m), 2,80 - 2,70 (2H, m), 2,10 - 1,20 (4H, m), 1,07 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz).

EM (ESI)  $m/z$  428 ( $M + H$ ) $^+$

Ejemplo 41: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-metoxifenoxicarbonil)furan-2-il]-propanoil}L-aspartico (A-53)

(Etapa 1) Síntesis de clorhidrato de 4-amidino-2-metoxifenol

20 A 3-metoxi-4-hidroxibenzonitrilo (2,0 g, 13,4 mmol) se añadieron etanol (3 ml) y ácido clorhídrico 4 N / 1,4-dioxano (27 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en etanol (50 ml). Se añadió carbonato de amonio (6,4 g, 67 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadió agua y la mezcla se liofilizó para dar el compuesto del título (1,82 g).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,40 - 8,70 (5H, s a), 7,46 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,40 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz), 6,97 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 3,86 (3H, s).

EM (ESI)  $m/z$  167 ( $M + H$ ) $^+$

(Etapa 2) Síntesis de éster bencílico de ácido 5-(2-terc-butoxicarboniletenil)furan-2-carboxílico

30 Una solución de éster terc-butílico de ácido dietilfosfonoacético (1,54 g, 6,09 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio al 60 % (0,19 g, 4,87 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) con agitación a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió una solución de éster bencílico de ácido 5-formil-2-furancarboxílico (1,0 g, 4,06 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se trató de acuerdo con un método convencional, y el producto objeto se extrajo mediante cromatografía en columna (disolvente mezclado con acetato de etilo al 10 - 30 % / hexano) para dar el compuesto del título (1,17 g).

35 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 - 7,35 (5H, m), 7,32 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 7,20 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz), 6,62 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz), 6,49 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 5,35 (2H, s), 1,50 (9H, s).

(Etapa 3) Síntesis de ácido 5-(2-terc-butoxicarboniletenil)furan-2-carboxílico (M-22)

40 Éster bencílico de ácido 5-(2-terc-butoxicarboniletenil)furan-2-carboxílico (0,97 g, 2,80 mmol) se disolvió en metanol (50 ml), se añadió paladio al 10 % / carbono (0,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de la compleción de la reacción, el paladio / carbono se retiró mediante filtración a través de Celite, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,66 g).

45 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz), 6,22 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz), 3,01 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 2,63 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 1,44 (9H, s).

EM (ESI)  $m/z$  241 ( $M + H$ ) $^+$

(Etapa 4) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-metoxifenoxicarbonil)furan-2-il]-propanoil}L-aspartico (A-53)

50 Clorhidrato de 4-amidino-2-metoxifenol (63 mg, 0,31 mmol) que se obtuvo en la etapa 1, M-22 (50 mg, 0,21 mmol) y clorhidrato de WSC (80 mg, 0,42 mmol) se disolvieron en piridina, y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se

evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para dar un sólido de color blanco (39 mg). El sólido de color blanco obtenido (20 mg), clorhidrato de éster di-terc-butílico de ácido L-aspartico (20 mg, 0,07 mmol) y clorhidrato de WSC (20 mg, 0,10 mmol) se disolvieron en piridina (3 ml), y la mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y se liofilizó para dar el compuesto del título (19 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (2H, s), 9,01 (2H, s), 8,37 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,52 - 7,44 (3H, m), 6,47 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 4,55 (1H, m), 3,88 (3H, s), 2,97 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 2,68 - 2,55 (4H, m).

EM (ESI)  $m/z$  448 ( $M + H$ ) $^+$

- 10 Ejemplo 42: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de N-{3-[5-(4-amidinofenoxycarbonil)furan-2-il]-propanoil}-N-(2-carboxietil)-glicina (A-54)

(Etapa 1) Síntesis de éster di-terc-butílico de clorhidrato de N-(2-carboxietil)glicina (M-20)

- 15 Clorhidrato de éster terc-butílico de  $\beta$ -alanina (1,0 g, 5,5 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml), se añadieron trietilamina (1,52 ml, 11,1 mmol) y éster terc-butílico de ácido bromoacético (0,57 g, 2,9 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. A la fracción que contiene el producto objeto se añadió ácido clorhídrico 0,1 N (30 ml), y la mezcla se liofilizó para dar el compuesto del título (0,52 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,75 (2H, s), 3,29 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 2,94 (2H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,51 (9H, s), 1,47 (9H, s).

- 20 EM (ESI)  $m/z$  246 ( $M + H$ ) $^+$

(Etapa 2) Síntesis de ácido (2E)-3-[5-(benciloxycarbonil)furan-2-il]-2-propenoico

A éster bencilico de ácido 5-(2-terc-butoxicarboniletenil)furan-2-carboxílico (0,15 g, 0,46 mmol) que se obtuvo en el ejemplo 41, etapa 2 se añadió ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 7,75 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz), 7,45 - 7,35 (5H, m), 7,25 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz), 6,35 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 5,34 (2H, s).

(Etapa 3) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de N-{3-[5-(4-amidinofenoxycarbonil)furan-2-il]-propanoil}-N-(2-carboxietil)glicina (A-54)

- 30 Ácido (2E)-3-[5-(benciloxycarbonil)furan-2-il]-2-propenoico (40 mg, 0,15 mmol) se suspendió en cloruro de tionilo (4 ml), y la suspensión se agitó a 70°C durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente, se añadieron diclorometano (2 ml), M-20 (42 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (42  $\mu\text{l}$ , 0,3 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. El sólido obtenido se disolvió en etanol (5 ml), se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10 % / carbono, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo (30 mg). El residuo obtenido, clorhidrato de 4-hidroxibenzamida (15 mg, 0,09 mmol) y clorhidrato de WSC (20 mg, 0,10 mmol) se disolvieron en piridina (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación del disolvente, se añadió ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y se liofilizó para dar el compuesto del título (14 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (2H, s), 8,96 (2H, s), 7,89 (2H, dd,  $J = 6,8, 2,0$  Hz), 7,54 (3H, m), 6,52 (0,5 H, d,  $J = 3,6$  Hz), 6,48 (0,5 H, d,  $J = 3,6$  Hz), 4,23 (1H, s), 3,96 (1H, s), 3,60 (1H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,46 (1H, t,  $J = 6,8$  Hz), 2,98 - 2,85 (2H, m), 2,70 - 2,40 (2H, m).

EM (ESI)  $m/z$  418 ( $M + H$ ) $^+$

- 45 Ejemplo 43: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de N-{3-[5-(4-amidinofenoxycarbonil)furan-2-il]-propionil}-N-alilglicina (A-55)

(Etapa 1) Síntesis de éster terc-butílico de N-alilglicina (M-21)

- 50 Alilamina (10 ml, 0,13 mol) se enfrió hasta 0°C, y una solución de éster terc-butílico de ácido bromoacético (1,0 ml, 6,7 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió lentamente. Después de agitar a 0°C durante 3 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en dietil éter, se lavó de forma sucesiva con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un líquido de color

amarillo (1,15 g, 6,7 mmol, 99 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5,87 (1H, ddt,  $J = 17,1, 10,2, 6,1$  Hz), 5,19 (1H, ddt,  $J = 17,1, 3,2, 1,7$  Hz), 5,11 (1H, ddt,  $J = 10,2, 3,2, 1,2$  Hz), 3,29 (2H, s), 3,25 (2H, ddd,  $J = 6,1, 1,7, 1,2$  Hz), 1,47 (9H, s).

EM (ESI)  $m/z$  172 ( $M + H$ ) $^+$

- 5 (Etapa 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de N-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-propionil}-N-alilglicina (A-55)

10 A-37 (31,5 mg, 0,076 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (500  $\mu\text{l}$ ), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadieron M-21 (38,9 mg, 0,23 mmol), diclorometano (300  $\mu\text{l}$ ) y piridina (200  $\mu\text{l}$ ) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (que contiene un 5 % de agua, 500  $\mu\text{l}$ ) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo - agua, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 - 35 %) para dar el compuesto del título (28,3 mg, 0,056 mmol, 74 %).

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (1H, s a), 9,26 - 9,02 (2H, m), 7,95 - 7,86 (2H, m), 7,58 - 7,51 (2H, m), 6,52 - 6,47 (3H, m), 5,94 - 5,62 (1H, m), 5,23 - 5,03 (2H, m), 4,13 - 3,88 (4H, m), 3,04 - 2,91 (2H, m), 2,83 - 2,65 (2H, m).

EM (ESI)  $m/z$  400 ( $M + H$ ) $^+$

Ejemplo 44: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiófen-2-il]propanoil}-L-aspartico (B-32)

- 20 (Etapa 1) Síntesis de éster bencílico de ácido 5-(2-terc-butoxicarboniletil)tiófen-2-carboxílico

Usando éster bencílico de ácido 5-formil-2-tiofenocarboxílico y de la misma forma que en el ejemplo 12, se sintetizó el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 (1H, d,  $J = 4,0$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 7,43 - 7,30 (5H, m), 7,18 (1H, d,  $J = 4,0$  Hz), 6,28 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 5,38 (2H, s), 1,52 (9H, s).

- 25 (Etapa 2) Síntesis de ácido 5-(2-terc-butoxicarboniletil)tiófen-2-carboxílico (M-23)

El compuesto (0,5 g, 1,45 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 se disolvió en metanol (5 ml) y cloroformo (0,5 ml), hidróxido de paladio (0,1 g) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

- 30 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,54 (1H, d,  $J = 3,3$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 3,3$  Hz), 3,04 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 2,59 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,38 (9H, s).

EM (ESI)  $m/z$  257 ( $M + H$ ) $^+$

(Etapa 3) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiófen-2-il]propanoil}-L-aspartico (B-32)

- 35 El compuesto del título se sintetizó de la misma forma que en el ejemplo 38.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,41 (2H, s), 9,11 (2H, s), 8,33 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,93 (2H, m), 7,73 (2H, m), 7,12 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz), 4,55 (1H, m), 3,13 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 2,68 (1H, dd,  $J = 12,4, 6,0$  Hz), 2,62 - 2,55 (3H, m).

EM (ESI)  $m/z$  452 ( $M + H$ ) $^+$

- 40 Ejemplo 45: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiófen-2-il]propionil}-N-alilglicina (B-38)

45 Sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-[5-(4-Amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiófen-2-il]propanoico (38 mg, 0,084 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (500  $\mu\text{l}$ ), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, M-21 (18,8 mg, 0,11 mmol), se añadieron diclorometano (200  $\mu\text{l}$ ) y piridina (300  $\mu\text{l}$ ) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (500  $\mu\text{l}$ ) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo - agua, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 - 35 %) para dar el compuesto del título (25,5 mg, 0,047 mmol, 55 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,41 (2H, s a), 9,07 (2H, a), 7,96 - 7,89 (2H, m), 7,79 - 7,70 (2H, m), 7,14 (1H, d,

J = 3,6 Hz), 5,92 - 5,62 (1H, m), 5,23 - 5,06 (2H, m), 4,11 - 3,90 (4H, m), 3,21 - 3,09 (2H, m), 2,84 - 2,62 (2H, m).

EM (ESI) m / z 434 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 46: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropanoil}-L-cisteico (B-39)

5 (Etapa 1) Síntesis de clorhidrato de éster metílico de ácido L-cisteico (M-18)

Ácido L-cisteico (300 mg, 1,77 mmol) se disolvió en metanol (12 ml), y se añadió cloruro de tionilo (2,5 ml, 34 mmol) lentamente a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se suspendió en diisopropil éter. La suspensión se filtró para dar el compuesto del título como cristales de color blanco (291 mg, 1,33 mmol, 75 %).

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (3H, s a), 4,23 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,00 (1H, dd, J = 14,3, 3,5 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 14,3, 8,0 Hz).

EM (ESI) m / z 184 (M + H)<sup>+</sup>

(Etapa 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropanoil}-L-cisteico (B-39)

15 B-6 (10 mg, 0,022 mmol), M-18 (5,9 mg, 0,027 mmol) y clorhidrato de WSC (6,4 mg, 0,034 mmol) se disolvieron en piridina (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadieron ácido clorhídrico 4 N (0,5 ml) y dioxano (0,5 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (7,4 mg, 0,012 mmol, 56 %).

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,34 (2H, a), 8,89 (2H, a), 8,22 - 8,18 (1H, m), 7,90 - 7,86 (3H, m), 7,60 - 7,56 (2H, m), 7,12 - 7,11 (1H, m), 4,39 - 4,33 (1H, m), 3,22 - 2,60 (5H, m), 1,09 - 1,06 (3H, m).

EM (ESI) m / z 484 (M + H)<sup>+</sup>

25 Ejemplo 47: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropanoil}aminometilfosfónico (B-40)

(Etapa 1) Síntesis de clorhidrato de éster dietílico de ácido aminometilfosfónico (M-19)

30 A una solución de éster dietílico de ácido ftalimidometilfosfónico (4,56 g, 15,3 mmol) en etanol (55 ml) se añadió hidrazina monohidratada (0,89 ml, 18,4 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano / metanol = 95 / 5), y al aceite obtenido (1,21 g) se añadieron agua (15 ml) y ácido clorhídrico 1 N (8,0 ml). La mezcla se concentró bajo presión reducida y se liofilizó para dar el compuesto del título (1,48 g, 7,27 mmol, 48 %).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (3H, s a), 4,12 (4H, m), 3,30 (2H, d, J = 13,5 Hz), 1,28 (6H, t, J = 7,1 Hz).

EM (ESI) m / z 168 (M + H) +

35 (Etapa 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropanoil}aminometilfosfónico (B-40)

Usando B-6 (10 mg, 0,022 mmol) y M-19 (5,5 mg, 0,027 mmol), y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 46, se obtuvo el compuesto del título (6,6 mg, 0,012 mmol, 55 %).

40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,45 (2H, s a), 9,20 (2H, s a), 7,98 (1H, s a), 7,85 - 7,87 (3H, m), 7,50 (1H, s a), 7,08 (1H, d, J = 3,0 Hz), 3,17 - 2,75 (5H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz).

EM (ESI) m / z 426 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 48: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 5-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-4-metilpentanoico (A-58)

(Etapa 1) Síntesis de éster bencílico de ácido 5-(1-hidroxi-2-metilprop-2-enil)furan-2-carboxílico

45 Éster bencílico de ácido 5-formil-2-furancarboxílico (300 mg, 1,30 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (12 ml), se añadió bromuro de 2-propenilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 0,5 mol / l, 2,6 ml, 1,3 mmol) a -78°C, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre

sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 70 / 30) para dar el compuesto del título (332 mg, 1,23 mmol, 94 %).

5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 - 7,33 (5H, m), 7,16 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,38 (1H, d, J = 3,3 Hz), 5,33 (2H, s), 5,21 (1H, s), 5,19 (1H, s), 5,05 (1H, s), 1,75 (3H, s).

(Etapla 2) Síntesis de éster bencílico de ácido (E)-5-(4-etoxicarbonil-2-metilbut-1-enil)furan-2-carboxílico

10 Al compuesto (332 mg, 1,23 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 se añadieron ortoformato de trietilo (5,0 ml, 27 mmol) y ácido propiónico (0,020 ml, 0,27 mmol), y la mezcla se agitó a 138°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 90 / 10) para dar el compuesto del título (149 mg, 0,435 mmol, 35 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 - 7,35 (5H, m), 7,19 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,29 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,16 (1H, s a), 5,33 (2H, s), 4,14 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,51 (4H, s a), 2,05 (3H, d, J = 0,9 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz).

EM (ESI) m / z 343 (M + H)+

(Etapla 3) Síntesis de ácido 5-(4-etoxicarbonil-2-metilbutil)furan-2-carboxílico

15 A una solución del compuesto (149 mg, 0,435 mmol) que se obtuvo en la etapa 2 en etanol (3 ml) se añadió paladio al 5 % / carbono (15 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 9 h. El catalizador se eliminó por filtración, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (75 mg, 0,30 mmol, 68 %).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,21 (1H, d, J = 3,4 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 15,0, 6,5 Hz), 2,56 (1H, dd, J = 15,0, 7,6 Hz), 2,41 - 2,25 (2H, m), 1,99 - 1,92 (1H, m), 1,80 - 1,68 (1H, m), 1,57 - 1,45 (1H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,93 (3H, d, J = 6,7 Hz).

EM (ESI) m / z 255 (M + H)+

25 (Etapla 4) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de éster etílico de ácido 5-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-4-metilpentanoico

30 Al compuesto (75 mg, 0,30 mmol) que se obtuvo en la etapa 3, clorhidrato de 4-amidinofenol (56 mg, 0,32 mmol) y clorhidrato de WSC (68 mg, 0,35 mmol) se añadió piridina (1,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (80 mg, 0,16 mmol, 55 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,14 (4H, s a), 7,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,52 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,03 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 15,0, 6,2 Hz), 2,60 (1H, dd, J = 15,0, 7,6 Hz), 2,40 - 2,26 (2H, m), 1,92 - 1,83 (1H, m), 1,68 - 1,56 (1H, m), 1,48 - 1,38 (1H, m), 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,7 Hz).

35 EM (ESI) m / z 373 (M + H)+

(Etapla 5) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 5-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-4-metilpentanoico (A-58)

40 Al compuesto (77 mg, 0,16 mmol) que se obtuvo en la etapa 4 se añadieron ácido clorhídrico 4 N (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (33 mg, 0,072 mmol, 46 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,23 (4H, s a), 7,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,52 (1H, d, J = 3,4 Hz), 1,73 - 2,37 (7H, m), 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz).

EM (ESI) m / z 345 (M + H)+

45 Ejemplo 49: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-[5-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-4-metilpentanoil]-L-aspartico (A-59)

50 A A-58 (30 mg, 0,065 mmol), clorhidrato de éster di-terc-butílico de ácido L-aspartico (17 mg, 0,059 mmol) y clorhidrato de WSC (13 mg, 0,065 mmol) se añadió piridina (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró

bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (23 mg, 0,040 mmol, 62 %).

5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,33 (2H, s a), 9,10 (2H, s a), 8,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,53 - 6,51 (1H, m), 4,50 - 4,43 (1H, m), 2,75 (1H, dd, J = 15,0, 6,2 Hz), 2,69 - 2,47 (3H, m), 2,25 - 2,11 (2H, m), 1,88 - 1,81 (1H, m), 1,63 - 1,57 (1H, m), 1,41 - 1,34 (1H, m), 0,89 (3H, d, J = 6,6 Hz).

EM (ESI) m / z 460 (M + H) +

10 Ejemplo 50: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 5-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-4-carboxipentanoico (A-60)

(Etapa 1) Síntesis de éster terc-butílico de ácido 2-[[5-(benciloxicarbonil)furan-2-il](hidroxi)metil]prop-2-enoico

15 Éster bencilico de ácido 5-formil-2-furancarboxílico (0,2 g, 0,87 mmol), éster terc-butílico de ácido acrílico (0,52 ml) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (20 mg, 0,18 mmol) se mezclaron, y la mezcla se agitó durante 4 días. El éster terc-butílico de ácido acrílico en exceso se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,26 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 - 7,32 (5H, m), 7,16 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,39 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,31 (1H, s), 5,85 (1H, s), 5,55 (1H, s a), 5,32 (2H, s), 3,40 (1H, m), 1,45 (9H, s).

EM (ESI) m / z 359 (M + H) +

(Etapa 2) Síntesis de éster etílico de ácido 5-[5-(benciloxicarbonil)furan-2-il]-4-terc-butoxicarbonil-4-pentenoico

20 Éster terc-butílico de ácido 2-[[5-(benciloxicarbonil)furan-2-il](hidroxi)metil]prop-2-enoico (90 mg, 0,25 mmol) se disolvió en ortoformato de etilo (2,0 ml, 10,9 mmol), se añadió ácido propanoico (8 mg, 0,10 mmol), y la mezcla se agitó a 138°C durante 5 h. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

EM (ESI) m / z 429 (M + H) +

25 (Etapa 3) Síntesis de ácido 5-[2-(terc-butoxicarbonil)-5-etoxi-5-oxopentil]furan-2-carboxílico

Éster etílico de ácido 5-[5-(benciloxicarbonil)furan-2-il]-4-terc-butoxicarbonil-4-pentenoico que se obtuvo en la etapa 2 se disolvió en etanol (5 ml), se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10 % / carbono, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (82 mg).

30 EM (ESI) m / z 341 (M + H) +

(Etapa 4) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 5-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-4-carboxipentanoico (A-60)

Usando ácido 5-[2-(terc-butoxicarbonil)-5-etoxi-5-oxopentil]furan-2-carboxílico y clorhidrato de 4-hidroxibenzamidina, y de la misma forma que en el ejemplo 46, se sintetizó el compuesto del título.

35 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,31 (2H, s a), 9,26 (2H, s a), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (3H, m), 6,51 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,00 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,73 (1H, m), 2,28 (2H, m), 1,77 (2H, m).

EM (ESI) m / z 375 (M + H) +

Ejemplo 51: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-(carboxietil)propanoíl}-L-aspartico (A-61)

40 (Etapa 1) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 5-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-(2-etoxicarbonil)etilpropanoico

45 Ácido 5-[2-(terc-butoxicarbonil)-5-etoxi-5-oxopentil]furan-2-carboxílico (82 mg, 0,19 mmol) que se obtuvo en el ejemplo 50, etapa 3, clorhidrato de 4-hidroxibenzamidina (65 mg, 0,33 mmol) y clorhidrato de WSC (92 mg, 0,50 mmol) se disolvieron en piridina (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para dar el compuesto del título (11 mg).

EM (ESI) m / z 403 (M + H) +

(Etapa 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-(carboxietil)propanoil}-L-aspartico (A-61)

Usando sal de ácido trifluoroacético de ácido 5-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-(2-etoxicarbonil)etilpropanoico y clorhidrato de 4-hidroxibenzamidina y de la misma forma que en el ejemplo 46, se sintetizó el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (2H, s), 9,06 (2H, s), 8,40 (1H, m), 8,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,48 (1H, m), 4,50 (1H, m), 2,95 - 2,40 (5H, m), 2,22 (2H, m), 1,80 - 1,60 (2H, m).

EM (ESI) m / z 490 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 52: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[4-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-metilpropanoil}-L-aspartico (A-62)

(Etapa 1) Síntesis de ácido 4-etoxicarbonilfuran-2-carboxílico

Éster etílico de ácido 3-furancarboxílico (1,4 g, 10,0 mmol) se disolvió en ácido acético (10 ml), se añadió bromo (1,6 g, 10,0 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 80 / 20). La fracción en bruto obtenida se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml), se añadieron acetato de paladio (0,18 g, 0,78 mmol), trifenilfosfina (0,41 g, 1,55 mmol), trietilamina (2,2 ml, 15,5 mmol) y agua (0,7 ml, 38,8 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de monóxido de carbono. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para dar el compuesto del título (0,47 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,59 (1H, s), 7,37 (1H, s), 4,26 (2H, q, J = 6,9 Hz), 1,28 (3H, t, J = 6,9 Hz).

(Etapa 2) Síntesis de éster etílico de ácido 5-hidroximetil-3-furancarboxílico

Ácido 4-etoxicarbonilfuran-2-carboxílico (0,47 g, 2,53 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron trietilamina (0,53 ml, 3,80 mmol) y cloroformato de etilo (0,29 ml, 3,04 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se añadieron agua (0,23 ml, 12,7 mmol) y borohidruro de sodio (0,19 g, 5,06 mmol) al filtrado, y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 50 / 50) para dar el compuesto del título (0,34 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (1H, s), 6,64 (1H, s), 4,62 (2H, s), 4,32 (2H, q, J = 6,9 Hz), 1,34 (3H, t, J = 6,9 Hz).

(Etapa 3) Síntesis de éster etílico de ácido 5-formil-3-furancarboxílico

Éster etílico de ácido 5-hidroximetil-3-furancarboxílico (0,34 g, 2,0 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se añadió dióxido de manganeso (1,4 g, 15,9 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,26 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,65 (1H, s), 8,75 (1H, s), 7,80 (1H, s), 4,62 (2H, s), 4,27 (2H, q, J = 6,9 Hz), 1,30 (3H, t, J = 6,9 Hz).

(Etapa 4) Síntesis de ácido 5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)furan-3-carboxílico

M-13 (0,62 g, 2,33 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio al 60 % (0,74 g, 1,86 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) con agitación a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, una solución de éster etílico de ácido 5-formil-3-furancarboxílico (0,26 g, 1,55 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió gota a gota a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se trató de acuerdo con un método convencional y se purificó mediante cromatografía en columna para dar un aceite (0,37 g). El aceite obtenido se disolvió en etanol (10 ml), se añadió paladio al 10 % / carbono (0,04 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de la compleción de la reacción, el paladio / carbono se retiró mediante filtración a través de Celite, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (1,9 ml) y metanol (0,95 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (1,9 ml), y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (2,5 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,33 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (1H, s), 6,34 (1H, s), 2,85 (1H, dd, J = 14,7, 7,5 Hz), 2,70 - 2,55 (2H, m), 1,33 (9H, s), 1,03 (3H, d, J = 6,6 Hz).

(Etapa 5) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[4-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-metilpropanoil}-L-aspartico (A-62)

Usando ácido 5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)furan-3-carboxílico, 4-hidroxibenzamidina y clorhidrato de éster di-terc-butílico de ácido L-aspartico, y de la misma forma que en el ejemplo 40, se obtuvo el compuesto del título.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,33 (2H, s), 9,05 (2H, s), 8,51 (1H, s), 8,24 (0,5 H, d, J = 7,8 Hz), 8,26 (0,5 H, d, J = 7,8 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,61 (0,5 H, s), 6,58 (0,5 H, s), 4,54 (1H, m), 3,10 - 2,80 (5H, m), 1,02 (3H, m).

EM (ESI) m / z 432 (M + H)<sup>+</sup>

- 10 Ejemplo 53: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-[4-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-metilpropanoico (A-63)

Usando ácido 5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)furan-3-carboxílico que se obtuvo en el ejemplo 52, etapa 4, y M-11 en lugar de M-1 y clorhidrato de 4-hidroxibenzamidina, y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 16, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento 52 %).

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,35 (1H, s a), 9,41 (2H, s a), 9,18 (2H, s a), 8,62 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 11,6, 1,6 Hz), 7,76 - 7,70 (2H, m), 6,63 (1H, d, J = 0,8 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 15,0, 6,6 Hz), 2,83 - 2,72 (2H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,8 Hz).

EM (ESI) m / z 335 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 54: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[2-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-4-il]-2-metilpropanoil}-L-aspartico (A-67)

- 20 (Etapa 1) Síntesis de éster bencílico de ácido 4-formil-2-furancarboxílico

3-Furfural (0,96 g, 10 mmol) se disolvió en tolueno (10 ml), se añadieron N,N'-dimetiletilen-diamina (1,08 ml, 10,0 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (10 mg, 0,11 mmol), y la mezcla se agitó a 105°C durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa al 5 %. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), una solución de n-butil-litio 1,54 N / hexano (3 ml) se añadió gota a gota a -78°C, y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió hielo seco a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadieron N,N-dimetilformamida (10 ml), carbonato de potasio (0,55 g, 4,0 mmol) y bromuro de bencilo (2,04 g, 11,9 mmol) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,33 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,96 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,45 - 7,35 (5H, m), 5,37 (2H, s).

- 35 (Etapa 2) Síntesis de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonilpropil)furan-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma forma que en el ejemplo 52, etapa 4.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,68 (1H, s), 7,10 (1H, s), 2,65 - 2,55 (3H, m), 1,35 (9H, s), 1,04 (3H, d, J = 6,8 Hz).

- 40 (Etapa 3) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[2-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-4-il]-2-metilpropanoil}-L-aspartico (A-67)

El compuesto del título se obtuvo de la misma forma que en el ejemplo 52, etapa 5.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,33 (2H, s), 8,97 (2H, s), 8,23 (1H, m), 7,90 - 7,80 (3H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, s), 4,48 (1H, m), 3,10 - 2,90 (3H, m), 2,70 - 2,50 (2H, m), 1,02 (3H, m).

EM (ESI) m / z 432 (M + H)<sup>+</sup>

- 45 Ejemplo 55: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-[4-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropanoico (B-51)

(Etapa 1) Síntesis de ácido 5-(2-terc-butoxicarbonilpropil)tiofeno-3-carboxílico

Usando éster metílico de ácido 3-tiofenocarboxílico en lugar de éster etílico de ácido 3-furancarboxílico, hidróxido de paladio en lugar de paladio / carbono, e hidróxido de litio en lugar de hidróxido de sodio, y de la misma forma que en

el ejemplo 52, etapas 1 a 4, se sintetizó el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 7,25 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 3,13 (1H, dd,  $J = 14,8, 8,0$  Hz), 2,86 (1H, dd,  $J = 14,8, 6,4$  Hz), 2,66 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,16 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz).

EM (ESI)  $m/z$  271 ( $M + H$ ) $^+$

- 5 (Etapla 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-[4-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiofen-2-il]-2-metilpropanoico (B-51)

Usando el compuesto que se obtuvo en la etapa 1 y M-11 en lugar de M-1 y clorhidrato de 4-amidinofenol, y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 16, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento 58 %).

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,37 (1H, s a), 9,41 (2H, s a), 9,18 (2H, s a), 8,53 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 7,93 (1H, dd,  $J = 10,6, 1,0$  Hz), 7,74 - 7,75 (2H, m), 7,38 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 3,12 (1H, dd,  $J = 15,3, 7,8$  Hz), 2,98 (1H, dd,  $J = 15,3, 6,0$  Hz), 2,71 (1H, m), 1,13 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz).

EM (ESI)  $m/z$  351 ( $M + H$ ) $^+$

- 15 Ejemplo 56: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[4-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiofen-2-il]propanoil}-L-aspartico (B-54)

(Etapla 1) Síntesis de ácido 5-(2-terc-butoxicarboniletil)tiofeno-3-carboxílico

Usando éster terc-butílico de ácido dietilfosfonoacético en lugar de M-13 y de la misma forma que en el ejemplo 55, etapa 1, se sintetizó el compuesto del título.

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,03 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 7,17 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 3,00 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 2,58 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 1,38 (9H, s).

EM (ESI)  $m/z$  257 ( $M + H$ ) $^+$

(Etapla 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[4-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiofen-2-il]propanoil}-L-aspartico (B-54)

- 25 Usando el compuesto que se obtuvo en la etapa 1 y de la misma forma que en el ejemplo 55 y el ejemplo 38, se sintetizó el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,40 (2H, s a), 9,09 (2H, s a), 8,49 (1H, s), 8,30 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,92 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,73 (2H, m), 7,38 (1H, s), 4,55 (1H, m), 3,07 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 2,70 - 2,55 (4H, m).

EM (ESI)  $m/z$  452 ( $M + H$ ) $^+$

- 30 Ejemplo 59: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido O-(3-[5-(4-amidinofenoxycarbonil)furan-2-il]-2-metilpropionil)-D-málico (A-72)

A-6 (34,5 mg, 0,08 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (500  $\mu\text{l}$ ), y la mezcla se agitó a 70°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadieron éster dibencílico de ácido D-málico (37,8 mg, 0,12 mmol), diclorometano (350  $\mu\text{l}$ ) y piridina (150  $\mu\text{l}$ ) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió agua, y la mezcla se liofilizó durante la noche. Después de liofilizar, se añadieron paladio / carbono (10 mg) y etanol (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el paladio / carbono. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo - agua, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %, 15 - 55 %) para dar el compuesto del título (14,4 mg, 0,026 mmol, 33 %).

- 40 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,34 (2H, s a), 9,01 (2H, s a), 7,89 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,56 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,54 (1H, s), 6,61 - 6,49 (1H, m), 5,28 - 2,19 (1H, m), 3,39 - 2,60 (5H, m), 1,24 - 1,09 (3H, m).

EM (ESI)  $m/z$  433 ( $M + H$ ) $^+$

Ejemplo 60: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido S-{3-[5-(4-amidinofenoxycarbonil)furan-2-il]-2-metilpropionil}tiomálico (A-73)

- 45 (Etapla 1) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de éster dietílico de ácido S-{3-[5-(4-amidinofenoxycarbonil)furan-2-il]-2-metilpropionil}tiomálico

A-6 (30 mg, 0,070 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (500  $\mu\text{l}$ ), y la mezcla se agitó a 60°C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadieron éster dietílico de ácido tiomálico (21,6 mg,

0,105 mmol), diclorometano (350 µl) y piridina (150 µl) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo - agua, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 - 45 %) para dar el compuesto del título (40 mg, 0,065 mmol, 93 %).

- 5 (Etapa 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido S-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-metilpropionil}tiomálico (A-73)

A la sal de ácido trifluoroacético de éster dietílico de ácido S-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-metilpropionil}tiomálico (40 mg, 0,065 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N / dioxano : agua = 3 : 1 (500 µl), y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo - agua, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %, 10 - 45 %) para dar el compuesto del título (5,0 mg, 0,0089 mmol, 14 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (2H, s), 9,15 (2H, s), 7,93 - 7,87 (2H, m), 7,59 - 7,51 (3H, m), 6,54 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4,37 - 4,28 (1H, m), 3,21 - 3,03 (2H, m), 3,01 - 2,62 (3H, m), 1,25 - 1,13 (3H, m).

- 15 EM (ESI) m / z 449 (M + H)+

Ejemplo 61: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido (N'-carboximetil-(3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-metilpropano}hidrazido)acético (A-74)

(Etapa 1) Síntesis de N,N-bis(terc-butoxicarbonilmetil)-N'-benciloxicarbonilhidrazina

- 20 Benciloxicarbonilhidrazina (3,0 g, 18 mmol), éster terc-butílico de ácido bromoacético (7,9 ml, 54 mmol) y diisopropiletilamina (6,3 ml, 36 mmol) se disolvieron en tolueno (30 ml), y la mezcla se agitó a 75°C durante la noche. Después de dejar que se enfríe hasta temperatura ambiente, se añadió salmuera saturada, y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 2 / 1) para dar el compuesto del título (5,8 g, 15 mmol, 81 %).

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 - 7,20 (5H, m), 7,00 (1H, s a), 5,20 (2H, s), 3,60 (4H, s), 1,45 (18H, s).

EM (ESI) m / z 397 (M + H)+

(Etapa 2) Síntesis de N,N-bis(terc-butoxicarbonilmetil)hidrazina

- 30 El compuesto (5,8 g, 15 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 se disolvió en metanol (60 ml), se añadió paladio al 10 % / carbono (M) (3,0 g), y la mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una célula de filtrado, y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano / metanol = 9 / 1) para dar el compuesto del título (2,9 g, 11 mmol, 76 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,60 (4H, s), 1,45 (18H, s).

EM (ESI) m / z 261 (M + H)+

- 35 (Etapa 3) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido (N'-carboximetil-{3-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]-2-metilpropano}hidrazido)acético (A-74)

Al compuesto (15 mg, 0,056 mmol) que se obtuvo en la etapa 2 se añadieron A-6 (20 mg, 0,046 mmol), clorhidrato de WSC (13 mg, 0,070 mmol) y piridina (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al residuo obtenido. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (13 mg, 0,023 mmol, 50 %).

- 40 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,50 (2H, s a), 9,59 (1H, s), 9,34 (2H, s a), 9,04 (2H, s a), 7,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,45 (1H, d, J = 3,5 Hz), 3,70 (4H, s), 2,93 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 2,78 - 2,70 (2H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,6 Hz).

- 45 EM (ESI) m / z 447 (M + H)+

Ejemplo 62: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{5-[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiófen-2-il]tiófen-2-ilcarbonil}-L-aspartico (B-59)

(Etapa 1) Síntesis de ácido 2,2'-bitiofeno-5,5'-dicarboxílico

- 50 2,2'-Bitiofeno (0,50 g, 3,0 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió n-butil-litio (solución de hexano

2,76 M, 2,4 ml, 6,6 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se inyectó dióxido de carbono en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se lavó con hexano para dar un polvo de color amarillo (0,97 g) que contiene una sal de litio del compuesto del título como un componente principal. El polvo obtenido se disolvió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título como un polvo de color verde (0,55 g, 2,2 mmol, 72 %).

EM (ESI) m / z 255 (M + H)+

(Etapa 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-[5-[5-(4-amidinofenoxycarbonil)tiófen-2-il]tiófen-2-ilcarbonil]-L-aspartico (B-59)

- 10 Al compuesto (0,20 g, 0,79 mmol) que se obtuvo en la etapa 1, clorhidrato de 4-amidinofenol (0,14 g, 0,79 mmol) y clorhidrato de WSC (0,18 g, 0,94 mmol) se añadió piridina (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron clorhidrato de éster di-terc-butílico de ácido L-aspartico (0,22 g, 0,79 mmol) y clorhidrato de WSC (0,18 g, 0,79 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) al residuo obtenido. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (1,4 mg, 0,0023 mmol, 0,3 %).

EM (ESI) m / z 488 (M + H)+

- 20 Ejemplo 63: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiófen-2-ilacetil]-L-aspartico (B-60)

(Etapa 1) Síntesis de ácido 5-terc-butoxicarbonilmetil-2-tiofenocarboxílico

- 25 Éster metílico de ácido 5-bromometil-2-tiofenocarboxílico (2,6 g, 10,4 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (0,5 g, 1,02 mmol) se disolvieron en ácido fórmico (30 ml), y la mezcla se agitó a 75°C durante la noche bajo una atmósfera de monóxido de carbono. Después de la evaporación del disolvente, se añadió cloruro de tionilo (10 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadieron terc-butanol (10 ml) y trietilamina (2 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite (0,62 g). El aceite (0,42 g) se disolvió en metanol (4,1 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso 1 N (4,1 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (5 ml), se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y se liofilizó para dar el compuesto del título (29 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 4,0 Hz), 3,78 (2H, s), 1,48 (9H, s).

(Etapa 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiófen-2-ilacético

- 35 El compuesto (29 mg, 0,12 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 y M-11 (34 mg, 0,18 mmol) se suspendieron en piridina (3 ml), se añadió clorhidrato de WSC (70 mg, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó, se añadió ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo - agua, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %, 5 - 35 %) para dar el compuesto del título (19 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,41 (2H, s a), 9,14 (2H, s a), 7,97 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,94 (1H, m), 7,80 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 3,6 Hz), 4,05 (2H, s).

EM (ESI) m / z 323 (M + H)+

- 45 (Etapa 3) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiófen-2-ilacetil]-L-aspartico (B-60)

Usando el compuesto que se obtuvo en la etapa 2 y de la misma forma que en el ejemplo 37, se obtuvo el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,41 (2H, s a), 9,10 (2H, s a), 8,64 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,98 (2H, m), 7,75 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 3,6 Hz), 4,55 (1H, m), 3,90 (2H, s), 3,08 - 2,98 (1H, m), 2,70 - 2,60 (1H, m).

- 50 EM (ESI) m / z 438 (M + H)+

Ejemplo 64: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-[3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiazol-2-il]-metilpropionil]-L-aspartico (C-4)

## (Etapa 1) Síntesis de 5-(terc-butildimetilsililoxi)metiltiazol

5-Hidroximetiltiazol (5,0 g, 43 mmol), imidazol (7,4 g, 109 mmol) y diisopropiletilamina (14 g, 109 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (50 ml), se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (13,1 g, 87 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se repartió, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,71 (1H, s), 7,70 (1H, s), 4,90 (2H, s), 0,90 (9H, s), 0,08 (6H, s).

## (Etapa 2) Síntesis de 5-(terc-butildimetilsililoxi)metil-2-formiltiazol

10 El compuesto (4,5 g, 20 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), y una solución de n-butil-litio 2,5 N / hexano (16 ml, 40 mmol) se añadió gota a gota a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 35 min, se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (4 ml), y la mezcla se agitó a  $-30^\circ\text{C}$  durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y ácido clorhídrico 2 N, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,6 g).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,91 (1H, s), 7,89 (1H, s), 4,95 (2H, s), 0,90 (9H, s), 0,10 (6H, s).

## (Etapa 3) Síntesis de 5-[2-(terc-butoxicarbonil)-1-propenil]-2-(terc-butildimetilsililoxi)metiltiazol

20 A una suspensión de hidruro de sodio al 60 % (0,12 g, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió M-13 (0,92 g, 2,57 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó durante 35 min. Se añadió una solución del compuesto (0,5 g, 2,0 mmol) que se obtuvo en la etapa 2 en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo (30 ml) y agua (5 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se repartió, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,68 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (1H, s), 7,70 (1H, s), 4,93 (2H, s), 2,29 (3H, s), 1,53 (9H, s), 0,92 (9H, s), 0,11 (6H, s).

## 25 (Etapa 4) Síntesis de 5-[2-(terc-butoxicarbonil)propil]-2-(terc-butildimetilsililoxi)metiltiazol

El compuesto (0,5 g, 1,4 mmol) que se obtuvo en la etapa 3 se disolvió en etanol (20 ml), se añadió paladio / carbono (0,1 g), y la mezcla se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante 20 h bajo una atmósfera de hidrógeno (55 psi). La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,3 g).

30 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (1H, s), 4,82 (2H, s), 3,32 - 3,23 (1H, m), 3,01 - 2,91 (1H, m), 2,89 - 2,80 (1H, m), 1,38 (9H, s), 1,17 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,87 (9H, s), 0,05 (6H, s).

## (Etapa 5) Síntesis de 5-[2-(terc-butoxicarbonil)propil]-2-formilmetiltiazol

35 A una solución de fluoruro de n-tetrabutylcarbonato de amonio (0,39 g, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución del compuesto (0,30 g, 0,76 mmol) que se obtuvo en la etapa 4 en tetrahidrofurano (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar un aceite (0,16 g). El aceite obtenido se disolvió en diclorometano (15 ml), se añadió dióxido de manganeso (0,27 g, 3,0 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar un aceite (0,10 g).

40 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,97 (1H, s), 8,27 (1H, s), 3,42 - 3,34 (1H, m), 3,11 - 3,03 (1H, m), 2,96 - 2,89 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,20 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz).

## (Etapa 6) Síntesis de ácido 5-[2-(terc-butoxicarbonil)propil]tiazol-2-carboxílico

45 A una solución del compuesto (1,8 g, 7,0 mmol) que se obtuvo en la etapa 5 en terc-butanol (27,1 ml) se añadieron agua (6,0 ml), 2-metil-2-butenol (3,7 g, 52,9 mmol), dihidrógeno fosfato de sodio (3,1 g, 17,6 mmol) y clorito de sodio (3,2 g, 35,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El disolvente se evaporó y el pH se ajustó a 8 - 9 con agua y solución de hidrógeno carbonato de sodio. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo, y la capa acuosa se ajustó a pH 5 - 6 con ácido clorhídrico 2 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (1,1 g).

50 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,44 (1H, s a), 8,21 (1H, s), 3,30 - 3,20 (1H, m), 3,18 - 3,03 (1H, m), 2,91 - 2,84 (1H, m), 1,35 (9H, s), 1,14 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz).

(Etapa 7) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiazol-2-il]-metilpropionil}-L-aspartico (C-4)

Usando el compuesto que se obtuvo en la etapa 6 y de la misma forma que en el ejemplo 37, se obtuvo el compuesto del título.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,42 (2H, s), 9,16 (2H, s), 8,62 (1H, s), 8,36 (1H, m), 7,95 (1H, dd, J = 11,0, 2,0 Hz), 7,76 (2H, m), 4,50 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,10 - 2,85 (1H, m), 2,75 - 2,55 (3H, m), 1,10 (3H, m).

EM (ESI) m / z 467 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 65: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{3-[4-(4-amidinofenoxycarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(carboximetil)propanamido}propanoico (C-5)

- 10 (Etapa 1) Síntesis de éster terc-butilico de ácido 3-[4-(etoxicarboxil)tiazol-2-il]propenoico

Usando éster etílico de ácido 2-formil-4-tiazolcarboxílico que se obtuvo en el ejemplo 30, etapa 1 y éster terc-butilico de ácido dietilfosfonoacético, y de la misma forma que en el ejemplo 30, se obtuvo el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 16,0 Hz), 4,45 (2H, q, J = 6,8 Hz), 1,53 (9H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz).

- 15 (Etapa 2) Síntesis de éster etílico de ácido 2-[(1E)-2-[[2-(terc-butoxi)-2-oxoetil][3-(terc-butoxi)-3-oxopropil]carbamoil]et-1-en-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

- 20 El compuesto (0,45 g, 1,51 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 se disolvió en ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó para dar un sólido de color blanco (0,36 g). El sólido de color blanco (0,26 g, 1,06 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml), se añadieron cloruro de oxalilo (0,15 ml, 1,75 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota), y la mezcla se agitó durante 10 min. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadieron una solución de M-20 (0,32 g, 1,08 mmol) en diclorometano (10 ml) y piridina (0,25 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,21 (0,5 H, s), 8,19 (0,5 H, s), 7,80 (0,5 H, d, J = 15,2 Hz), 7,74 (0,5 H, d, J = 14,8 Hz), 7,39 (0,5 H, d, J = 15,2 Hz), 7,08 (0,5 H, d, J = 14,8 Hz), 4,43 (2H, m), 4,23 (1H, s), 4,13 (1H, s), 3,81 (1H, t, J = 6,8 Hz), 3,71 (1H, t, J = 6,8 Hz), 2,62 (2H, m), 1,43 (21H, m).

(Etapa 3) Síntesis de ácido 2-(2-[[2-(terc-butoxi)-2-oxoetil][3-(terc-butoxi)-3-oxopropil]carbamoil]etil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

- 30 El compuesto (0,4 g, 0,85 mmol) que se obtuvo en la etapa 2 se disolvió en metanol (9 ml) y cloroformo (1 ml), se añadió hidróxido de paladio (0,08 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol (1 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso 1 N (1,55 ml), y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo - agua, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (0,26 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (1H, s), 4,12 (1H, s), 4,02 (1H, s), 3,69 (1H, t, J = 6,8 Hz), 3,60 (1H, t, J = 6,8 Hz), 3,43 - 3,35 (2H, m), 3,01 (1H, t, J = 6,8 Hz), 2,77 (1H, t, J = 6,8 Hz), 2,58 - 2,48 (2H, m), 1,45 (18H, m).

- 40 (Etapa 4) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-{3-[4-(4-amidinofenoxycarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(carboximetil)propanamido}propanoico (C-5)

Usando el compuesto que se obtuvo en la etapa 3 y de la misma forma que en el ejemplo 37, se obtuvo el compuesto del título.

- 45 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (2H, s), 9,02 (2H, s), 8,72 (1H, s), 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,22 (1H, s), 3,97 (1H, s), 3,65 - 3,30 (4H, m), 2,95 (1H, t, J = 6,8 Hz), 2,75 (1H, t, J = 6,8 Hz), 2,55 (1H, t, J = 6,8 Hz), 2,45 (1H, t, J = 6,8 Hz).

EM (ESI) m / z 449 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 66: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)-3-metilfien-2-il]propanoil}-L-aspartico (B-61)

(Etapa 1) Síntesis de 1,3-dimetil-2-(3-metilfien-2-il)imidazolidina

- 50 2-Formil-3-metilfieno (3,0 g, 23,8 mmol) y N,N'-dimetiletilen-diamina (2,3 g, 26,2 mmol) se disolvieron en tolueno

(80 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,1 g, 15,8 mmol).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,79 (1H, s), 3,40 - 3,33 (2H, m), 2,60 - 2,55 (2H, m), 2,25 (9H, s).

(Etapa 2) Síntesis de éster bencilico de ácido 5-formil-4-metiltiofeno-2-carboxílico

1,3-Dimetil-2-(3-metiltiofeno-2-il)imidazolidina (3,1 g, 15,8 mmol) que se obtuvo en la etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (80 ml), se añadió una solución de n-butil-litio 2,76 N / hexano (6,9 ml) gota a gota a -78°C, y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió hielo seco a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadieron N,N-dimetilformamida (80 ml), carbonato de potasio (6,54 g, 47,4 mmol) y bromuro de bencilo (8,0 g, 46,8 mmol) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,84 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,07 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,45 - 7,35 (5H, m), 5,35 (2H, s), 2,57 (3H, s).

(Etapa 3) Síntesis de éster terc-butílico de ácido (E)-3-(5-benciloxicarbonil-3-metiltiofeno-2-il)-2-propenoico

Una solución de éster terc-butílico de ácido dietilfosfonoacético (0,44 g, 1,74 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio al 60 % (0,055 g, 1,38 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) con agitación a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, una solución de éster bencilico de ácido 5-formil-4-metiltiofeno-2-carboxílico (0,3 g, 1,15 mmol) que se obtuvo en la etapa 2 en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió gota a gota a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se trató de acuerdo con un método convencional, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,35 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,55 (1H, s), 7,45 - 7,35 (5H, m), 6,23 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,32 (2H, s), 2,31 (3H, s), 1,52 (9H, s).

(Etapa 4) Síntesis de éster terc-butílico de ácido 3-(5-hidroxycarbonil-3-metiltiofeno-2-il)propanoico

Éster terc-butílico de ácido (E)-3-(5-benciloxicarbonil-3-metiltiofeno-2-il)-2-propenoico (1,42 g, 4,12 mmol) que se obtuvo en la etapa 3 se disolvió en etanol (12 ml), se añadió paladio al 10 % / carbono (142 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de la compleción de la reacción, el paladio / carbono se retiró mediante filtración a través de Celite, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,02 g, 3,77 mmol, 92 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (1H, s), 2,98 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,51 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,11 (3H, s), 1,43 (9H, s).

(Etapa 5) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)-3-metiltiofeno-2-il]propanoico

El compuesto (1,02 g, 3,77 mmol) que se obtuvo en la etapa 4, M-11 (1,08 g, 5,66 mmol) y clorhidrato de WSC (1,45 g, 7,55 mmol) se disolvieron en piridina (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (535 mg, 1,15 mmol, 31 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,41 (2H, s a), 9,14 (2H, s a), 7,96 - 7,89 (1H, m), 7,86 (1H, s), 7,77 - 7,71 (2H, m), 3,05 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,61 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,22 (3H, s).

EM (ESI) m / z 351 (M + H)+

(Etapa 6) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)-3-metiltiofeno-2-il]propanoilo}-L-aspartico (B-61)

El compuesto (432 mg, 0,93 mmol) que se obtuvo en la etapa 5, éster di-terc-butílico de ácido aspártico (393 mg, 1,40 mmol) y clorhidrato de WSC (357 mg, 1,86 mmol) se disolvieron en piridina (3,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (474 mg, 0,82 mmol, 88 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,40 (2H, s a), 9,11 (2H, s a), 8,29 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,92 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,84 (1H, s), 7,77 - 7,71 (2H, m), 4,57 - 4,46 (1H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,71 - 2,49 (4H, m), 2,21 (3H, s).

EM (ESI) m / z 466 (M + H)<sup>+</sup>

5 Ejemplo 67: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiofen-2-il]propanoil}-N-alil-L-aspartico (B-63)

(Etapa 1) Síntesis de clorhidrato de éster di-terc-butílico de ácido N-alil-L-aspartico

10 Clorhidrato de éster di-terc-butílico de ácido L-aspartico (1,0 g, 3,5 mmol) se disolvió en acetonitrilo (7 ml), se añadieron carbonato de potasio (0,98 g, 7,1 mmol) y bromuro de alilo (0,29 ml, 3,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material insoluble se retiró mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 95 / 5) para dar éster di-terc-butílico de ácido N-alil-L-aspartico (0,50 g, 1,8 mmol).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,86 (1H, dddd, J = 17,2, 10,2, 6,1, 5,9 Hz), 5,16 - 5,21 (1H, m), 5,06 - 5,10 (1H, m), 3,47 (1H, dd, J = 6,8, 5,9 Hz), 3,30 - 3,36 (1H, m), 3,15 - 3,20 (1H, m), 2,60 (1H, dd, J = 15,7, 5,9 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 15,7, 6,8 Hz), 1,47 (9H, s), 1,45 (9H, s).

15 EM (ESI) m / z 286 (M + H)<sup>+</sup>

El éster di-terc-butílico de ácido N-alil-L-aspartico obtenido se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y se añadieron agua (17 ml) y ácido clorhídrico 1 N (1,8 ml, 1,8 mmol). La solución se concentró bajo presión reducida y se liofilizó para dar el compuesto del título (0,54 g, 1,7 mmol, 47 %).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,25 (2H, s a), 5,84 - 5,94 (1H, m), 5,48 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,41 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,11 (1H, s a), 3,65 (2H, s a), 2,96 (1H, d a, J = 17,8 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 17,8, 5,8 Hz), 1,45 (9H, s), 1,44 (9H, s).

EM (ESI) m / z 286 (M + H)<sup>+</sup>

(Etapa 2) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiofen-2-il]propanoil}-N-alil-L-aspartico (B-63)

25 Usando clorhidrato de éster di-terc-butílico de ácido N-alil-L-aspartico que se obtuvo en la etapa 1, M-11 y M-23, y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 33, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento 24 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,56 - 9,10 (4H, m), 7,98 - 7,89 (2H, m), 7,79 - 7,70 (2H, m), 7,18 - 7,09 (1H, m), 5,95 - 5,65 (1H, m), 5,46 - 4,95 (2H, m), 4,61 - 4,48 (1H, m), 4,18 - 3,84 (2H, m), 3,71 - 2,41 (6H, m).

30 EM (ESI) m / z 492 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 68: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiofen-2-il]-2,2-dimetilpropanoil}-L-aspartico (B-64)

(Etapa 1) Síntesis de éster terc-butílico de ácido 5-clorometiltiofeno-2-carboxílico

35 Ácido 5-formiltiofeno-2-carboxílico (5,27 g, 33,7 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (8,1 g, 37,1 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (0,41 g, 3,39 mmol) se disolvieron en terc-butanol (120 ml) y diclorometano (40 ml), y la mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y se añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y metanol (10 ml), se añadió borohidruro de sodio (1,28 g, 33,7 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (100 ml), se añadieron cloruro de metanosulfonilo (2,87 ml, 37,1 mmol) y diisopropiletilamina (8,9 ml, 51,1 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 2 días. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7,5 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,56 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,75 (2H, s), 1,57 (9H, s).

50 (Etapa 2) Síntesis de ácido 3-(5-carboxitiofen-2-il)-2,2-dimetilpropanoico

Diisopropilamina (478 µl, 3,40 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml), la mezcla se agitó a -78°C durante 15 min, y una solución de n-butil-litio 2,6 N / hexano (1,31 ml, 3,40 mmol) se añadió gota a gota. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, y se añadió ácido isobutírico (158 µl, 1,70 mmol) gota a gota a -78°C. Después de la compleción de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 0°C durante 20 min, se añadió éster terc-butílico de ácido 5-clorometiltiofeno-2-carboxílico (360 mg, 1,55 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (1,5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron acetato de etilo y una solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N a la mezcla de reacción, la mezcla se repartió, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título como un producto en bruto.

(Etapa 3) Síntesis de éster dimetilico de ácido N-[3-(5-carboxitiofen-2-il)-2,2-dimetilpropanoil]-L-aspartico

El producto en bruto que se obtuvo en la etapa 2 se disolvió en cloruro de tionilo (3,0 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadieron clorhidrato de éster dimetilico de ácido L-aspartico (460 mg, 2,33 mmol), diclorometano (1,0 ml) y piridina (2,0 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (agua - acetonitrilo, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el compuesto del título (59,7 mg, 0,16 mmol, rendimiento en 4 etapas 10 %).

EM (ESI) m / z 372 (M + H)<sup>+</sup>

(Etapa 4) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxycarbonil)tiofen-2-il]-2,2-dimetilpropanoil}-L-aspartico (B-64)

El compuesto (56 mg, 0,15 mmol) que se obtuvo en la etapa 3, M-11 (43,1 mg, 0,23 mmol) y clorhidrato de WSC (57,8 mg, 0,30 mmol) se disolvieron en piridina (500 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se destiló de forma azeotrópica con benceno. Se añadieron una solución de ácido clorhídrico 4 N / 1,4-dioxano (750 µl) y agua (250 µl), y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo - agua, conteniendo cada uno ácido trifluoroacético al 0,1 %, 10 - 40 %) para dar el compuesto del título (11 mg, 0,019 mmol, 12 %).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,41 (2H, s a), 9,10 (2H, s a), 7,96 - 7,89 (3H, m), 7,79 - 7,71 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,57 (1H, dt, J = 7,2, 6,8 Hz), 3,13 (2H, s), 2,76 (1H, dd, J = 16,4, 6,8 Hz), 2,58 (1H, dd, J = 16,4, 6,8 Hz), 1,14 (3H, s), 1,13 (3H, s).

EM (ESI) m / z 480 (M + H)<sup>+</sup>

El compuesto B-37 que se muestra en la siguiente tabla 2 se sintetizó usando M-20 y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 18 que se ha mencionado en lo que antecede.

Los compuestos A-22, A-23, A-24, A-25, A-66, B-33, B-35, B-52 y B-53 que se muestran en la siguiente tabla 2 se sintetizaron, cada uno, usando M-1 a M-23 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en los ejemplos 33 y 34 que se han mencionado en lo que antecede.

El compuesto B-36 que se muestra en la siguiente tabla 2 se sintetizó usando M-1 a M-23 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 35 que se ha mencionado en lo que antecede.

Los compuestos B-27, B-28 y B-29 que se muestran en la siguiente tabla 2 se sintetizaron, cada uno, usando M-1 a M-23 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 38 que se ha mencionado en lo que antecede.

Los compuestos A-48, A-49, A-50 y A-51 que se muestran en la siguiente tabla 2 se sintetizaron, cada uno, usando M-1 a M-23 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 39 que se ha mencionado en lo que antecede.

Los compuestos B-30, B-31 y B-34 que se muestran en la siguiente tabla 2 se sintetizaron, cada uno, usando M-1 a M-23 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 40 que se ha mencionado en lo que antecede.

El compuesto B-45 que se muestra en la siguiente tabla 2 se sintetizó usando M-1 a M-23 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en los ejemplos 44 y 46 que se han mencionado en lo que antecede.

El compuesto B-46 que se muestra en la siguiente tabla 2 se sintetizó usando M-1 a M-23 y reactivos

comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en los ejemplos 44 y 47 que se han mencionado en lo que antecede.

5 Los compuestos A-57, B-41 y B-44 que se muestran en la siguiente tabla 2 se sintetizaron, cada uno, usando M-1 a M- 23 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 46 que se ha mencionado en lo que antecede.

Los compuestos A-56, B-42 y B-43 que se muestran en la siguiente tabla 2 se sintetizaron, cada uno, usando M-1 a M- 23 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 47 que se ha mencionado en lo que antecede.

10 Los compuestos A-64 y A-65 que se muestran en la siguiente tabla 2 se sintetizaron, cada uno, usando M-1 a M-23 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en los ejemplos 47 y 52 que se han mencionado en lo que antecede.

Los compuestos B-47 y B-48 que se muestran en la siguiente tabla 2 se sintetizaron, cada uno, usando M-1 a M-23 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 48 que se ha mencionado en lo que antecede.

15 Los compuestos B-49 y B-50 que se muestran en la siguiente tabla 2 se sintetizaron, cada uno, usando M-1 a M-23 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 49 que se ha mencionado en lo que antecede.

20 El compuesto B-55 que se muestra en la siguiente tabla 2 se sintetizó usando M-1 a M-23 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en los ejemplos 55 y 56 que se han mencionado en lo que antecede.

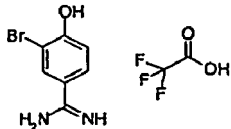
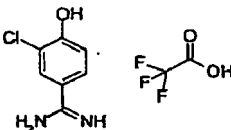
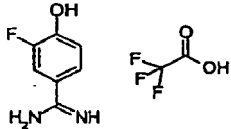
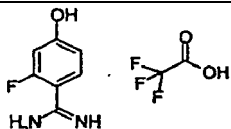
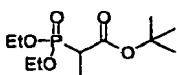
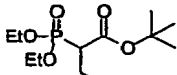
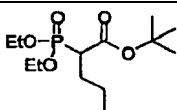
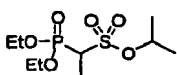
Los compuestos B-62, B-65 y B-66 que se muestran en la siguiente tabla 2 se sintetizaron, cada uno, usando M-11, M- 23 y reactivos comercialmente disponibles y mediante una operación de la misma forma que en el ejemplo 33 que se ha mencionado en lo que antecede.

25 Las fórmulas estructurales y las propiedades físicas de los compuestos intermedios de síntesis M-1 a M-16 se muestran en la tabla 1-1 y la tabla 1-2, y las fórmulas estructurales y las propiedades físicas de M-17 a M-23 se muestran en la tabla 1-3.

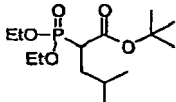
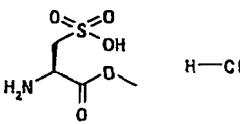
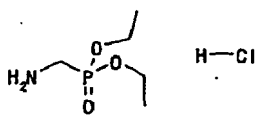
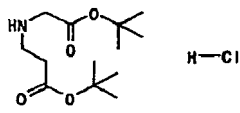
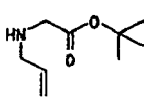
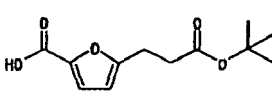
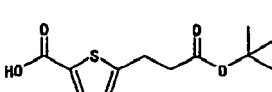
[Tabla 1-1]

| Nº de compuesto | Estructura | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M-1             |            | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 7,33 - 7,25 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 3,6 Hz), 2,15 (3H, s), 1,48 (9H, s).<br>EM (ESI) m / z 253 (M + H) <sup>+</sup>                                                                     |
| M-2             |            | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 7,11 (1H, s), 6,32 (1H, s), 2,95 - 2,65 (3H, m), 250 (3H, s), 1,35 (9H, s).<br>EM (ESI) m / z 253 (M + H) <sup>+</sup>                                                                    |
| M-3             |            | RMN de 1H (300 MHz, CDCl3) $\delta$ 7,70 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,66 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,16 (1H, d, J = 3,9 Hz), 216 (3H, s), 1,51 (9H, s).<br>EM (ESI) m / z 269 (M + H) <sup>+</sup>                           |
| M-4             |            | RMN de 1H (300 MHz, CDCl3) $\delta$ 7,72 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,85 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,24 - 2,65 (3H, m), 1,42 (9H, s), 1,19 (3H, d, J = 6,9 Hz).<br>EM (ESI) m / z 271 (M + H) <sup>+</sup>                                 |
| M-5             |            | RMN de 1H (300 MHz, CDCl3) $\delta$ 3,96 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,80 (2H, s), 3,34 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,03 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,17 - 1,07 (21H, m).                                                                         |
| M-6             |            | EM (ESI) m / z 360 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                         |
| M-7             |            | RMN de 1H (300 MHz, CDCl3) $\delta$ 4,97 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,29 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,13 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,78 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,74 (2H, m), 1,42 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,05 (21 H, m). |
| M-8             |            | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 12,40 (1 H, a), 9,36 (2H, a), 9,05 (2H, a), 8,42 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,9 Hz).<br>EM (ESI) m / z 182 (M + H) <sup>+</sup>                |

[Tabla 1-2]

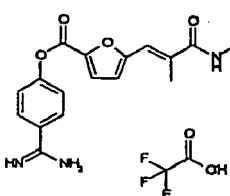
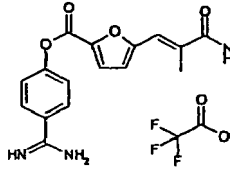
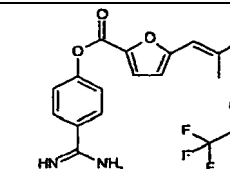
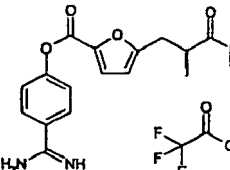
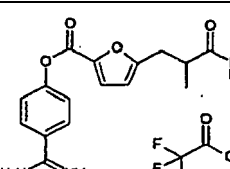
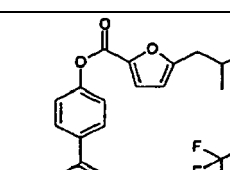
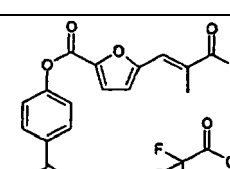
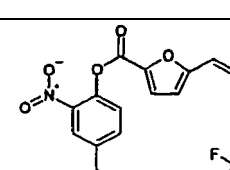
| Nº de compuesto | Estructura                                                                          | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M-9             |    | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,58 (1H, a), 9,12 (2H, a), 8,83 (2H, a), 8,04 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 215 $[\text{M}(79\text{Br}) + \text{H}]^+$ , 217 $[\text{M}(81\text{Br}) + \text{H}]^+$ |
| M-10            |    | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,50 (1H, a), 9,12 (2H, a), 8,81 (2H, a), 7,91 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 171 $[\text{M}(35\text{Cl}) + \text{H}]^+$ , 173 $[\text{M}(37\text{Cl}) + \text{H}]^+$ |
| M-11            |    | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,28 (1H, s a), 9,19 (2H, s a), 9,02 (2H, s a), 7,75 (1H, dd, $J = 2,4, 12,0$ Hz), 7,59 (1H, m), 7,18 (1H, dd, $J = 8,4, 8,7$ Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 155 $(\text{M} + \text{H})^+$                                                            |
| M-12            |   | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,38 - 8,61 (4H, a), 7,50 (1H, dd, $J = 9,6, 8,4$ Hz), 6,78 - 6,73 (2H, m).<br>EM (ESI) $m/z$ 155 $(\text{M} + \text{H})^+$                                                                                                                    |
| M-13            |  | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4,20 - 4,08 (4H, m), 2,92 (1H, dq, $J = 30,6, 7,2$ Hz), 1,48 (9H, s), 1,45 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,40 - 1,30 (6H, m).                                                                                                                     |
| M-14            |  | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4,20 - 4,09 (4H, m), 2,76 (1H, ddd, $J = 22,1, 10,4, 4,3$ Hz), 2,00 - 1,83 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,35 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,34 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 0,99 (3H, td, $J = 7,5, 1,1$ Hz).                                                |
| M-15            |  | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4,20 - 4,09 (4H, m), 2,85 (1H, ddd, $J = 22,3, 11,2, 3,8$ Hz), 2,05 - 1,73 (4H, m), 1,47 (9H, s), 1,45 - 1,29 (6H, m), 0,93 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).                                                                                         |
| M-16            |  | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 5,08 (1H, sep, $J = 6,3$ Hz), 4,29 - 4,18 (4H, m), 3,57 (1H, dq, $J = 19,2, 7,3$ Hz), 1,69 (3H, dd, $J = 15,6, 7,3$ Hz), 1,45 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,37 (6H, t, $J = 6,9$ Hz).                                                           |

[Tabla 1-3]

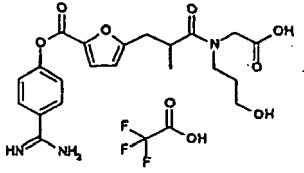
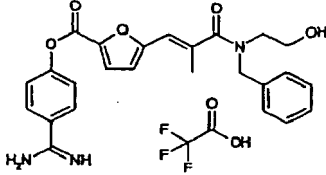
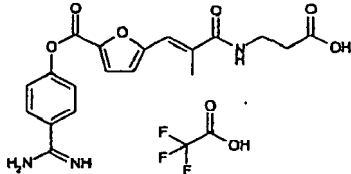
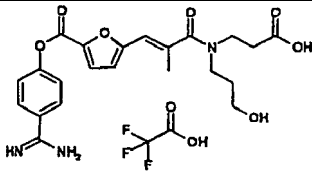
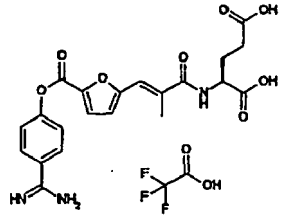
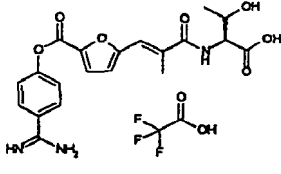
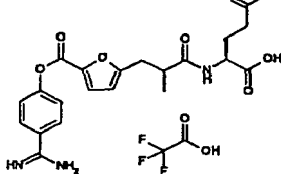
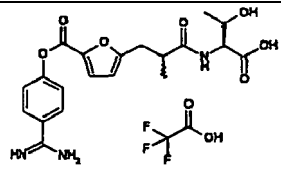
| Nº de compuesto | Estructura                                                                          | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M-17            |    | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 4,08 - 3,98 (4H, m), 2,85 (1H, ddd, $J$ = 22,8, 11,4, 3,3 Hz), 1,85 - 1,75 (1H, m), 1,60 - 1,45 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,22 (6H, m), 0,88 (6H, d, $J$ = 7,5 Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 309 (M + H) <sup>+</sup>                                  |
| M-18            |    | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,26 (3H, s a), 4,23 (1 H, m), 3,72 (3H, s), 3,00 (1H, dd, $J$ = 14,3, 3,5 Hz), 2,92 (1H, dd, $J$ = 14,3, 8,0 Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 184 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                |
| M-19            |    | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,50 (3H, s a), 4,12 (4H, m), 3,30 (2H, d, $J$ = 13,5 Hz), 1,28 (8H, t, $J$ = 7,1 Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 168 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                            |
| M-20            |   | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 3,75 (2H, s), 3,29 (2H, t, $J$ = 6,4 Hz), 2,94 (2H, d, $J$ = 6,4 Hz), 1,51 (9H, s), 1,47 (9H, s).<br>EM (ESI) $m/z$ 246 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                           |
| M-21            |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 5,87 (1H, ddt, $J$ = 17,1, 10,2, 6,1 Hz), 5,19 (1 H, ddt, $J$ = 17,1, 3,2, 1,7 Hz), 5,11 (1 H, ddt, $J$ = 10,2, 3,2, 1,2 Hz), 3,29 (2H, s), 3,25 (2H, ddd, $J$ = 6,1, 1,7, 1,2 Hz), 1,47 (9H, s).<br>EM (ESI) $m/z$ 172 (M + H) <sup>+</sup> |
| M-22            |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7,23 (1H, d, $J$ = 3,6 Hz), 6,22 (1H, d, $J$ = 3,6 Hz), 3,01 (2H, t, $J$ = 7,6 Hz), 2,63 (2H, t, $J$ = 7,6 Hz), 1,44 (9H, s).<br>EM (ESI) $m/z$ 241 (M + H) <sup>+</sup>                                                               |
| M-23            |  | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,54 (1H, d, $J$ = 3,3 Hz), 6,94 (1H, d, $J$ = 3,3 Hz), 3,04 (2H, t, $J$ = 7,5 Hz), 2,59 (2H, t, $J$ = 7,5 Hz), 1,38 (9H, s).<br>EM (ESI) $m/z$ 257 (M + H) <sup>+</sup>                                                                     |

Las fórmulas estructurales y las propiedades físicas de los compuestos A-1 a A-40, B-1 a B-24 y C-1 a C-3 se muestran en las tablas 2-1 a 2-10, y las fórmulas estructurales y las propiedades físicas de A-41 a A-74, B-25 a B-66, C- 4 y C-5 se muestran en las tablas 2-11 a 2-22.

[Tabla 2-1]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                          | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-1             |    | RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,34 (s a, 2H), 8,95 (s a, 2H), 8,12 (d, $J$ = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (d, $J$ = 8,7 Hz, 2H), 7,72 (d, $J$ = 3,9 Hz, 1H), 7,60 (d, $J$ = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,05 (d, $J$ = 3,9 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 2,73 (s, 1H), 224 (s, 3H).<br>EM (ESI) $m/z$ 402 (M + H) <sup>+</sup> |
| A-2             |    | RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,34 (s a, 2H), 8,95 (s a, 2H), 8,48 (m, 1H), 7,91 (d, $J$ = 8,7 Hz, 2H), 7,72 (d, $J$ = 3,9 Hz, 1H), 7,60 (d, $J$ = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,05 (d, $J$ = 3,9 Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 2,73 (s, 1H), 224 (s, 3H).<br>EM (ESI) $m/z$ 372 (M + H) <sup>+</sup>                             |
| A-3             |    | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,35 (2H, s a), 8,95 (2H, s a), 7,91 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,72 (1H, d, $J$ = 3,9 Hz), 7,59 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,43 (1H, s), 7,14 (1H, d, $J$ = 3,9 Hz), 2,73 (1H, s), 2,24 (3H, s).<br>EM (ESI) $m/z$ 315 (M + H) <sup>+</sup>                                               |
| A-4             |  | EM (ESI) $m/z$ 374 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| A-5             |  | EM (ESI) $m/z$ 404 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| A-6             |  | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,35 (2H, s a), 9,10 (2H, s a), 7,90 (2H, d, $J$ = 6,9 Hz), 7,61 - 7,52 (3H, m), 6,52 (1H, d, $J$ = 3,6 Hz), 3,13 - 2,98 (1H, m), 2,91 - 2,70 (2H, m), 1,14 (3H, d, $J$ = 6,9 Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 317 (M + H) <sup>+</sup>                                                      |
| A-7             |  | EM (ESI) $m/z$ 430 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| A-8             |  | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,65 - 9,28 (4H, m), 8,63 (1H, d, $J$ = 23 Hz), 8,24 (1H, dd, $J$ = 8,6, 2,3 Hz), 7,97 (1H, d, $J$ = 8,6 Hz), 7,91 (1H, d, $J$ = 3,5 Hz), 7,43 (1H, s), 7,18 (1H, d, $J$ = 3,5 Hz), 222 (3H, s).<br>EM (ESI) $m/z$ 360 (M + H) <sup>+</sup>                                        |

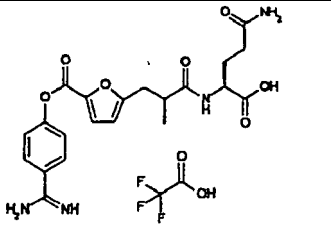
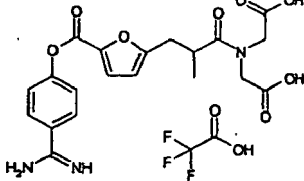
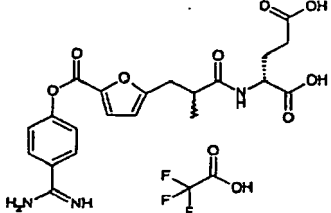
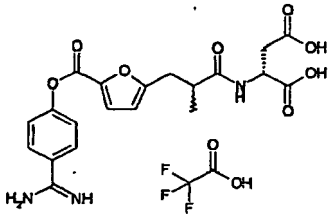
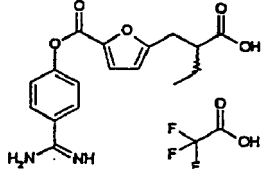
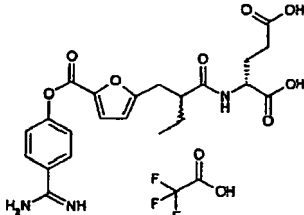
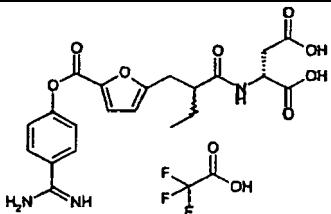
[Tabla 2-2]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                          | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-9             |    | EM (ESI) m / z 432 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| A-10            |    | EM (ESI) m / z 448 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| A-11            |    | EM (ESI) m / z 386 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| A-12            |   | EM (ESI) m / z 444 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| A-13            |  | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,35 (2H, s a), 9,02 (2H, s a), 8,35 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,59 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,18 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,35 - 4,22 (2H, m), 2,42 - 2,30 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,15 - 1,81 (2H, m).<br>EM (ESI) m / z 444 (M + H) <sup>+</sup> |
| A-14            |  | EM (ESI) m / z 416 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| A-15            |  | EM (ESI) m / z 446 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| A-16            |  | EM (ESI) m / z 418 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

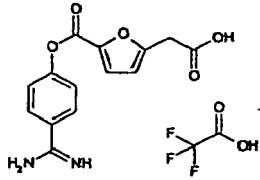
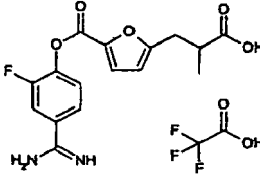
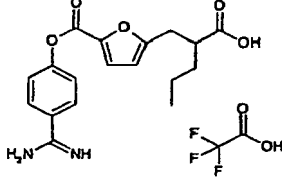
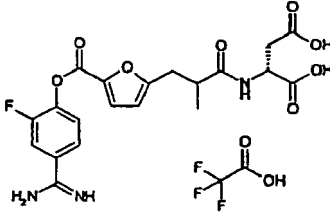
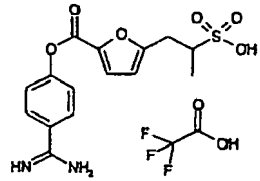
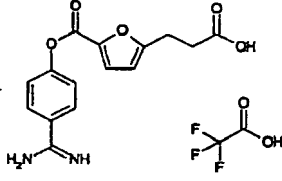
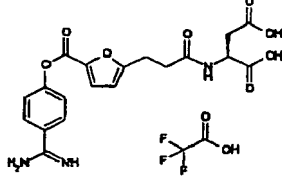
[Tabla 2-3]

| Nº de compuesto | Estructura | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-17            |            | EM (ESI) m / z 388 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| A-18            |            | RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,35 (s a, 2H), 9,12 (s a, 2H), 8,41 - 8,27 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 6,57 - 6,42 (m, 1H), 4,62 - 4,40 (m, 1H), 3,13 - 2,42 (m, 5H), 1,17 - 0,99 (m, 3H).<br>EM (ESI) m / z 432 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                               |
| A-19            |            | EM (ESI) m / z 414 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| A-20            |            | EM (ESI) m / z 430 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| A-21            |            | EM (ESI) m / z 430 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| A-22            |            | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,53 (1H, s a), 9,34 (2H, s), 8,98 (2H, s a), 8,25 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,34 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,51 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,49 (1H, m), 2,99 (1H, dd, J = 14,4, 6,4 Hz), 2,81 - 2,41 (4H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz).<br>EM (ESI) m / z 431 (M + H) <sup>+</sup>                                             |
| A-23            |            | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,33 (2H, s a), 9,05 (2H, s a), 8,20 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,35 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,49 (1H, m), 2,97 (1H, dd, J = 13,7, 6,0 Hz), 2,83 - 2,38 (4H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,2 Hz).<br>EM (ESI) m / z 431 (M + H) <sup>+</sup>                                                            |
| A-24            |            | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,56 (1H, s a), 9,34 (2H, s a), 8,98 (2H, s a), 8,28 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,29 (1H, s), 6,78 (1H, s), 6,51 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,15 (1H, m), 2,99 (1H, dd, J = 14,1, 6,5 Hz), 2,82 - 2,70 (2H, m), 2,15 - 2,10 (2H, m), 1,98 - 1,76 (2H, m), 1,08 (3H, d, J = 6,5 Hz).<br>EM (ESI) m / z 445 (M + H) <sup>+</sup> |

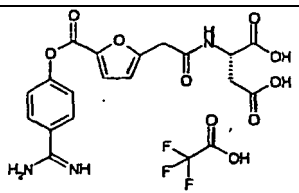
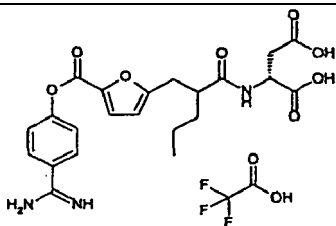
[Tabla 2-4]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                          | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-25            |    | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 12,56 (1H, s a), 9,34 (2H, s a), 9,00 (2H, s a), 8,26 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,25 (1H, s), 6,77 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,15 (1H, m), 2,99 (1H, dd, J = 13,2, 6,2 Hz), 2,82 - 2,72 (2H, m), 2,10 - 2,04 (2H, m), 1,93 - 1,74 (2H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,4 Hz).<br>EM (ESI) m / z 445 (M + H) <sup>+</sup> |
| A-26            |    | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,34 (2H, a), 9,02 (2H, a), 7,89 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,50 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,17 (2H, s), 3,94 (2H, s), 3,10 - 2,95 (2H, m), 2,76 (1H, dd, J = 14,9, 5,9 Hz), 1,06 (3H, d, J = 6,5 Hz).<br>EM (ESI) m / z 432 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                        |
| A-27            |    | RMN de 1H (DMSO-d6) $\delta$ 9,34 (s a, 2H), 9,05 (s a, 2H), 8,33 - 8,18 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61 - 7,42 (m, 3H), 6,57 - 6,42 (m, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 3,09 - 2,90 (m, 1H), 2,90 - 2,63 (m, 2H), 2,37 - 2,08 (m, 2H), 2,05 - 1,87 (m, 1H), 1,86 - 1,63 (m, 1H), 1,08 (d, J = 5,7 Hz, 3H).<br>EM (ESI) m / z 446 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                |
| A-28            |  | RMN de 1H (DMSO-d6) $\delta$ 9,35 (s a, 2H), 9,12 (s a, 2H), 8,41 - 8,27 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 6,57 - 6,42 (m, 1H), 4,62 - 4,40 (m, 1H), 3,13 - 2,42 (m, 5H), 1,17 - 0,99 (m, 3H).<br>EM (ESI) m / z 432 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                               |
| A-29            |  | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,34 (2H, s a), 9,13 (2H, s a), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 - 7,49 (3H, m), 6,51 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,10 - 2,82 (2H, m), 2,69 - 2,55 (1H, m), 1,64 - 1,49 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz).<br>EM (ESI) m / z 331 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                      |
| A-30            |  | EM (ESI) m / z 460 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| A-31            |  | RMN de 1H (DMSO-d6) $\delta$ 9,34 (s a, 2H), 9,05 (s a, 2H), 8,43 - 8,29 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 6,53 - 6,42 (m, 1H), 4,60 - 4,44 (m, 1H), 3,07 - 2,51 (m, 5H), 1,61 - 1,38 (m, 2H), 0,97 - 0,77 (m, 3H).<br>EM (ESI) m / z 446 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                          |

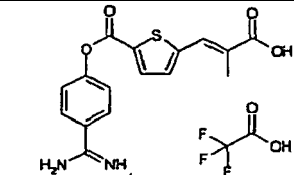
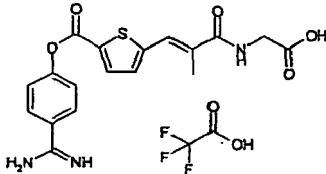
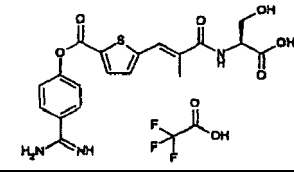
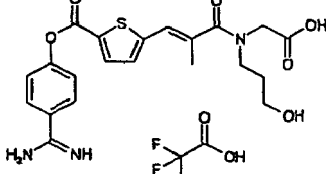
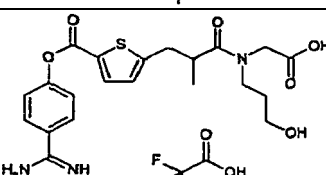
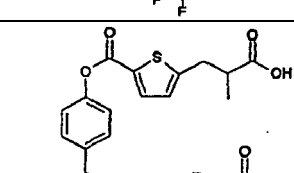
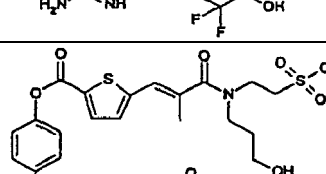
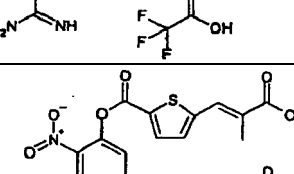
[Tabla 2-5]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                          | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-32            |    | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,34 (2H, s), 9,01 (2H, s), 7,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,57 (3H, m), 3,89 (2H, s).<br>EM (ESI) m / z 289 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                    |
| A-33            |    | RMN de 1H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,42 (s a, 2H), 9,16 (s a, 2H), 7,93 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,62 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,13 - 2,99 (m, 1H), 2,92 - 2,73 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3H).<br>EM (ESI) m / z 335 (M + H) <sup>+</sup>                                  |
| A-34            |    | EM (ESI) m / z 345 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| A-35            |  | RMN de 1H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,42 (s a, 2H), 9,19 (s a, 2H), 8,42 - 8,31 (m, 1H), 7,93 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 6,56 - 6,45 (m, 1H), 4,61 - 4,42 (m, 1H), 3,11 - 2,88 (m, 2H), 2,87 - 2,47 (m, 3H), 1,06 (t, J = 6,6 Hz, 1H).<br>EM (ESI) m / z 450 (M + H) <sup>+</sup> |
| A-36            |  | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,32 (2H, a), 8,90 (2H, a), 7,87 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,6 Hz), 2,73 - 2,57 (3H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,9 Hz).<br>EM (ESI) m / z 353 (M + H) <sup>+</sup>                                             |
| A-37            |  | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,33 (2H, s), 9,01 (2H, s), 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (3H, m), 6,52 (1H, d, J = 3,6 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,2 Hz).<br>EM (ESI) m / z 303 (M + H) <sup>+</sup>                                                                              |
| A-38            |  | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,34 (2H, s), 9,02 (2H, s), 8,36 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,53 (3H, m), 6,48 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,54 (1H, m), 2,97 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,50 - 2,73 (4H, m).<br>EM (ESI) m / z 418 (M + H) <sup>+</sup>                                           |

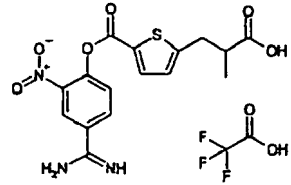
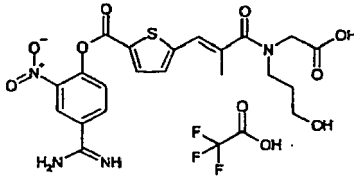
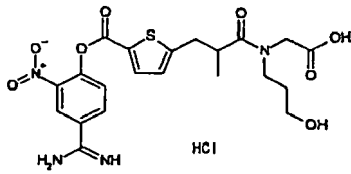
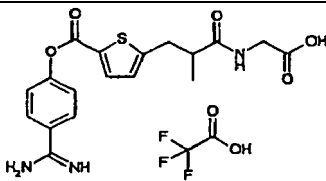
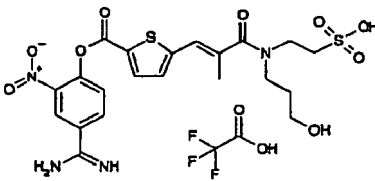
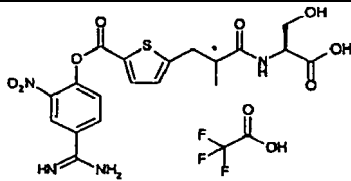
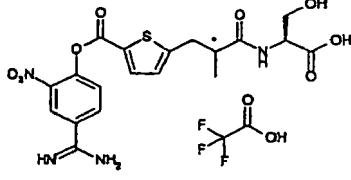
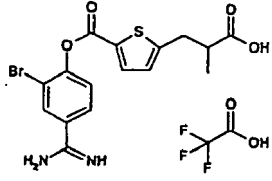
[Tabla 2-6]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                        | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-39            |  | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,34 (2H, s), 9,09 (2H, s), 8,55 (1H, d, <math>J = 7,8</math> Hz), 7,89 (2H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 7,56 (3H, m), 6,58 (1H, d, <math>J = 3,6</math> Hz), 4,53 (1H, m), 2,89 (2H, s), 2,64 (2H, m).</p> <p>EM (ESI) <math>m/z</math> 404 (<math>M + H</math>)<math>^+</math></p> |
| A-40            |  | <p>EM (ESI) <math>m/z</math> 360 (<math>M + H</math>)<math>^+</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

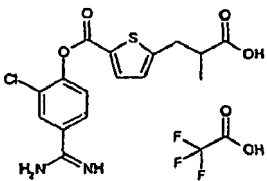
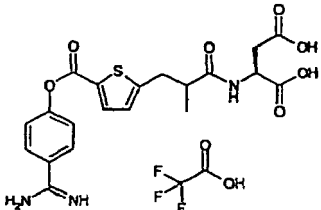
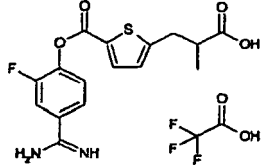
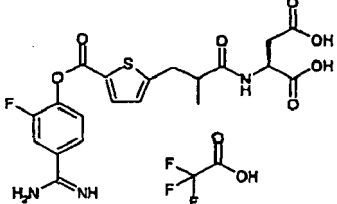
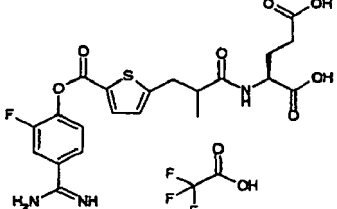
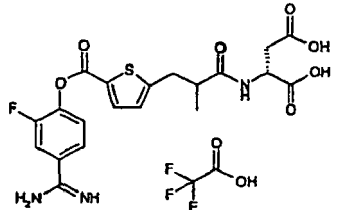
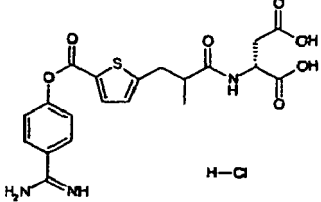
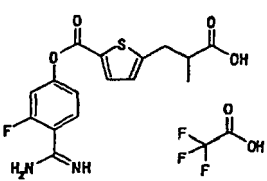
[Tabla 2-7]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                          | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B-1             |    | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,35 (2H, s), 9,00 (2H, s), 8,09 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,88 (3H, m), 7,60 (3H, m), 2,18 (3H, s).<br>EM (ESI) m / z 331 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                |
| B-2             |    | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,30 (2H, s a), 9,10 (2H, s a), 8,50 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,06 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,54 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 3,0 Hz), 3,82 (2H, d, J = 5,7 Hz), 2,18 (3H, s).<br>EM (ESI) m / z 388 (M + H) <sup>+</sup>                        |
| B-3             |    | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,35 (2H, s), 8,99 (2H, s), 8,61 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 4,36 (1H, m), 3,74 (2H, d, J = 4,8 Hz), 2,19 (3H, s).<br>EM (ESI) m / z 418 (M + H) <sup>+</sup>                          |
| B-4             |   | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,35 (2H, s), 8,99 (2H, s), 8,04 (1H, m), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 (1H, m), 6,84 (1H, m), 4,01 (2H, s), 3,20 - 3,50 (4H, m), 2,17 (3H, s), 1,70 (2H, m).<br>EM (ESI) m / z 446 (M + H) <sup>+</sup>                                                       |
| B-5             |  | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,34 (2H, s), 8,99 (2H, s), 7,90 (3H, m), 7,58 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,80 (1H, d, J = 17,1 Hz), 3,42 (2H, m), 3,15 (3H, m), 2,90 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,10 (3H, d, J = 4,8 Hz).<br>EM (ESI) m / z 448 (M + H) <sup>+</sup>                      |
| B-6             |  | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,34 (2H, s), 9,01 (2H, s), 7,91 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,37 (1H, m), 3,01 (1H, m), 2,73 (1H, m), 1,13 (3H, d, J = 4,2 Hz).<br>EM (ESI) m / z 333 (M + H) <sup>+</sup>                                                                              |
| B-7             |  | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,35 (2H, s), 8,91 (2H, s), 8,03 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,84 (1H, s), 4,48 (1H, s a), 3,55 (2H, m), 3,20 - 3,45 (4H, m), 2,70 (2H, m), 2,15 (3H, s), 1,67 (2H, m).<br>EM (ESI) m / z 496 (M + H) <sup>+</sup> |
| B-8             |  | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,56 (2H, a), 9,26 (2H, a), 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 5,2 Hz), 2,19 (3H, s).<br>EM (ESI) m / z 376 (M + H) <sup>+</sup>                                                |

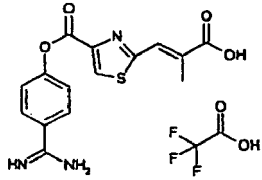
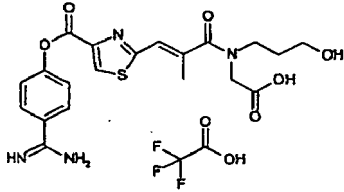
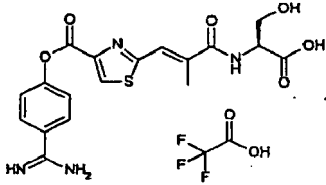
[Tabla 2-8]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                          | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B-9             |    | EM (ESI) m / z 378 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| B-10            |    | EM (ESI) m / z 491 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| B-11            |    | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,62 (2H, a), 9,30 (2H, a), 8,64 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,94 - 7,91 (2H, m), 7,14 - 7,11 (1H, m), 4,57 - 3,77 (3H, m), 3,51 - 2,92 (6H, m), 1,62 - 1,51 (2H, m), 1,12 - 1,04 (3H, m).<br>EM (ESI) m / z 493 (M + H) <sup>+</sup>                  |
| B-12            |  | EM (ESI) m / z 390 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| B-13            |  | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,57 (2H, s), 9,17 (2H, s), 8,64 (1H, s), 8,25 (1H, dd, J = 2,4, 8,7 Hz), 8,09 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,86 (1H, s), 3,60 - 3,25 (6H, m), 2,71 (2H, m), 2,15 (3H, s), 1,68 (2H, m).<br>EM (ESI) m / z 540 (M + H) <sup>+</sup> |
| B-14            |  | EM (ESI) m / z 465 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| B-15            |  | EM (ESI) m / z 465 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| B-16            |  | EM (ESI) m / z 411 [M(79Br) + H] <sup>+</sup> , 413 [M(81Br) + H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                          |

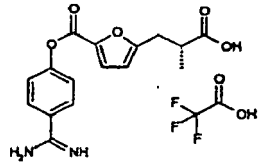
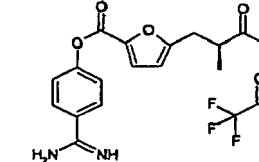
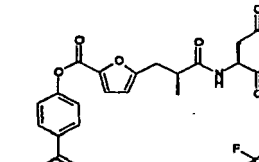
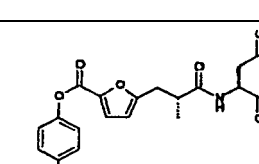
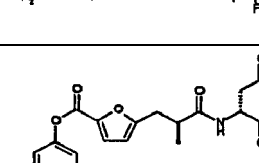
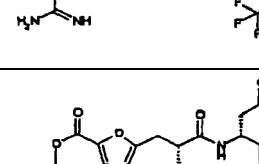
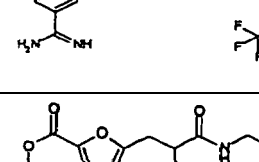
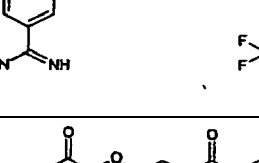
[Tabla 2-9]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                          | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B-17            |    | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 12,42 (1H, a), 9,43 (2H, s), 9,24 (2H, s a), 8,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,7, 2,2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 3,7 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 14,8, 8,0 Hz), 3,04 (1H, dd, J = 14,8, 6,0 Hz), 2,75 (1H, m), 1,14 (3H, d, J = 72 Hz).<br>EM (ESI) m / z 367 [M(35Cl) + H] <sup>+</sup> , 368 [M(37Cl) + H] <sup>+</sup> |
| B-18            |    | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,34 (2H, s), 8,99 (2H, s), 8,29 (1H, m), 7,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1H, m), 4,50 (1H, m), 3,20 - 2,50 (5H, s), 1,06 (3H, m).<br>EM (ESI) m / z 448 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                         |
| B-19            |    | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 12,41 (1H, s a), 9,41 (2H, s), 9,15 (2H, s a), 7,97 - 7,75 (4H, m), 7,13 (1H, d, J = 3,9 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 15,0, 8,4 Hz), 3,04 (1H, dd, J = 15,0, 6,0 Hz), 2,75 (1H, m), 1,14 (3H, d, J = 7,2 Hz).<br>EM (ESI) m / z 351 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                              |
| B-20            |   | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,41 (2H, a), 9,12 (2H, a), 8,33 - 8,27 (1H, m), 7,95 - 7,92 (2H, m), 7,76 - 7,74 (2H, m), 7,10 - 7,07 (1H, m), 4,54 - 4,48 (1H, m), 3,46 - 2,50 (5H, m), 1,10 - 1,04 (3H, m).<br>EM (ESI) m / z 466 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                       |
| B-21            |  | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 12,24 (1H, a), 9,41 (2H, a), 9,13 (2H, a), 8,23 - 8,17 (1H, m), 7,94 - 7,91 (2H, m), 7,76 - 7,74 (2H, m), 7,10 - 7,07 (1H, m), 4,54 - 4,48 (1H, m), 4,24 - 4,17 (1H, m), 3,47 - 1,71 (7H, m), 1,10 - 1,07 (3H, m).<br>EM (ESI) m / z 480 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                   |
| B-22            |  | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,41 (2H, a), 9,12 (2H, a), 8,33 - 8,27 (1H, m), 7,95 - 7,92 (2H, m), 7,76 - 7,74 (2H, m), 7,10 - 7,07 (1H, m), 4,54 - 4,48 (1H, m), 3,46 - 2,50 (5H, m), 1,10 - 1,04 (3H, m).<br>EM (ESI) m / z 466 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                       |
| B-23            |  | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,36 (2H, a), 9,02 (2H, a), 8,31 - 8,19 (1H, m), 7,91 - 7,87 (3H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 - 7,04 (1H, m), 4,52 - 4,42 (1H, m), 3,51 - 2,54 (5H, m), 1,09 - 1,04 (3H, m).<br>EM (ESI) m / z 448 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                  |
| B-24            |  | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 12,40 (1H, a), 9,49 (2H, a), 9,24 (2H, a), 7,91 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,5, 8,2 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 10,9, 2,0 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 3,8 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 15,0, 7,6 Hz), 3,03 (1H, dd, J = 15,0, 6,2 Hz), 2,77 - 2,70 (1H, m), 1,13 (3H, d, J = 7,0 Hz).<br>EM (ESI) m / z 351 (M + H) <sup>+</sup>                    |

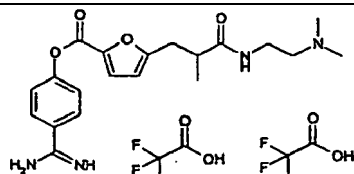
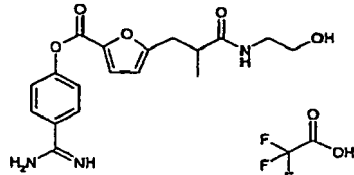
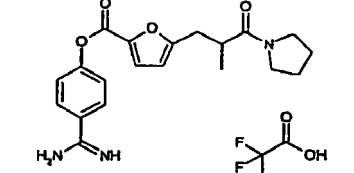
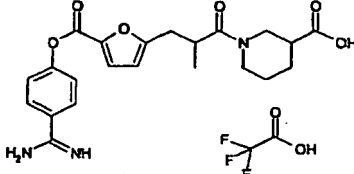
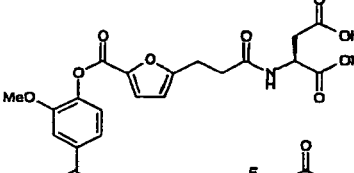
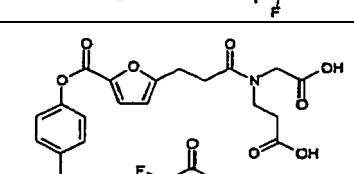
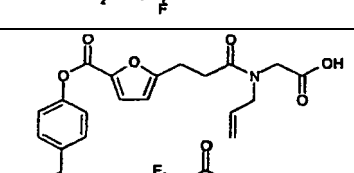
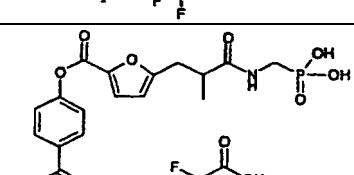
[Tabla 2-10]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                        | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C-1             |  | RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,36 (2H, s a), 9,09 (2H, s a), 7,93 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, s), 7,63 (2H, d, J = 8,6 Hz), 2,33 (3H, s), 2,30 (1H, s),<br>EM (ESI) m / z 332 (M + H) <sup>+</sup> |
| C-2             |  | EM (ESI) m / z 447 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                              |
| C-3             |  | EM (ESI) m / z 419 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                              |

[Tabla 2-11]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                          | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-41            |    | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,35 (2H, s a), 9,08 (2H, s a), 7,90 (2H, dd, $J$ = 6,9, 1,8 Hz), 7,61 - 7,49 (3H, m), 6,52 (1H, d, $J$ = 3,6 Hz), 3,15 - 2,98 (1H, m), 2,90 - 2,70 (2H, m), 1,14 (3H, d, $J$ = 6,9 Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 317 ( $M + H$ ) $^+$                                                          |
| A-42            |    | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,35 (2H, s a), 9,08 (2H, s a), 7,90 (2H, dd, $J$ = 8,9, 1,8 Hz), 7,61 - 7,49 (3H, m), 6,52 (1H, d, $J$ = 3,6 Hz), 3,15 - 2,98 (1H, m), 2,90 - 2,70 (2H, m), 1,14 (3H, d, $J$ = 6,9 Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 317 ( $M + H$ ) $^+$                                                          |
| A-43            |    | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,34 (2H, s a), 9,10 (2H, s a), 8,32 (1H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,90 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,54 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,50 (1H, d, $J$ = 3,3 Hz), 6,46 (1H, d, $J$ = 3,3 Hz), 4,59 - 4,49 (1H, m), 3,08 - 2,47 (5H, m), 1,07 (3H, d, $J$ = 5,4 Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 432 ( $M + H$ ) $^+$ |
| A-44            |   | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,34 (2H, s a), 9,09 (2H, s a), 8,36 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,90 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,55 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,51 (1H, d, $J$ = 3,6 Hz), 6,50 (1H, d, $J$ = 3,6 Hz), 4,57 - 4,45 (1H, m), 3,05 - 2,42 (5H, m), 1,05 (3H, d, $J$ = 6,6 Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 432 ( $M + H$ ) $^+$ |
| A-45            |  | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,34 (2H, s a), 9,09 (2H, s a), 8,36 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,90 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,55 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,51 (1H, d, $J$ = 3,6 Hz), 6,50 (1H, d, $J$ = 3,6 Hz), 4,57 - 4,45 (1H, m), 3,05 - 2,42 (5H, m), 1,05 (3H, d, $J$ = 6,6 Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 432 ( $M + H$ ) $^+$ |
| A-46            |  | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,34 (2H, s a), 9,10 (2H, s a), 8,32 (1H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,90 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,54 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,50 (1H, d, $J$ = 3,3 Hz), 6,46 (1H, d, $J$ = 3,3 Hz), 4,59 - 4,49 (1H, m), 3,08 - 2,47 (5H, m), 1,07 (3H, d, $J$ = 5,4 Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 432 ( $M + H$ ) $^+$ |
| A-47            |  | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,32 (2H, s), 9,00 (2H, s), 8,00 (1H, t, $J$ = 5,4 Hz), 7,87 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,52 (2H, m), 7,30 - 7,10 (6H, m), 6,40 (1H, d, $J$ = 3,3 Hz), 3,30 - 3,20 (2H, m), 3,00 - 2,90 (1H, m), 2,70 - 2,60 (4H, m), 1,01 (3H, d, $J$ = 6,6 Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 420 ( $M + H$ ) $^+$     |
| A-48            |  | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,20 - 9,05 (4H, s a), 7,92 - 7,82 (3H, m), 7,52 (3H, m), 6,45 (1H, d, $J$ = 3,6 Hz), 3,30 - 3,20 (2H, m), 3,10 - 2,90 (1H, m), 2,75 - 2,65 (2H, m), 1,47 (1H, m), 1,24 (2H, m), 1,05 (3H, d, $J$ = 6,6 Hz), 0,83 (6H, d, $J$ = 6,6 Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 386 ( $M + H$ ) $^+$          |

[Tabla 2-12]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                          | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-49            |    | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,35 (2H, s), 9,19 (2H, s), 8,27 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,54 (3H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,18 - 2,98 (5H, m), 2,85 - 2,65 (8H, m), 1,08 (3H, d, J = 6,6 Hz).<br>EM (ESI) m / z 387 (M + H)+                                                                   |
| A-50            |    | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,34 (2H, s), 9,02 (2H, s), 7,95 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (3H, m), 6,47 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,30 (2H, m), 3,10 (2H, m), 2,98 (1H, m), 2,78 - 2,68 (2H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,3 Hz).<br>EM (ESI) m / z 360 (M + H)+                                              |
| A-51            |    | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,34 (2H, s), 8,93 (2H, s), 7,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,54 (3H, m), 6,47 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,60 - 3,00 (5H, m), 2,72 (2H, m), 1,90 - 1,70 (4H, m), 1,07 (3H, d, J = 5,7 Hz).<br>EM (ESI) m / z 370 (M + H)+                                                                               |
| A-52            |   | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,34 (2H, s), 8,98 (2H, s), 7,89 (2H, m), 7,55 (3H, m), 6,48 (1H, d, J = 3,2 Hz), 3,90 - 3,80 (2H, m), 3,55 - 3,25 (2H, m), 3,08 - 2,98 (2H, m), 2,80 - 2,70 (2H, m), 2,10 - 1,20 (4H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,4 Hz).<br>EM (ESI) m / z 428 (M + H)+                                          |
| A-53            |  | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,35 (2H, s), 9,01 (2H, s), 8,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 20 Hz), 7,52 - 7,44 (3H, m), 6,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 4,55 (1H, m), 3,88 (3H, s), 2,97 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,68 - 2,55 (4H, m).<br>EM (ESI) m / z 448 (M + H)+                                                      |
| A-54            |  | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,34 (2H, s), 8,96 (2H, s), 7,89 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz), 7,54 (3H, m), 6,52 (0,5 H, d, J = 3,6 Hz), 6,48 (0,5 H, d, J = 3,6 Hz), 4,23 (1H, s), 3,96 (1H, s), 3,60 (1H, t, J = 6,8 Hz), 3,46 (1H, t, J = 6,8 Hz), 2,98 - 2,85 (2H, m), 2,70 - 2,40 (2H, m).<br>EM (ESI) m / z 418 (M + H)+ |
| A-55            |  | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,35 (1H, s a), 9,26 - 9,02 (2H, m), 7,95 - 7,86 (2H, m), 7,58 - 7,51 (2H, m), 6,52 - 6,47 (3H, m), 5,94 - 5,62 (1H, m), 5,23 - 5,03 (2H, m), 4,13 - 3,88 (4H, m), 3,04 - 2,91 (2H, m), 2,83 - 2,65 (2H, m).<br>EM (ESI) m / z 400 (M + H)+                                                  |
| A-56            |  | EM (ESI) m / z 410 (M + H)+                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

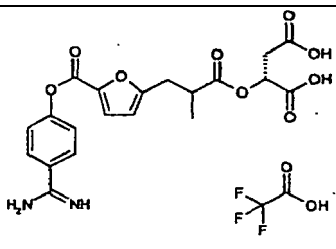
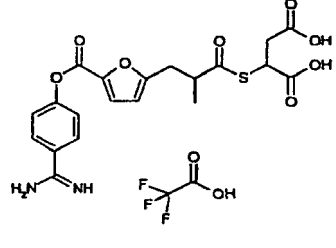
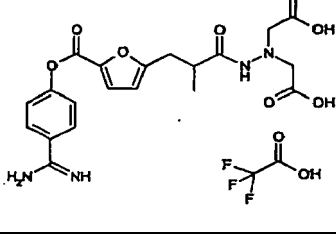
[Tabla 2-13]

| Nº de compuesto | Estructura | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-57            |            | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8,89 (2H, a), 8,89 (1H, a), 8,26 - 8,21 (1H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,59 - 7,56 (2H, m), 7,51 - 7,49 (1H, m), 6,57 - 6,55 (1H, m), 4,38 - 4,34 (1H, m), 3,12 - 272 (5H, m), 1,08 (3H, d, J = 6,5 Hz).<br>EM (ESI) m / z 468 (M + H)+                                                                                                                                          |
| A-58            |            | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,23 (4H, s a), 7,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,52 (1H, d, J = 3,4 Hz), 1,73 - 2,37 (7H, m), 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz).<br>EM (ESI) m / z 345 (M + H)+                                                                                                                                                                                |
| A-59            |            | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,33 (2H, s a), 9,10 (2H, s a), 8,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,53 - 6,51 (1H, m), 4,50 - 4,43 (1H, m), 2,75 (1H, dd, J = 15,0, 6,2 Hz), 2,69 - 2,47 (3H, m), 2,25 - 2,11 (2H, m), 1,88 - 1,81 (1H, m), 1,63 - 1,57 (1H, m), 1,41 - 1,34 (1H, m), 0,89 (3H, d, J = 6,6 Hz).<br>EM (ESI) m / z 460 (M + H)+ |
| A-60            |            | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,31 (2H, s a), 9,26 (2H, s a), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (3H, m), 6,51 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,00 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,73 (1H, m), 2,28 (2H, m), 1,77 (2H, m).<br>EM (ESI) m / z 375 (M + H)+                                                                                                                                                                               |
| A-61            |            | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,34 (2H, s), 9,06 (2H, s), 8,40 (1H, m), 8,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,48 (1H, m), 4,50 (1H, m), 2,95 - 2,40 (5H, m), 222 (2H, m), 1,80 - 1,60 (2H, m).<br>EM (ESI) m / z 490 (M + H)+                                                                                                                                            |
| A-62            |            | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,33 (2H, s), 9,05 (2H, s), 8,51 (1H, s), 8,24 (0,5 H, d, J = 7,8 Hz), 8,26 (0,5 H, d, J = 7,8 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,61 (0,5 H, s), 6,58 (0,5 H, s), 4,54 (1H, m), 3,10 - 2,80 (5H, m), 1,02 (3H, m).<br>EM (ESI) m / z 432 (M + H)+                                                                                                            |
| A-63            |            | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 12,35 (1H, s a), 9,41 (2H, s a), 9,18 (2H, s a), 8,62 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 11,6, 1,6 Hz), 7,76 - 7,70 (2H, m), 6,63 (1H, d, J = 0,8 Hz), 299 (1H, dd, J = 15,0, 6,6 Hz), 283 - 272 (2H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,8 Hz).<br>EM (ESI) m / z 335 (M + H)                                                                                                                |
| A-64            |            | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,33 (2H, s), 8,94 (2H, s), 8,52 (1H, s), 8,09 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,89 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,59 (1H, s), 2,92 (1H, dd, J = 14,8, 6,8 Hz), 2,79 (2H, m), 2,67 (2H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,8 Hz).<br>EM (ESI) m / z 410 (M + H)+                                                                                                                          |

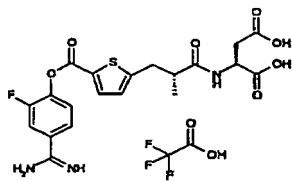
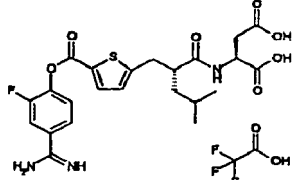
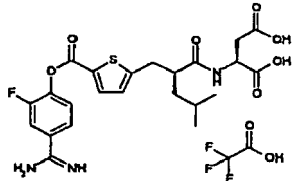
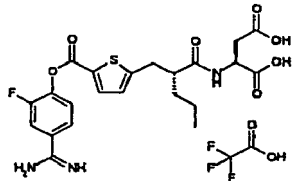
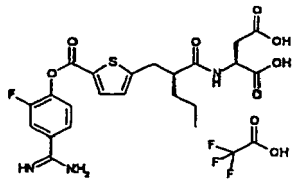
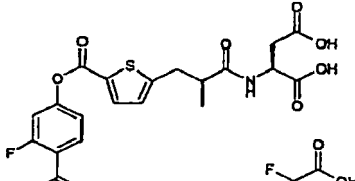
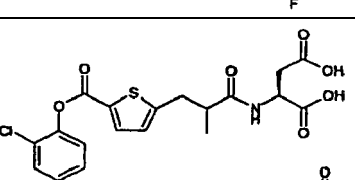
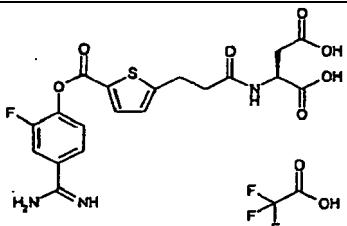
[Tabla 2-14]

| Nº de compuesto | Estructura | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-65            |            | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,33 (2H, s), 8,91 (2H, s), 8,50 (1H, s), 8,19 (1H, t, <math>J = 7,2</math> Hz), 7,88 (2H, d, <math>J = 6,4</math> Hz), 7,55 (2H, m), 6,65 (0,5 H, s), 6,62 (0,5 H, s), 4,35 (1H, m), 2,91 (1H, m), 280 (2H, m), 2,65 (2H, m), 1,05 (3H, d, <math>J = 6,8</math> Hz).</p> <p>EM (ESI) <math>m/z</math> 468 (<math>M + H</math>)<sup>+</sup></p> |
| A-66            |            | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,40 (2H, s a), 9,07 (2H, s a), 8,61 (1H, d, <math>J = 0,8</math> Hz), 8,29 (1H, m), 7,92 (1H, dd, <math>J = 11,6, 2,0</math> Hz), 7,75 - 7,69 (2H, m), 6,59 (1H, m), 4,52 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,75 - 2,55 (4H, m), 1,02 (3H, m).</p> <p>EM (ESI) <math>m/z</math> 450 (<math>M + H</math>)<sup>+</sup></p>                                  |
| A-67            |            | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,33 (2H, s), 8,97 (2H, s), 8,23 (1H, m), 7,90 - 7,80 (3H, m), 7,55 (2H, d, <math>J = 8,4</math> Hz), 7,47 (1H, s), 4,48 (1H, m), 3,10 - 2,90 (3H, m), 2,70 - 2,50 (2H, m), 1,02 (3H, m).</p> <p>EM (ESI) <math>m/z</math> 432 (<math>M + H</math>)<sup>+</sup></p>                                                                             |

[Tabla 2-15]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                         | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-72            |   | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,34 (2H, s a), 9,01 (2H, s a), 7,89 (2H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 7,56 (2H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 7,54 (1H, s), 6,61 - 6,49 (1H, m), 5,28 - 2,19 (1H, m), 3,39 - 2,60 (5H, m), 1,24 - 1,04 (3H, m).</p> <p>EM (ESI) <math>m/z</math> 433 (<math>M + H</math>)<math>^+</math></p>                                                                                                                                    |
| A-73            |   | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,34 (2H, s), 9,15 (2H, s), 7,93 - 7,87 (2H, m), 7,59 - 7,51 (3H, m), 6,54 (1H, d, <math>J = 3,6</math> Hz), 4,37 - 4,28 (1H, m), 3,21 - 3,03 (2H, m), 3,01 - 2,62 (3H, m), 1,25 - 1,13 (3H, m).</p> <p>EM (ESI) <math>m/z</math> 449 (<math>M + H</math>)<math>^+</math></p>                                                                                                                                                   |
| A-74            |  | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 12,50 (2H, s a), 9,59 (1H, s), 9,34 (2H, s a), 9,04 (2H, s a), 7,89 (2H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 7,54 (2H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 7,49 (1H, d, <math>J = 3,5</math> Hz), 6,45 (1H, d, <math>J = 3,5</math> Hz), 3,70 (4H, s), 2,93 (1H, dd, <math>J = 14,6, 7,8</math> Hz), 2,78 - 2,70 (2H, m), 1,03 (3H, d, <math>J = 6,6</math> Hz).</p> <p>EM (ESI) <math>m/z</math> 447 (<math>M + H</math>)<math>^+</math></p> |

[Tabla 2-16]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                          | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B-25            |    | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,41 (2H, s), 9,12 (2H, s), 8,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,93 (2H, m), 7,74 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 3,6 Hz), 4,50 (1H, m), 3,16 (1H, dd, J = 14,8, 7,6 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 14,8, 6,4 Hz), 2,75 - 2,65 (2H, m), 2,55 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 1,05 (3H, 6,8 Hz).<br>EM (ESI) m / z 466 (M + H)+                                                           |
| B-26            |    | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,41 (2H, s), 9,15 (2H, s), 8,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,93 (2H, m), 7,75 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,51 (1H, m), 3,07 (1H, dd, J = 14,8, 8,0 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 14,8, 6,4 Hz), 2,80 - 2,65 (2H, m), 2,55 (1H, m), 1,50 (2H, m), 1,13 (1H, m), 0,80 (6H, m).<br>EM (ESI) m / z 508 (M + H)+                                                      |
| B-27            |    | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,41 (2H, s), 9,08 (2H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,92 (2H, m), 7,73 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,53 (1H, m), 3,06 (1H, dd, J = 14,8, 8,4 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 14,8, 6,0 Hz), 2,80 - 2,50 (3H, m), 1,55 (2H, m), 1,15 (1H, m), 0,88 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,8 Hz).<br>EM (ESI) m / z 508 (M + H)+                              |
| B-28            |   | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,41 (2H, s), 9,09 (2H, s), 8,33 (1H, m), 7,90 (2H, m), 7,74 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 3,6 Hz), 4,48 (1H, m), 3,10 (1H, dd, J = 14,8, 8,4 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 14,8, 6,0 Hz), 2,75 - 2,60 (2H, m), 2,55 (1H, m), 1,55 - 1,20 (4H, m), 0,82 (3H, t, J = 6,8 Hz).<br>EM (ESI) m / z 494 (M + H)+                                                             |
| B-29            |  | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,41 (2H, s), 9,10 (2H, s), 8,29 (1H, m), 7,90 (2H, m), 7,74 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,53 (1H, m), 3,10 (1H, dd, J = 14,8, 6,4 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 14,8, 5,6 Hz), 2,75 - 2,50 (3H, m), 1,55 - 1,20 (4H, m), 0,85 (3H, t, J = 7,2 Hz).<br>EM (ESI) m / z 494 (M + H)+                                                                           |
| B-30            |  | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,48 (2H, s a), 9,20 (2H, s a), 8,20 (1H, s a), 7,88 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,4, 8,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,08 (0,5 H, d, J = 3,8 Hz), 7,05 (0,5 H, d, J = 3,8 Hz), 4,44 (1H, m a), 2,40 - 3,45 (5H, m), 1,07 (1,5 H, d, J = 7,1 Hz), 1,05 (1,5 H, d, J = 7,9 Hz).<br>EM (ESI) m / z 466 (M + H)+ |
| B-31            |  | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,42 (2H, s a), 9,10 (2H, s a), 8,21 (1H, s a), 8,10 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,92 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,10 (0,5 H, d, J = 3,8 Hz), 7,08 (0,5 H, d, J = 3,8 Hz), 4,45 (1H, m a), 2,51 - 3,42 (5H, m), 1,08 (1,5 H, d, J = 7,0 Hz), 1,06 (1,5 H, d, J = 8,2 Hz).<br>EM (ESI) m / z 466 (M + H)+        |
| B-32            |  | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,41 (2H, s), 9,11 (2H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,93 (2H, m), 7,73 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 3,6 Hz), 4,55 (1H, m), 3,13 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 12,4, 6,0 Hz), 2,62 - 2,55 (3H, m).<br>EM (ESI) m / z 452 (M + H)+                                                                                                                     |

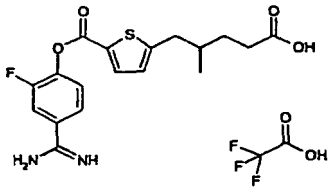
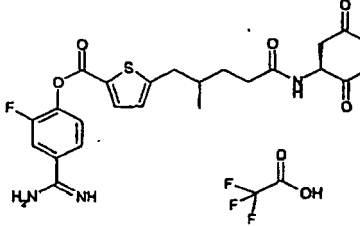
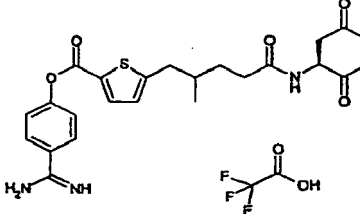
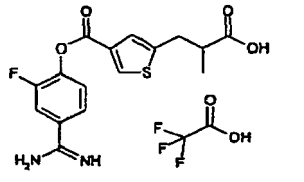
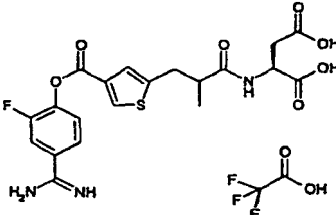
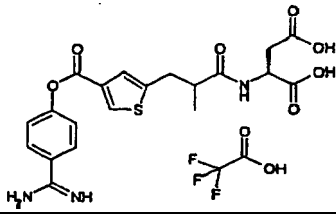
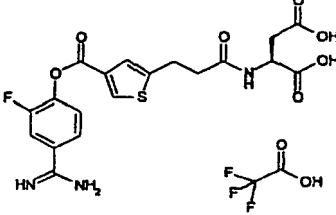
[Tabla 2-17]

| Nº de compuesto | Estructura | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B-33            |            | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,34 (2H, s), 9,04 (2H, s), 8,35 (0,5 H, d, J = 7,8 Hz), 8,29 (0,5 H, d, J = 7,8 Hz), 7,91 - 7,82 (3H, m), 7,55 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,05 (1H, m), 4,53 (1H, m), 3,15 - 2,90 (2H, m), 2,75 - 2,50 (3H, m), 1,55 - 1,18 (4H, m), 0,85 (3H, m).<br>EM (ESI) m / z 476 (M + H)                                                          |
| B-34            |            | EM (ESI) m / z 462 (M + H)+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| B-35            |            | RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,41 (2H, s), 9,21 (2H, s), 8,15 (1H, m), 7,96 - 7,91 (2H, m), 7,72 (2H, m), 7,10 (1H, m), 4,26 (1H, m), 3,75 - 3,60 (2H, m), 3,22 - 3,10 (1H, m), 2,96 - 2,75 (2H, m), 1,07 (3H, m).<br>EM (ESI) m / z 438 (M + H)+                                                                                                                 |
| B-38            |            | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,41 (2H, s), 9,07 (2H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,93 (2H, m), 7,73 (2H, m), 7,12 (1 H, d, J = 3,6 Hz), 4,55 (1H, m), 3,13 (1H, t, J = 7,6 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 12,0, 5,6 Hz), 2,60 - 2,50 (4H, m).<br>EM (ESI) m / z 452 (M + H)+                                                                                            |
| B-37            |            | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,42 (2H, s), 9,15 (2H, s), 7,93 (2H, m), 7,75 (2H, m), 7,16 (0,5 H, d, J = 4,0 Hz), 7,13 (0,5 H, d, J = 4,0 Hz), 4,21 (1H, s), 3,97 (1H, s), 3,60 - 3,40 (2H, m), 3,14 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,90 (1H, t, J = 6,8 Hz), 2,66 (1 H, t, J = 6,8 Hz), 2,54 (1H, t, J = 6,8 Hz), 2,46 (1H, t, J = 6,8 Hz).<br>EM (ESI) m / z 466 (M + H)+ |
| B-38            |            | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,41 (2H, s a), 9,07 (2H, a), 7,96 - 7,89 (2H, m), 7,79 - 7,70 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 3,6 Hz), 5,92 - 5,62 (1H, m), 5,23 - 5,06 (2H, m), 4,11 - 3,90 (4H, m), 3,21 - 3,09 (2H, m), 284 - 2,82 (2H, m).<br>EM (ESI) m / z 434 (M + H)+                                                                                             |
| B-39            |            | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,34 (2H, a), 8,89 (2H, a), 8,22 - 8,18 (1H, m), 7,90 - 7,86 (3H, m), 7,60 - 7,56 (2H, m), 7,12 - 7,11 (1H, m), 4,39 - 4,33 (1H, m), 3,22 - 2,60 (5H, m), 1,09 - 1,06 (3H, m).<br>EM (ESI) m / z 484 (M + H)+                                                                                                                        |
| B-40            |            | RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,45 (2H, s a), 9,20 (2H, s a), 7,98 (1H, s a), 7,85 - 7,87 (3H, m), 7,50 (1H, s a), 7,08 (1 H, d, J = 3,0 Hz). 3,17 - 2,75 (5H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz).<br>EM (ESI) m / z 426 (M + H)+                                                                                                                                        |

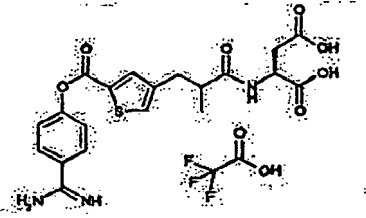
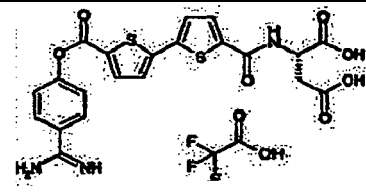
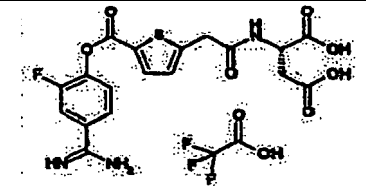
[Tabla 2-18]

| Nº de compuesto | Estructura | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B-41            |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,39 (2H, a), 9,09 (2H, a), 8,20 (1H, t, $J = 4,7$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,81 - 7,72 (2H, m), 7,14 (1H, dd, $J = 2,9, 1,1$ Hz), 4,39 - 4,33 (1H, m), 3,22 - 2,63 (5H, m), 1,09 - 1,06 (3H, m).<br>EM (ESI) $m/z$ 502 ( $M + H$ ) <sup>+</sup>                                                                                                                  |
| B-42            |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,43 (2H, s a), 9,34 (2H, s a), 8,09 (1H, s a), 7,93 - 7,90 (2H, m), 7,75 - 7,73 (2H, m), 7,10 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 3,28 - 3,12 (3H, m), 2,88 (1H, dd, $J = 11,0, 5,0$ Hz), 2,84 - 2,75 (1H, m), 1,05 (3H, d, $J = 6,8$ Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 444 ( $M + H$ ) <sup>+</sup>                                                                                                                         |
| B-43            |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,42 (2H, s), 9,08 (2H, s), 8,10 (2H, m), 7,93 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 3,20 - 3,10 (1H, m), 2,92 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 2,87 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 2,79 (2H, m), 1,06 (3H, d, $J = 6,8$ ).<br>EM (ESI) $m/z$ 460 ( $M + H$ ) <sup>+</sup>                                                                 |
| B-44            |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,03 (2H, s), 8,23 (2H, s), 8,20 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,92 - 7,77 (2H, m), 7,13 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 4,37 (1H, m), 3,20 - 3,10 (1H, m), 2,95 - 2,75 (3H, m), 2,65 (1H, m), 1,08 (3H, m).<br>EM (ESI) $m/z$ 518 ( $M + H$ ) <sup>+</sup>                                                                                                   |
| B-45            |            | EM (ESI) $m/z$ 502 ( $M + H$ ) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| B-46            |            | EM (ESI) $m/z$ 444 ( $M + H$ ) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| B-47            |            | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,04 (1H, s a), 9,35 (2H, s a), 9,02 (2H, s a), 7,92 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,90 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 1,91 (1H, dd, $J = 14,6, 6,3$ Hz), 2,77 (1H, dd, $J = 14,6, 7,7$ Hz), 2,35 - 2,19 (2H, m), 1,85 - 1,76 (1H, m), 1,67 - 1,58 (1H, m), 1,44 - 1,35 (1H, m), 0,90 (3H, d, $J = 6,6$ Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 361 ( $M + H$ ) <sup>+</sup> |

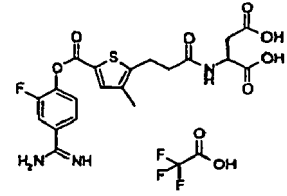
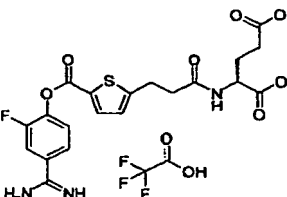
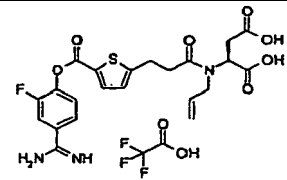
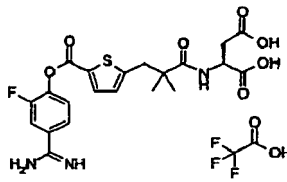
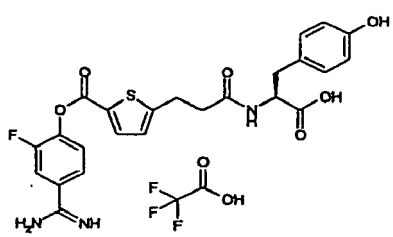
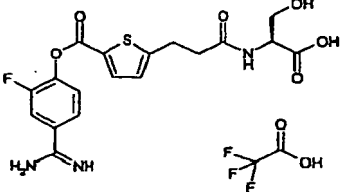
[Tabla 2-19]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                          | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B-48            |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,05 (1H, s a), 9,42 (2H, s a), 9,17 (2H, s a), 7,97 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 10,8, 1,6 Hz), 7,79 - 7,73 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 3,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 14,6, 6,3 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 14,6, 7,5 Hz), 2,35 - 2,20 (2H, m), 1,85 - 1,77 (1H, m), 1,67 - 1,58 (1H, m), 1,44 - 1,35 (1H, m), 0,90 (3H, d, J = 6,6 Hz).<br>EM (ESI) m / z 379 (M + H) <sup>+</sup> |
| B-49            |    | EM (ESI) m / z 494 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| B-50            |   | EM (ESI) m / z 476 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| B-51            |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12,37 (1H, s a), 9,41 (2H, s a), 9,18 (2H, s a), 8,53 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 10,6, 1,0 Hz), 7,74 - 7,75 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,2 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 15,3, 7,8 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 15,3, 6,0 Hz), 2,71 (1H, m), 1,13 (3H, d, J = 7,2 Hz).<br>EM (ESI) m / z 351 (M + H) <sup>+</sup>                                                                       |
| B-52            |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,41 (2H, s a), 9,19 (2H, s a), 8,50 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,30 (1H, m), 7,91 (1H, dd, J = 11,6, 1,6 Hz), 7,73 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 3,6 Hz), 4,55 - 4,45 (1H, m), 3,10 - 3,00 (1H, m), 2,88 - 2,50 (4H, m), 1,07 (3H, m).<br>EM (ESI) m / z 466 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                              |
| B-53            |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,33 (2H, s), 9,50 (2H, s), 8,42 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,32 - 8,26 (1H, m), 7,88 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,54 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,50 (1H, m), 3,10 - 3,00 (1H, m), 2,88 - 2,80 (1H, m), 2,70 - 2,55 (3H, m), 1,03 (3H, m).<br>EM (ESI) m / z 448 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                        |
| B-54            |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,40 (2H, s a), 9,09 (2H, s a), 8,49 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (2H, m), 7,38 (1H, s), 4,55 (1H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,70 - 2,55 (4H, m).<br>EM (ESI) m / z 452 (M + H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                 |

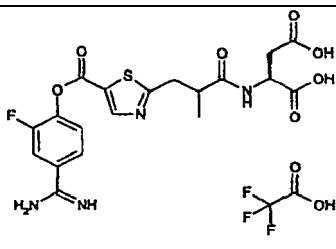
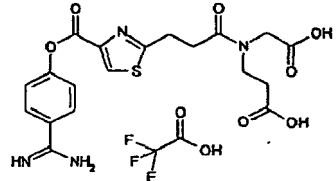
[Tabla 2-20]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                         | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B-55            |   | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,35 (2H, s a), 9,06 (2H, s a), 8,22 (1H, m), 7,90 (3H, m), 7,73 (1H, d, <math>J = 7,8</math> Hz), 7,56 (2H, d, <math>J = 7,8</math> Hz), 4,55 (1H, m), 295 - 280 (1H, m), 2,78 - 2,55 (4H, m), 1,00 (3H, m).</p> <p>EM (ESI) <math>m/z</math> 448 (<math>M + H</math>)<math>^+</math></p>   |
| B-59            |   | <p>EM (ESI) <math>m/z</math> 488 (<math>M + H</math>)<math>^+</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| B-60            |  | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,41 (2H, s a), 9,10 (2H, s a), 8,64 (1H, d, <math>J = 4,0</math> Hz), 7,98 (2H, m), 7,75 (2H, m), 7,14 (1H, d, <math>J = 3,6</math> Hz), 4,55 (1H, m), 3,80 (2H, s), 3,08 - 2,98 (1H, m), 2,70 - 2,60 (1H, m).</p> <p>EM (ESI) <math>m/z</math> 438 (<math>M + H</math>)<math>^+</math></p> |

[Tabla 2-21]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                          | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B-61            |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,40 (2H, s a), 9,11 (2H, s a), 8,29 (1H, d, $J$ = 7,2 Hz), 7,92 (1H, d, $J$ = 11,2 Hz), 7,84 (1H, s), 7,77 - 7,71 (2H, m), 4,57 - 4,46 (1H, m), 3,03 (2H, t, $J$ = 7,6 Hz), 2,71 - 2,49 (4H, m), 2,21 (3H, s).<br>EM (ESI) $m/z$ 466 ( $M + H$ ) $^+$                                                                                                                                                                  |
| B-62            |    | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,52 - 9,28 (2H, s a), 9,28 - 9,03 (2H, s a), 8,22 (1H, d, $J$ = 8,0 Hz), 7,98 - 7,89 (2H, m), 7,78 - 7,71 (2H, m), 7,12 (1H, d, $J$ = 8,0 Hz), 4,22 (1H, td, $J$ = 8,0, 4,2 Hz), 3,15 (2H, t, $J$ = 5,4 Hz), 2,63 - 2,51 (2H, m), 2,29 - 2,18 (2H, m), 2,01 - 1,87 (1H, m), 1,82 - 1,69 (1 H, m).<br>EM (ESI) $m/z$ 466 ( $M + H$ ) $^+$                                                                               |
| B-63            |   | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,56 - 9,10 (4H, m), 7,98 - 7,89 (2H, m), 7,79 - 7,70 (2H, m), 7,18 - 7,09 (1H, m), 5,95 - 5,65 (1H, m), 5,46 - 4,95 (2H, m), 4,61 - 4,48 (1H, m), 4,18 - 3,84 (2H, m), 3,71 - 2,41 (6H, m).<br>EM (ESI) $m/z$ 492 ( $M + H$ ) $^+$                                                                                                                                                                                     |
| B-64            |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,41 (2H, s a), 9,10 (2H, s a), 7,96 - 7,89 (3H, m), 7,79 - 7,71 (2H, m), 7,07 (1H, d, $J$ = 4,0 Hz), 4,57 (1H, dt, $J$ = 7,2, 6,8 Hz), 3,13 (2H, s), 2,76 (1H, dd, $J$ = 16,4, 6,8 Hz), 2,58 (1H, dd, $J$ = 16,4, 6,8 Hz), 1,14 (3H, s), 1,13 (3H, s).<br>EM (ESI) $m/z$ 480 ( $M + H$ ) $^+$                                                                                                                          |
| B-65            |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,42 (2H, s a), 9,24 (1H, s a), 9,16 (2H, s a), 8,24 (1H, d, $J$ = 8,0 Hz), 7,96 - 7,88 (2H, m), 7,79 - 7,71 (2H, m), 7,00 (1H, d, $J$ = 4,8 Hz), 6,98 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 6,64 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 4,37 (1H, ddd, $J$ = 9,2, 8,0, 4,8 Hz), 3,07 (2H, t, $J$ = 7,2 Hz), 2,93 (1H, dd, $J$ = 14,0, 4,8 Hz), 2,73 (1 H, dd, $J$ = 14,0, 9,2 Hz), 2,52 (3H, t, $J$ = 7,2 Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 500 ( $M + H$ ) $^+$ |
| B-66            |  | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,41 (2H, s), 9,11 (2H, s), 8,17 (1H, d, $J$ = 7,6 Hz), 7,93 (2H, m), 7,75 (2H, m), 7,13 (1H, d, $J$ = 3,6 Hz), 4,31 (1H, m), 3,71 - 3,66 (1 H, m), 3,63 - 3,58 (1H, m), 3,14 (2H, t, $J$ = 7,2 Hz), 2,62 (2H, t, $J$ = 7,2 Hz).<br>EM (ESI) $m/z$ 424 ( $M + H$ ) $^+$                                                                                                                                                 |

[Tabla 2-22]

| Nº de compuesto | Estructura                                                                        | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C-4             |  | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,42 (2H, s), 9,16 (2H, s), 8,62 (1H, s), 8,36 (1H, m), 7,95 (1H, dd, <math>J</math> = 11,0, 2,0 Hz), 7,76 (2H, m), 4,50 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,10 - 2,85 (1H, m), 2,75 - 2,55 (3H, m), 1,10 (3H, m).</p> <p>EM (ESI) <math>m/z</math> 467 (<math>M + H</math>)<math>^+</math></p>                                                                                                                              |
| C-5             |  | <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,35 (2H, s), 9,02 (2H, s), 8,72 (1H, s), 7,91 (2H, d, <math>J</math> = 8,4 Hz), 7,57 (2H, d, <math>J</math> = 8,4 Hz), 4,22 (1H, s), 3,97 (1H, s), 3,65 - 3,30 (4H, m), 2,95 (1H, t, <math>J</math> = 6,8 Hz), 2,75 (1H, t, <math>J</math> = 6,8 Hz), 2,55 (1H, t, <math>J</math> = 6,8 Hz), 2,45 (1H, t, <math>J</math> = 6,8 Hz).</p> <p>EM (ESI) <math>m/z</math> 449 (<math>M + H</math>)<math>^+</math></p> |

## Ejemplo experimental 1: Medición de la actividad inhibidora de tripsina

- Usando una placa de 96 pocillos (Nº 3915, Costar), un compuesto de prueba (25  $\mu\text{l}$ ) se mezcló con sustrato de enzima de fluorescencia 20  $\mu\text{M}$  (Boc-Phe-Ser-Arg-AMC, 50  $\mu\text{l}$ ) mezclado con tampón Tris-HCl 200 mM (pH 8,0), y se añadió tripsina humana (Sigma, 25  $\mu\text{l}$ ). Usando un lector de placas de fluorescencia fmax (Molecular Devices, Inc.), la velocidad de reacción se midió a partir de los cambios en la evolución temporal a una longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de fluorescencia 460 nm. El valor de  $K_i$  se calculó a partir de la concentración del compuesto de prueba, la inversa de la velocidad de reacción, y el valor de  $K_m$  del sustrato de enzima, y mediante el uso de una representación gráfica de Dixon. Los resultados se muestran en la tabla 3.

## Ejemplo experimental 2: Medición de la actividad inhibidora de enteropeptidasa

- Usando una placa de 96 pocillos (Nº 3915, Costar), se mezclaron un compuesto de prueba (25  $\mu\text{l}$ ), tampón Tris-HCl 400 mM (pH 8,0, 25  $\mu\text{l}$ ) y 0,5 mg / ml de sustrato de enzima de fluorescencia (Gly-Asp-Asp-Asp-Lys- $\beta$ -Naftilamida, 25  $\mu\text{l}$ ), y se añadió enteropeptidasa humana recombinante (R&D Systems, Inc., 25  $\mu\text{l}$ ). Usando un lector de placas de fluorescencia fmax (Molecular Devices, Inc.), la velocidad de reacción se midió a partir de los cambios en la evolución temporal a una longitud de onda de excitación de 320 nm y una longitud de onda de fluorescencia 405 nm. El valor de  $K_i$  se calculó a partir de la concentración del compuesto de prueba, la inversa de la velocidad de reacción, y el valor de  $K_m$  del sustrato de enzima, y mediante el uso de una representación gráfica de Dixon. Los resultados se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3-1]

| Nº de compuesto | Actividad inhibidora de enteropeptidasa | Actividad inhibidora de tripsina |
|-----------------|-----------------------------------------|----------------------------------|
|                 | Ki (nM)                                 | Ki (nM)                          |
| A-1             | 2,27                                    | 0,52                             |
| A-2             | 1,97                                    | 0,44                             |
| A-3             | 1,15                                    | 0,69                             |
| A-4             | 2,68                                    | 1,26                             |
| A-5             | 1,37                                    | 1,13                             |
| A-6             | 0,62                                    | 1,53                             |
| A-7             | 1,49                                    | 1,01                             |
| A-9             | 3,17                                    | 7,32                             |
| A-10            | 6,73                                    | 9,15                             |
| A-12            | 3,31                                    | 1,13                             |
| A-14            | 3,52                                    | 0,48                             |
| A-15            | 1,63                                    | 1,16                             |
| A-16            | 1,88                                    | 1,84                             |
| A-17            | 2,43                                    | 1,76                             |
| A-18            | 0,61                                    | 1,07                             |
| A-19            | 1,91                                    | 2,92                             |
| A-20            | 2,54                                    | 1,88                             |
| A-21            | 4,81                                    | 3,25                             |
| A-22            | 0,95                                    | 2,0                              |
| A-23            | 2,0                                     | 1,3                              |
| A-24            | 1,9                                     | 2,4                              |
| A-25            | 2,1                                     | 2,0                              |
| A-26            | 0,68                                    | 2,29                             |
| A-27            | 0,57                                    | 0,95                             |
| A-28            | 0,42                                    | 0,75                             |
| A-29            | 0,82                                    | 1,67                             |
| A-30            | 1,03                                    | 1,28                             |
| A-31            | 0,50                                    | 0,62                             |
| A-32            | 0,62                                    | 2,89                             |
| A-33            | 0,65                                    | 0,79                             |

[Tabla 3-2]

| Nº de compuesto | Actividad inhibidora de enteropeptidasa | Actividad inhibidora de tripsina |
|-----------------|-----------------------------------------|----------------------------------|
|                 | Ki (nM)                                 | Ki (nM)                          |
| A-34            | 0,98                                    | 1,65                             |
| A-35            | 0,25                                    | 0,38                             |
| A-36            | 0,58                                    | 1,33                             |
| A-37            | 0,64                                    | 1,46                             |
| A-38            | 0,57                                    | 0,86                             |
| A-39            | 0,67                                    | 1,60                             |
| A-41            | 0,50                                    | 0,89                             |
| A-42            | 0,71                                    | 3,8                              |
| A-43            | 0,40                                    | 0,52                             |
| A-44            | 0,33                                    | 0,62                             |
| A-45            | 0,46                                    | 0,97                             |
| A-46            | 0,35                                    | 0,47                             |
| A-47            | 1,9                                     | 5,7                              |
| A-48            | 1,3                                     | 4,5                              |
| A-49            | 7,6                                     | 3,4                              |
| A-50            | 4,4                                     | 2,3                              |
| A-51            | 4,9                                     | 3,6                              |
| A-52            | 2,5                                     | 1,2                              |
| A-54            | 0,60                                    | 1,3                              |
| A-55            | 1,3                                     | 1,4                              |
| A-56            | 1,1                                     | 1,7                              |
| A-57            | 0,39                                    | 2,0                              |
| A-58            | 0,70                                    | 0,72                             |
| A-59            | 0,35                                    | 0,12                             |
| A-60            | 0,31                                    | 6,7                              |
| A-61            | 0,42                                    | 3,7                              |
| A-62            | 2,1                                     | 4,2                              |
| A-63            | 0,53                                    | 0,92                             |
| A-64            | 2,5                                     | 3,1                              |
| A-65            | 1,0                                     | 4,5                              |

[Tabla 3-3]

| Nº de compuesto | Actividad inhibidora de enteropeptidasa | Actividad inhibidora de tripsina |
|-----------------|-----------------------------------------|----------------------------------|
|                 | Ki (nM)                                 | Ki (nM)                          |
| A-66            | 0,32                                    | 0,44                             |
| A-67            | 0,52                                    | 0,20                             |
| A-72            | 0,68                                    | 2,3                              |
| A-73            | 0,88                                    | 0,53                             |
| A-74            | 2,6                                     | 3,8                              |

[Tabla 3-4]

| Nº de compuesto | Actividad inhibidora de enteropeptidasa | Actividad inhibidora de tripsina |
|-----------------|-----------------------------------------|----------------------------------|
|                 | Ki (nM)                                 | Ki (nM)                          |
| B-2             | 9,29                                    | 6,34                             |
| B-3             | 5,72                                    | 4,76                             |
| B-6             | 1,44                                    | 7,19                             |
| B-7             | 2,15                                    | 7,36                             |
| B-8             | 0,84                                    | 0,22                             |
| B-11            | 1,41                                    | 2,39                             |
| B-12            | 2,21                                    | 5,75                             |
| B-16            | 0,29                                    | 1,51                             |
| B-17            | 0,42                                    | 1,76                             |
| B-18            | 1,36                                    | 1,76                             |
| B-19            | 0,42                                    | 0,91                             |
| B-20            | 0,28                                    | 0,18                             |
| B-21            | 0,56                                    | 0,15                             |
| B-22            | 0,50                                    | 0,39                             |
| B-23            | 1,47                                    | 1,54                             |
| B-24            | 0,49                                    | 0,83                             |
| B-25            | 0,79                                    | 0,19                             |
| B-26            | 2,2                                     | 1,0                              |
| B-27            | 0,95                                    | 1,3                              |
| B-28            | 1,1                                     | 0,43                             |
| B-29            | 0,58                                    | 1,3                              |
| B-30            | 0,52                                    | 0,33                             |
| B-31            | 0,33                                    | 0,66                             |
| B-32            | 0,31                                    | 0,48                             |
| B-33            | 2,8                                     | 3,6                              |
| B-34            | 2,2                                     | 2,7                              |
| B-35            | 0,40                                    | 0,97                             |
| B-36            | 0,51                                    | 0,84                             |
| B-37            | 0,50                                    | 4,5                              |
| B-38            | 0,75                                    | 1,4                              |

[Tabla 3-5]

| Nº de compuesto | Actividad inhibidora de enteropeptidasa | Actividad inhibidora de tripsina |
|-----------------|-----------------------------------------|----------------------------------|
|                 | Ki (nM)                                 | Ki (nM)                          |
| B-39            | 0,95                                    | 2,2                              |
| B-40            | 2,0                                     | 1,8                              |
| B-41            | 0,27                                    | 0,21                             |
| B-42            | 0,37                                    | 0,22                             |
| B-43            | 0,42                                    | 0,49                             |
| B-44            | 0,21                                    | 0,57                             |
| B-45            | 0,48                                    | 1,1                              |
| B-46            | 0,38                                    | 0,44                             |
| B-47            | 2,5                                     | 1,8                              |
| B-48            | 0,88                                    | 0,37                             |
| B-49            | 0,41                                    | 0,18                             |
| B-50            | 0,89                                    | 0,47                             |
| B-51            | 0,72                                    | 1,6                              |
| B-52            | 0,39                                    | 0,51                             |
| B-53            | 4,8                                     | 8,5                              |
| B-54            | 0,58                                    | 0,79                             |
| B-55            | 0,98                                    | 5,0                              |
| B-59            | 8,2                                     | 4,4                              |
| B-60            | 0,64                                    | 3,2                              |
| B-61            | 0,13                                    | 0,5                              |
| B-62            | 0,57                                    | 0,4                              |
| B-63            | 0,55                                    | 0,9                              |
| B-64            | 0,14                                    | 0,6                              |
| B-65            | 3,20                                    | 3,7                              |
| B-66            | 0,73                                    | 1,2                              |
| C-2             | 5,67                                    | 0,39                             |
| C-4             | 3,7                                     | 0,2                              |

Por lo tanto, se confirmó que el compuesto de la presente invención muestra una actividad inhibidora de enteropeptidasa superior y una actividad inhibidora de tripsina superior. Por lo tanto, se ha mostrado que el compuesto de la presente invención que tiene una actividad inhibidora sobre enteropeptidasa y tripsina disminuye la capacidad digestiva para proteína, lípido y carbohidratos, y es efectivo como un fármaco terapéutico y profiláctico para la obesidad e hiperlipidemia.

#### Ejemplo experimental 3: Evaluación de la acción antidiabética

Se adquirieron ratones KK-A<sup>y</sup>/JCL (macho, de 5 a 7 semanas de edad, de CLEA Japan, Inc.) que se sabe que desarrollan de forma espontánea diabetes de tipo 2 en obesos y, después de una semana de periodo de cría preliminar, se agruparon (6 por grupo) con el peso corporal y los niveles de glucosa en sangre no en ayunas como índices. Los animales se alojaron de forma individual en una jaula de policarbonato y se les permitió que bebieran agua libremente de un bebedero. Durante el periodo de prueba, se permitió que estos ingirieran libremente una mezcla de un compuesto de prueba (clorhidrato de B-18, clorhidrato de B-20, clorhidrato de A-28, clorhidrato de B-23 o clorhidrato de B-32) (5,6 mg / 100 g o 16,8 mg / 100 g) y pienso en polvo CRF-1 (Oriental Yeast Co., Ltd.). Al grupo de control se le dio solo CRF-1. Después de una semana del periodo de dosificación, la sangre (6 µl) se extrajo de la vena de la cola de los animales, y el nivel de glucosa en sangre se midió mediante ACCU-CHEK Aviva (Roche Diagnostics K.K.). Los resultados se muestran en la tabla 4. Se detectó una diferencia significativa con respecto al grupo de control mediante una prueba de comparación múltiple de Dunnett o prueba de t de Student (nivel de significación menor que un 5 %). Por lo tanto, el compuesto de prueba mostró una acción hipoglicémica significativa. Se mostró que el compuesto de la presente invención que tiene una actividad inhibidora de enteropeptidasa y una actividad inhibidora de tripsina tiene una acción hipoglicémica o supresora de la elevación de glucosa en sangre. Además, también se ha mostrado que el compuesto de la presente invención muestra una actividad de sensibilización a la insulina y también es útil como un agente profiláctico o terapéutico para la obesidad, complicaciones diabéticas o síndrome metabólico, debido a que este muestra una acción hipoglicémica o supresora de la elevación de glucosa en sangre.

[Tabla 4]

|                     | Dosis (mg / 100 g) | Nivel medio de glucosa en sangre (mg / dl) | Error estándar | valor de p |
|---------------------|--------------------|--------------------------------------------|----------------|------------|
| Grupo de control    |                    | 447                                        | 22             |            |
| clorhidrato de B-18 | 5,6                | 217                                        | 40             | < 0,001    |
| clorhidrato de B-18 | 16,8               | 138                                        | 7              | < 0,001    |
|                     | Dosis (mg / 100 g) | Nivel medio de glucosa en sangre (mg / dl) | Error estándar | valor de p |
| Grupo de control    |                    | 415                                        | 27             |            |
| clorhidrato de B-20 | 5,6                | 197                                        | 27             | < 0,001    |
| clorhidrato de A-28 | 5,6                | 219                                        | 46             | < 0,001    |
| clorhidrato de B-23 | 5,6                | 198                                        | 23             | < 0,001    |
|                     | Dosis (mg / 100 g) | Nivel medio de glucosa en sangre (mg / dl) | Error estándar | valor de p |
| Grupo de control    |                    | 478                                        | 28             |            |
| clorhidrato de B-32 | 5,6                | 249                                        | 39             | < 0,001    |

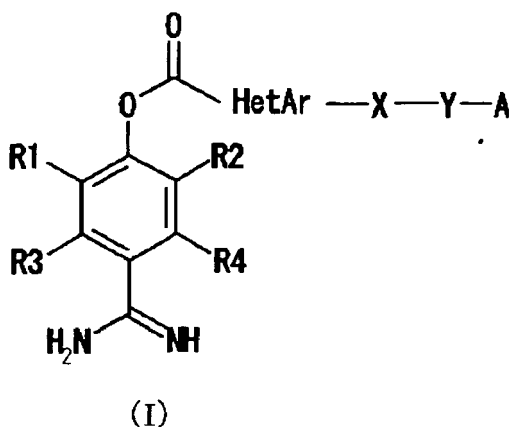
#### Susceptibilidad de aplicación industrial

El compuesto inhibidor de tripsina y de enteropeptidasa en relación con la presente invención puede usarse como un principio activo de un fármaco terapéutico o profiláctico de diabetes o complicaciones diabéticas.

La presente invención está basada en las solicitudes de patente de Japón con N° 2009-277827 y 2010-214406 presentadas en Japón.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I)



en donde

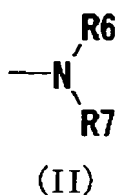
- 5 R1, R2, R3 y R4 pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo aciloxi inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior o un grupo sulfamoilo,

HetAr es un anillo aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes,

- 15 X es un grupo alquileo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquenilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquinilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo tiofenileno,

Y es un grupo carbonilo, un grupo tiocarbonilo o un grupo sulfonilo, y

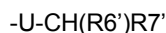
A es -OR5 (R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior), un grupo de la siguiente fórmula (II):



- 20 en donde

R6 y R7 pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquenilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquinilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alcoxilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R6 y R7 pueden estar unidos para formar un grupo amino cíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes,

un grupo de la siguiente fórmula (II-2):



(II-2)

- 30 en donde U es O o S, y R6' y R7' pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquenilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquinilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alcoxilo inferior que

opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R6' y R7' pueden estar unidos para formar un grupo amino cíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o

un grupo de la siguiente fórmula (II-3):



5 (II-3)

en donde R6'' y R7'' pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquino inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alcoxilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R6'' y R7'' pueden estar unidos para formar un grupo amino cíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en donde

“alquilo inferior” implica un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada o cíclico que tiene un número de carbonos de 1 - 6;

“alqueno inferior” implica un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 6;

“alquino inferior” implica un grupo alquino de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 6;

“alqueno inferior” implica un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada o cíclico que tiene un número de carbonos de 1 - 6;

“alqueno inferior” implica un grupo alqueno inferior de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 6;

“alqueno inferior” implica un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 - 6; y

“alqueno inferior” implica un grupo alqueno que tiene un grupo alquilo o grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada o cíclico que tiene un número de carbonos de 1 a 6.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

X es un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, y

A es -OR5 (R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior), o un grupo de la siguiente fórmula (II):



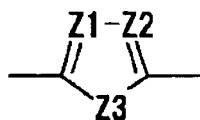
(II)

en donde

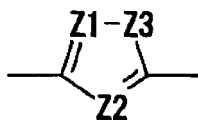
R6 y R7 pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquino inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alcoxilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R6 y R7 pueden estar unidos para formar un grupo amino cíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde, en la fórmula (I), R1, R2, R3 y R4 son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro o un grupo halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, en la fórmula (I), -HetAr- es un grupo de anillo heteroaromático representado por la siguiente fórmula (III-1) o (III-2):



(III-1)



(III-2)

en donde Z1 y Z2 son, cada uno, independientemente CRa o un átomo de nitrógeno, y Z3 es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NRb, en donde Ra y Rb pueden ser los mismos o diferentes y son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo aciloxi inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior o un grupo sulfamoilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, en la fórmula (I), -HetAr- es un grupo que contiene un grupo de anillo heteroaromático representado por la fórmula (III-1) o (III-2) en la reivindicación 4, y

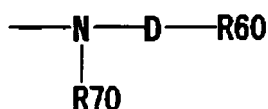
en las fórmulas (III-1) y (III-2), Z1 y Z2 son, cada uno, independientemente CRa o un átomo de nitrógeno, y Z3 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, en la fórmula (I), X es un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, y el sustituyente se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior y un grupo acilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, en la fórmula (I), Y es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, en la fórmula (I), A es -OR5 (R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, en la fórmula (I), A es un grupo de la siguiente fórmula (IV):



(IV)

en donde R60 es un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxycarbonilo inferior o un grupo hidroxilo,

D es un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alqueno inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alquino inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, el sustituyente se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo nitro, un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo formilo, un grupo acilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo fosfona, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo aciloxi inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo arilsulfonilamino que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo ariloxi que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo ariltio que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo aralquilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo aralquiltio que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo oxi heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo tio heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes y un grupo oxo, y

R70 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alcoxilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R70 y D pueden estar unidos para formar un grupo amino cíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

en donde, en la fórmula (I), A es un grupo de la fórmula (IV) en la reivindicación 9,

en donde, en el grupo de la fórmula (IV), R60 es un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alcóxicarbonilo inferior o un grupo hidroxilo.

D es un grupo alquileo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, el sustituyente se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo acilamino inferior, un grupo alcocicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo arilsulfonilamino que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo arilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes y un grupo oxo, y

R70 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alcoxilo inferior que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R70 y D pueden estar unidos para formar un grupo amino cíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes,

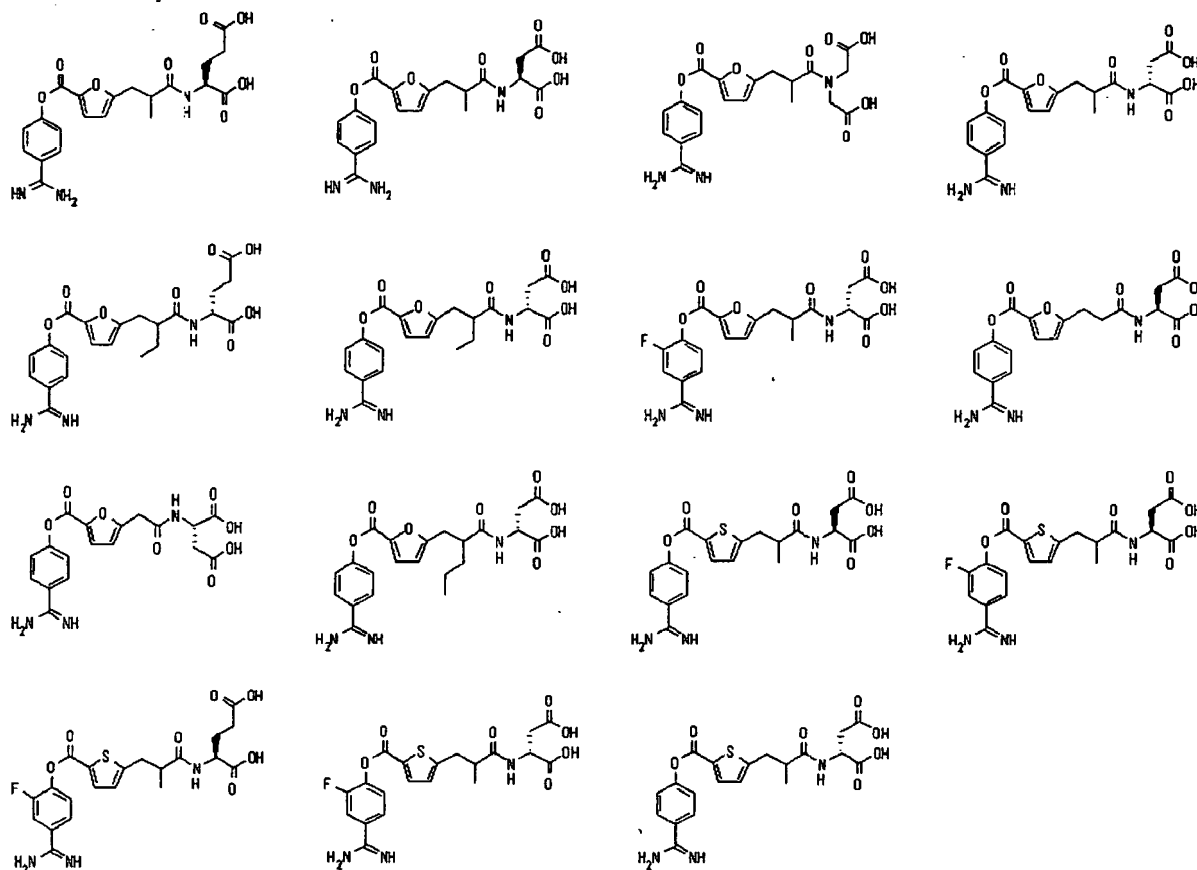
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde, en la fórmula (I), R1, R2, R3 y R4 son, cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo nitró o un átomo de flúor, y

HetAr es furano, tiofeno o tiazol, teniendo opcionalmente, cada uno, un sustituyente o sustituyentes,

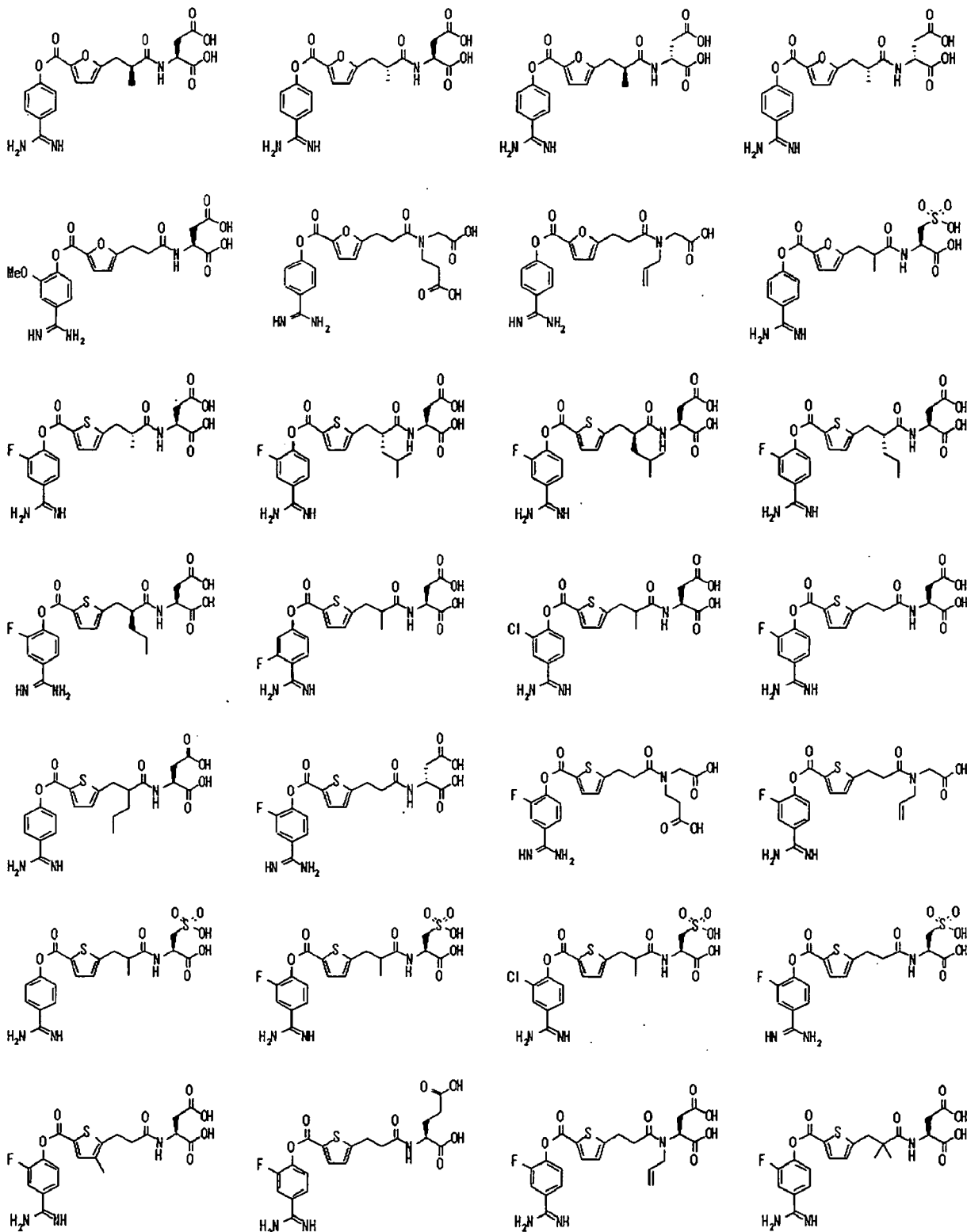
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto según la reivindicación 1, que está representado por una cualquiera de las fórmulas que se describen en lo sucesivo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



13. El compuesto según la reivindicación 1, que está representado por una cualquiera de las fórmulas que se

describen en lo sucesivo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

10

14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo.

15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un inhibidor de serina proteasa, un inhibidor de serina proteasa intestinal, un inhibidor doble de tripsina y enteropeptidasa, un inhibidor hiperglicémico o un agente hipoglicémico o un sensibilizador a la insulina.

16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis o el tratamiento de diabetes, obesidad, hiperlipidemia, complicación diabética o síndrome metabólico.