

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 722**

51 Int. Cl.:

C07D 333/68 (2006.01) **A61P 13/12** (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2011 E 11775050 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015 EP 2565190**

54 Título: **Compuesto de tetrahidrobenzotiofeno**

30 Prioridad:

28.04.2010 JP 2010104044

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

03.07.2015

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**HACHIYA, SHUNICHIRO;
MIURA, MASANORI;
IMAMURA, YOSHIMASA;
KAGA, DAISUKE;
SATO, IPPEI;
MORITOMO, HIROYUKI;
KATO, KOJI;
TERAI, KAZUHIRO y
TERADA, YOH**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 539 722 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

Compuesto de tetrahidrobenzotiofeno**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto tetrahidrobenzotiofeno que es útil como un ingrediente activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para el tratamiento de la hiperfosfatemia.

10 Técnica Anterior

El fósforo es un elemento esencial en el mantenimiento de la vida y juega un papel muy importante en varias funciones fisiológicas. El fósforo se recoge en forma de fosfato a través del tracto gastrointestinal a partir de los alimentos, y la mayor parte del fósforo se excreta mediante incorporación en la orina, con lo que se mantiene y se regula su cantidad total en un organismo vivo. Se sabe que en el procedimiento de formación de orina, sustancialmente la mayoría de fosfato se filtra en el glomérulo y sólo una cantidad necesaria del mismo se reabsorbe en los túbulos. En consecuencia, si la capacidad de filtración del glomérulo disminuye a medida que progresa la insuficiencia renal, la excreción de fósforo se vuelve insuficiente. Por lo tanto, se desarrolla un incremento anormal de la concentración de fósforo en suero, es decir, la hiperfosfatemia.

La hiperfosfatemia induce un aumento de la concentración de FGF-23 en la sangre, que es un factor de promoción de la excreción de fósforo en la orina, o la de la hormona paratiroidea (iPTH). Un aumento anormal de iPTH es una de las complicaciones de la insuficiencia renal, denominada hiperparatiroidismo, que también causa calcificación ectópica o similar a través de la activación del metabolismo óseo. De esta manera, la hiperfosfatemia se convierte en una de las causas o factores agravantes de otras complicaciones asociadas con la disminución de la función renal, a través de la acción de las funciones compensatorias del organismo que acompañan a la hiperfosfatemia.

Como se describió anteriormente, se piensa que la hiperfosfatemia que induce diversas complicaciones de la insuficiencia renal se convierte en una causa de la disminución en la calidad de vida para los pacientes con insuficiencia renal debido a la fractura de hueso, dolor de huesos, o similar, o la muerte de los pacientes con insuficiencia renal debido a enfermedades cardiovasculares causadas por la calcificación del sistema cardiovascular. En este sentido, la hiperfosfatemia se convierte en un problema muy importante en la práctica clínica.

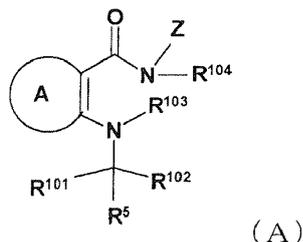
Actualmente, para el tratamiento de la hiperfosfatemia, se utilizan aglutinantes de fosfato, por ejemplo, diversas preparaciones de sales de calcio típicamente ilustradas por carbonato de calcio precipitado, un polímero típicamente ilustrado por hidróxido de sevelámero, o preparaciones de sal de metal tales como carbonato de lantano, hidróxido de aluminio, una preparación de hierro, y similares se utilizan con el propósito de inhibir la absorción de fósforo en el tracto gastrointestinal. Estos fármacos, sin embargo, tienen diversos problemas, tales como una mala adherencia a la dosis debido a la exigencia de varios gramos por día, síntomas gastrointestinales tales como estreñimiento/diarrea, y similares, elevada concentración de calcio en el suero, acumulación de diversos metales, y similares, y por lo tanto, existe una demanda para el desarrollo de un nuevo agente para el tratamiento de la hiperfosfatemia que tenga modificaciones de estos puntos débiles (véase, por ejemplo, el Documento No de Patente 1).

Por otro lado, se cree que la absorción y la excreción de fósforo se asocian con los transportadores de fosfato que se presentan en la membrana del borde en cepillo de los túbulos del tracto gastrointestinal y renales. Se ha informado sobre varios transportadores de fosfato, pero entre ellos, NPT-IIb y NPT-IIa desempeñan un papel importante en la absorción de fosfato en el tracto gastrointestinal y la reabsorción de fosfato en el riñón, respectivamente. Además, también se ha informado sobre estas moléculas como un co-transportador de sodio y fosfato. A partir de esto, se cree que la absorción de fósforo en el tracto gastrointestinal puede ser inhibida por la inhibición de la función de NPT-IIb (véase, por ejemplo, el Documento No de Patente 2).

De lo anterior, se sugiere que un agente de inhibición de NPT-IIb es prometedor como un medicamento para el tratamiento de la hiperfosfatemia con un novedoso mecanismo de acciones que sustituirán a diversos aglutinantes de fosfato que en la actualidad se han utilizado en la práctica clínica.

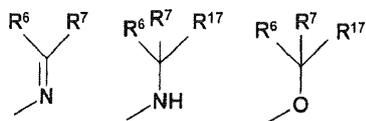
En el Documento de Patente 1, se describe un compuesto que tiene una acción inhibitoria de NPT-IIb, que está representado por la fórmula general (A) y, específicamente, también se describe un compuesto que tiene un esqueleto de tetrahidrobenzotiofeno, pero sus sustituyentes en la posición 2 y la posición 3 son cada uno diferente de los del compuesto de la presente invención. Es decir, desde un punto de vista de que su sustituyente en la posición 3 es un grupo hidrazinocarbonilo, éste es claramente diferente del compuesto de la presente invención ya que el sustituyente en la posición 3 es un grupo fenilcarbamoilo. Adicionalmente, un sustituyente en la posición 2 es un grupo benzoilamino, pero los sustituyentes de este anillo de benceno no incluyen un grupo sulfamoilo como en el compuesto de la presente invención.

[Quim. 1]



5 (en donde A representa un heterociclo de 5 a 9 miembros insaturado o similar, R⁵ representa un grupo arilo o similar, R¹⁰¹ y R¹⁰², combinados entre sí, representan = O, o similar, y Z representa un compuesto representado por la siguiente fórmula (i), (ii), o (iii). Para los otros símbolos de la fórmula, remitirse a las publicaciones de patentes correspondientes).

[Quim. 2]

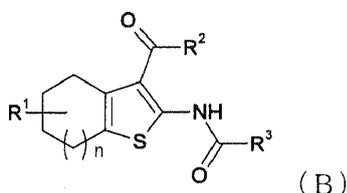


10 (i) (ii) (iii)

Además, en los Documentos de Patente 2 y 3, se describen Compuestos que tiene una acción inhibidora de NPT-IIb, que tienen un esqueleto de triazol y un esqueleto de quinazolinona, respectivamente, pero no se describe un compuesto que tiene un esqueleto de tetrahidrobenzotiofeno como en el compuesto de la presente invención.

15 En el Documento de Patente 4, se describe un compuesto representado por la fórmula general (B), pero no se describe un compuesto en el que el sustituyente en la posición 2 de un anillo de tetrahidrobenzotiofeno es un grupo sulfamoilbenzoilamino como en el compuesto de la presente invención.

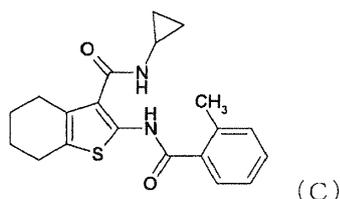
20 [Quim. 3]



25 (en donde R² representa un fenilamino opcionalmente sustituido, o similar, R³ representa un fenilo opcionalmente sustituido, o similar, y n representa 1 o similar. Para los otros símbolos de la fórmula, remitirse a las publicaciones de patentes correspondientes.)

30 En el Documento de Patente 5, por ejemplo, se describe un compuesto representado por la fórmula (C) o similar, pero no se describe un compuesto que tiene fenilo en lugar de ciclopropilo como un sustituyente de carbamoilo, que es un sustituyente en la posición 3 posición del anillo de tetrahidrobenzotiofeno ni un compuesto que tiene un grupo sulfamoilo como sustituyente de un anillo de benceno de un grupo benzoilamino, que es un sustituyente en la posición 2.

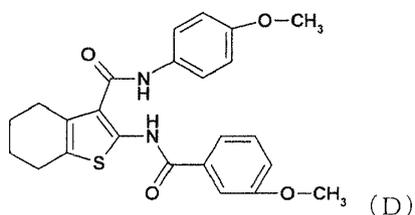
[Quim. 4]



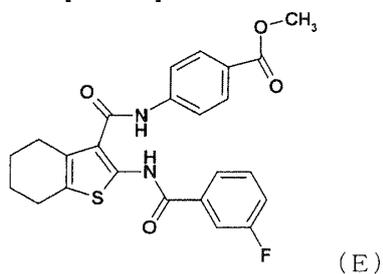
35 En el Documento de Patente 6, se describe un compuesto representado por la fórmula (D) o similar, en el Documento de Patente 7, se describe un compuesto representado por la fórmula (E) o similar, y en el Documento de

Patente 8, se describe un compuesto representado por la fórmula (F) o similar. Sin embargo, no se describe un compuesto que tiene un grupo sulfamoilo como sustituyente de un anillo de benceno de un grupo benzoilamino, que es un sustituyente en la posición 2 de un anillo de tetrahidrobzotiofeno.

5 [Quim. 5]

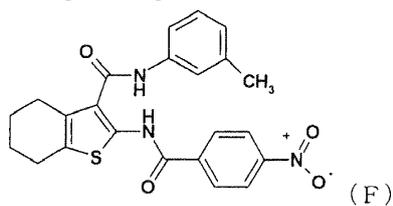


[Quim. 6]



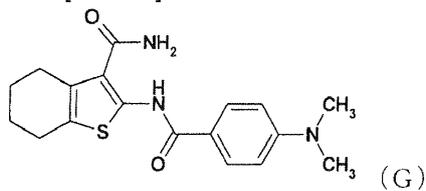
10

[Quim. 7]



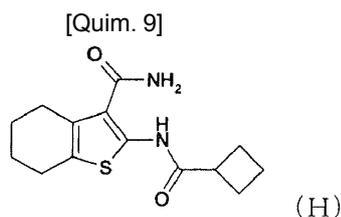
15 En el Documento de Patente 9, por ejemplo, se describe un compuesto representado por la fórmula (G) o similar, pero ni se describe un compuesto que tiene un anillo de benceno como un sustituyente de carbamoilo, que es un sustituyente en la posición 3 del anillo de tetrahidrobzotiofeno ni un compuesto que tiene un grupo sulfamoilo como sustituyente del anillo de benceno de un grupo benzoilamino, que es un sustituyente en la posición 2.

[Quim. 8]



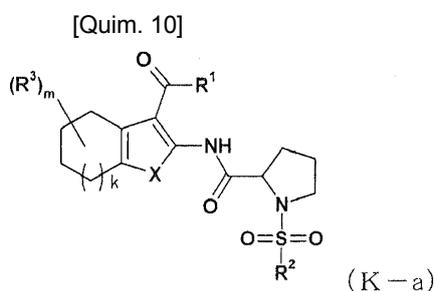
20

25 En el Documento de Patente 10, se describe un compuesto representado por la fórmula (H) o similar, pero ni se describe un compuesto que tiene fenilo como sustituyente de carbamoilo que es un sustituyente en la posición 3 del anillo de tetrahidrobzotiofeno ni un compuesto que tiene sulfamoilfenil en lugar de ciclobutilo de un grupo ciclobutilocarboniloamino que es un sustituyente en la posición 2.

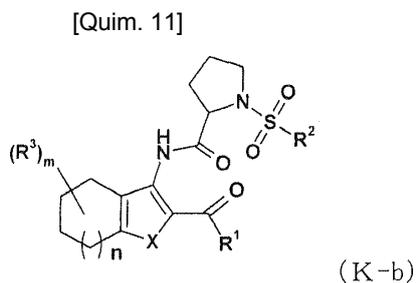


5 En el Documento de Patente 11, se describe un compuesto representado por la fórmula general (K-a), pero es diferente del compuesto de la presente invención en que no incluye un esqueleto de tetrahydrobenzotiofeno. Se describe adicionalmente un compuesto representado por la fórmula general (Kb), que puede incluir un esqueleto de tetrahydrobenzotiofeno. Sin embargo, tal compuesto en el que el sustituyente en la posición 2 es un grupo carbamoilo sustituido es diferente del compuesto de la presente invención en el que el sustituyente en la posición 2 es un grupo carbonilamino sustituido, y un compuesto tal en el que el sustituyente en la posición 3 es un grupo pirrolidilcarbonilamino también es diferente del compuesto de la presente invención en el que el sustituyente en la posición 3 es un grupo fenilcarbamoilo.

10

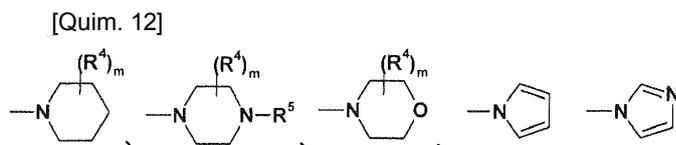


15



20

(en donde X representa S u O, y R¹ representa -NH(alquilo C₁-C₄), el siguiente grupo:



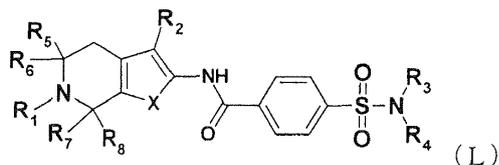
25

o similar. R² representa alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, heteroarilo de 5 a 7 miembros, o similar, k representa un número entero de 2 a 4, R³ representa fenilo opcionalmente sustituido, o similar, y n representa un número entero de 0 a 4. Para los otros símbolos de la fórmula, remitirse a las publicaciones de patentes correspondientes).

30

En el Documento de Patente 12, se describe un compuesto representado por la fórmula general (L), pero tal compuesto que tiene un esqueleto tetrahidrotieno[2,3-c]piridina es diferente del compuesto de la presente invención que tiene un esqueleto de tetrahydrobenzotiofeno. Además, no se describe específicamente un compuesto en el que el sustituyente en la posición 2 es un grupo fenilaminocarbonilo.

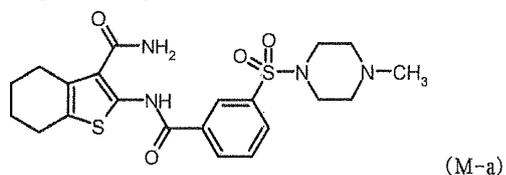
[Quim. 13]



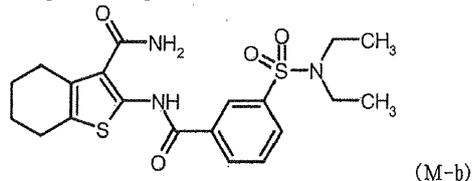
5 (en donde R₂ representa arilaminocarbonilo en donde arilo está opcionalmente sustituido, o similar. Para los otros símbolos de la fórmula, remitirse a las publicaciones de patentes correspondientes).

10 En el Documento de Patente 13, se describe un compuesto representado por la fórmula (M-a) o la fórmula (M-b), pero no se describe un compuesto que tiene un anillo de benceno como un sustituyente de carbamoilo, que es un sustituyente en la posición 3 del anillo tetrahidrobenzotiofeno.

[Quim. 14]



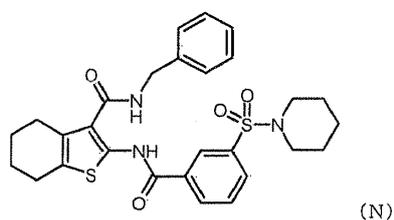
[Quim. 15]



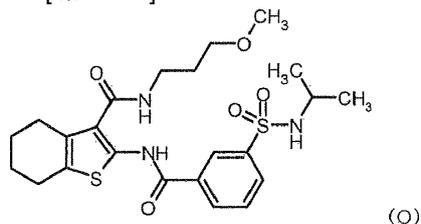
15 Adicionalmente, en los Documentos de Patente 4 a 13, no es ni sugiere ni describe que el compuesto tenga una acción inhibitora de NPT-IIb o se utilice para prevenir o tratar la hiperfosfatemia.

20 Además, existe un compuesto representado por una fórmula (N), la fórmula (O) o la fórmula (P) como compuesto conocido de acuerdo con la base de datos. El compuesto representado por la fórmula (N) o la fórmula (O) no tiene un anillo de benceno como sustituyente de carbamoilo, que es un sustituyente en la posición 3 del anillo de tetrahidrobenzotiofeno. Adicionalmente, el compuesto representado por la fórmula (P) es diferente del compuesto de la fórmula (I). Además, no es ni sugiere ni describe que el compuesto tenga una acción inhibitora de NPT-IIb o se
25 utilice para prevenir o tratar la hiperfosfatemia.

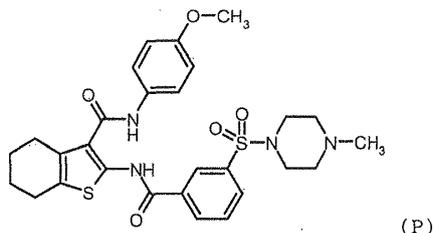
[Quim. 16]



30 [Quim. 17]



[Quim. 18]



Técnica relacionada

5

Documento de Patente

10

- [Documento de Patente 1] Folleto de la publicación internacional WO 2004/085382
- [Documento de Patente 2] Folleto de la publicación internacional WO 2003/048134
- [Documento de Patente 3] JP-A-No. 2007-131532
- [Documento de Patente 4] Folleto de la Publicación Internacional WO 2009/079373
- [Documento de Patente 5] Folleto de la Publicación Internacional WO 2007/009661
- [Documento de Patente 6] Folleto de la Publicación Internacional WO 2006/093518
- [Documento de Patente 7] Folleto de la Publicación Internacional WO 2006/044826
- [Documento de Patente 8] Folleto de la Publicación Internacional WO 2006/026619
- [Documento de Patente 9] Folleto de la Publicación Internacional WO 2005/033102
- [Documento de Patente 10] Folleto de la Publicación Internacional WO 2005/023818
- [Documento de Patente 11] Folleto de la Publicación Internacional WO 2009/087564
- [Documento de Patente 12] Folleto de la Publicación Internacional WO 2004/069149
- [Documento de Patente 13] Memoria de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2009/0163545

20

Documento No de Patente

25

- [Documento No de Patente 1] "KDIGO Clinical Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)", Kidney International, 76, Suplemento 113 (2009)
- [Documento no patente 2] Journal of the American Society of Nephrology, 20: págs. 2348-2358 (2009)

30

Compendio de la invención

Problemas a resolver por la invención

35

Se proporciona un compuesto que tiene una acción inhibidora de NPT-IIb y es útil como un ingrediente activo de una composición farmacéutica para prevenir o tratar la hiperfosfatemia.

Medios para resolver los problemas

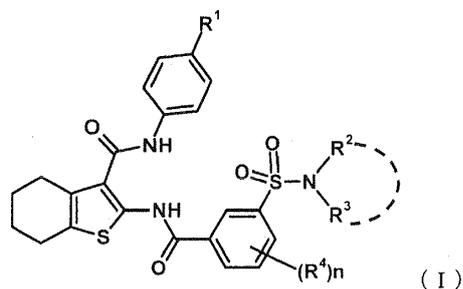
40

Los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente un compuesto que tiene una acción inhibidora de NPT-IIb, y como resultado, han encontrado que el compuesto tetrahydrobenzotiofeno de la presente invención es útil como un compuesto que tiene una acción inhibidora de NPT-IIb, completando así la presente invención.

45

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente:

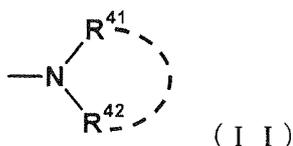
[Quim. 19]



[en donde

- 5 R¹ representa -O-alquilo inferior, -alquilen inferior-fenilo, o -alquilen inferior-piridilo (en el que fenilo o piridilo pueden estar sustituidos con carboxi o carboxi protegido),
 R² y R³ son iguales o diferentes entre sí y representan H, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroanillo saturado que contiene nitrógeno, -alquilen inferior-arilo, o -alquilen inferior-heteroarilo (en el que alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heteroanillo saturado que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos), o
 10 R² y R³ se pueden combinar con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros (en el que el amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede estar sustituido),
 los R⁴ son iguales o diferentes entre sí y representan halógeno, alquilo inferior, -OH, -O-alquilo inferior, -NO₂, o un grupo representado por la fórmula (II):

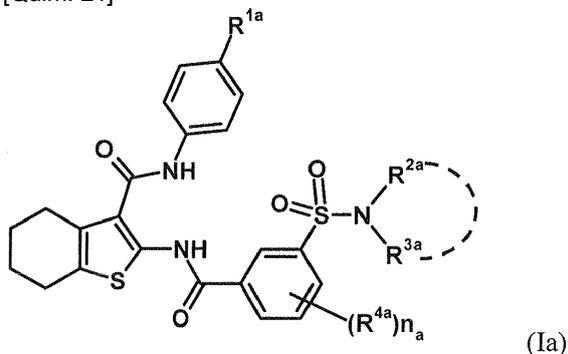
[Quim. 20]



- 20 (en donde R⁴¹ y R⁴² son iguales o diferentes entre sí y representan H o alquilo inferior que puede estar sustituido, o R⁴¹ y R⁴² se pueden combinar con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros), y
 n representa 0 a 2,
 25 siempre que se excluya N-(4-metoxifenil)-2-({3-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofeno-3-carboxamida].

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o una sal del mismo, y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (Ia) o una sal del mismo y un excipiente:

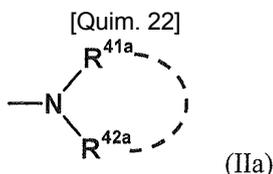
[Quim. 21]



[en donde

- 35 R^{1a} representa -O-alquilo inferior, -alquilen inferior-fenilo, o -alquilen inferior-piridilo (en el que fenilo o piridilo pueden estar sustituidos con carboxi o carboxi protegido),
 R^{2a} y R^{3a} son iguales o diferentes entre sí y representan H, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, piridilo, -alquilen inferior-fenilo, o -alquilen inferior-piridilo (en el que el cicloalquilo, fenilo, o piridilo pueden estar

sustituidos con carboxi o carboxi protegido y el alquilo inferior pueden estar sustituidos con -O-alquilo inferior, -[CH(OH)]_m-H, carboxi, o carboxi protegido), o R^{2a} y R^{3a} se pueden combinar con un átomo de N al que están unidos para formar un amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros (en el que el amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede tener uno o varios sustituyentes), R^{4a} representa halógeno, alquilo inferior, -OH, -O-alquilo inferior, -NO₂, o un grupo representado por la fórmula (IIa):



(en donde R^{41a} y R^{42a} son iguales o diferentes entre sí y representan H, o alquilo inferior que puede estar sustituido, o R^{41a} y R^{42a} se pueden combinarse con un átomo de N al que están unidos para formar amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros),

m representa 1 a 5, y

n_a representa 0 a 2,

siempre que se excluya N-(4-metoxifenil)-2-({3-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl]benzoyl}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida].

Además, a menos que se describe específicamente lo contrario, en el caso en el que también se utilizan los símbolos en cualquiera de las fórmulas en la presente memoria descriptiva en otras fórmulas, los mismos símbolos denotan los mismos significados.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de la hiperfosfatemia, que incluye un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, o un compuesto de la fórmula (Ia) o una sal del mismo. Adicionalmente, la composición incluye un agente para tratar la hiperfosfatemia, que incluye un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, o un compuesto de la fórmula (Ia) o una sal del mismo.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, o el compuesto de la fórmula (Ia) o una sal del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la hiperfosfatemia, el uso del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, o el compuesto de la fórmula (Ia) o una sal del mismo para el tratamiento de la hiperfosfatemia, un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, o un compuesto de la fórmula (Ia) o una sal del mismo para el tratamiento de la hiperfosfatemia, y un método para el tratamiento de la hiperfosfatemia, incluyendo la administración a un sujeto de una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, o el compuesto de la fórmula (Ia) o una sal del mismo. Además, los "sujetos" se refieren a seres humanos u otros animales que necesitan la prevención o tratamiento de los mismos, y en una cierta realización, a los seres humanos que necesitan la prevención o el tratamiento de los mismos.

Además, el compuesto de la fórmula (Ia) o una sal del mismo están incluidos en el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. Por consiguiente, en la presente memoria descriptiva, la descripción del compuesto de la fórmula (I) también incluye la del compuesto de la fórmula (Ia).

Efectos de la invención

El compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, o el compuesto de la fórmula (Ia) o una sal del mismo tiene una acción inhibitoria de NPT-IIb y se pueden utilizar como un agente para prevenir y/o tratar la hiperfosfatemia o similar.

Modo de llevar a cabo la invención

El "alquilo inferior" se refiere a un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo simplemente referido como C₁-C₆), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, o similar, en otra realización, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o, en una realización adicional, metilo, o etilo, y en una realización adicional, metilo.

El "alquileno inferior" se refiere a un alquileno C₁-C₆ lineal o ramificado, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, dimetilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1,2,2-tetrametiletilendiamina, o similar, en otra realización, alquileno C₁-C₄, en una realización adicional, etileno o propileno, en una realización adicional metileno.

El "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

El "cicloalquilo" se refiere a un grupo anular hidrocarbonado saturado C₃-C₁₀, que puede tener uno o varios puentes, y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, o similar, en otra realización, cicloalquilo C₃-C₈, en una realización adicional, cicloalquilo C₃-C₆, en una realización adicional, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y en una realización adicional, ciclopropilo o ciclohexilo.

El "arilo" se refiere a un grupo anular hidrocarbonado aromático monocíclico a tricíclico C₆-C₁₄, e incluye un grupo anular fusionado con cicloalqueno C₅-C₈ en su sitio del doble enlace. Es, por ejemplo, fenilo, naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 4-indenilo, 1-fluorenilo, o similar, y en otra realización, fenilo.

El "heteroanillo" significa un grupo anular que contiene i) un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros, y en otra realización, un heteroanillo de 5 a 7 miembros, que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno y ii) un heteroanillo bi- a tricíclico que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, formado por fusión de anillo de dicho heteroanillo monocíclico con uno o dos anillos que se selecciona entre un heteroanillo monocíclico, un anillo de benceno, cicloalcano C₅-C₈, y cicloalqueno C₅-C₈. El átomo anular, azufre o nitrógeno, puede estar oxidado para formar un óxido o un dióxido.

Los ejemplos del "heteroanillo" incluyen las siguientes realizaciones:

(1) Grupo Heteroanular Saturado Monocíclico

- (a) aquellos que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, azepanilo, diazepanilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, pirazolidinilo, piperazinilo, azocanilo, y similares;
- (b) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno y de 1 a 2 átomos de azufre y/o 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, y similares;
- (c) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de azufre, por ejemplo, tetrahidrotiopiranilo y similares;
- (d) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, oxatolanilo y similares; y
- (e) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, oxiranilo, oxetanilo, dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, y similares;

(2) Grupo Heteroanular Insaturado Monocíclico

- (a) aquellos que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, dihidrotriazinilo, azepinilo, y similares;
- (b) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno y de 1 a 2 átomos de azufre y/o 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, dihidrotiazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazinilo, y similares;
- (c) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de azufre, por ejemplo, tienilo, tiepinilo, dihidroditiopiranilo, hidroditiopiranilo, y similares;
- (d) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, dihidroxitiopiranilo y similares; y
- (e) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, furilo, piranilo, oxepinilo, dioxolilo, y similares;

(3) Grupo Heteroanular Saturado Policíclico Fusionado

- (a) aquellos que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, quinuclidinilo, 7-azabicyclo[2,2,1]heptilo, 3-azabicyclo[3,2,2]nonanilo, y similares;
- (b) aquellos que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno y 1 a 3 átomos de azufre, y/o 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, tritriazaindenilo, dioxoloimidazolidinilo, y similares; y
- (c) los que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y/o 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, 2,6-dioxabicyclo[3,2,2]octo-7-ilo y similares;

(4) Grupo Heteroanular Insaturado Policíclico Fusionado

- (a) aquellos que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolidinilo, benzoimidazolilo, dihidrobenzoimidazolilo, tetrahidrobenzoimidazolilo, quinolilo, tetrahidroquinolilo, isoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, indazolilo, imidazopiridilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, acridinilo, quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, tetrahidroquinoxalinilo, ftalazinilo, dihidroindazolilo, benzopirimidinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinolinilo, y similares;
- (b) aquellos que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, y 1 a 3 átomos de azufre y/o 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiazolilo, benzotriazolilo, imidazotiazolilo, imidazotriazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzoxazinilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, y similares;
- (c) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de azufre, por ejemplo, benzotienilo, benzoditiopiranilo, dibenzo [b, d] tienilo, y similares;
- (d) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, benzoxatiopiranilo, fenoxazinilo, y similares;

(e) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, benzodioxolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, cromenilo, dibenzo[b,d]furanilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, y similares;

etcétera.

El "amino cíclico" significa un grupo monovalente de un anillo de amina cíclica de 3 a 8 miembros, que puede contener un enlace parcialmente insaturado y puede contener nitrógeno, oxígeno, o azufre. Sus ejemplos específicos incluyen aquellos en los que un átomo de nitrógeno en (1) "Grupo heteroanular saturado monocíclico" y (2) "Grupo heteroanular insaturado monocíclico" como se describe para el "heteroanillo" forma un grupo monovalente.

El átomo anular, el azufre o el nitrógeno, se pueden oxidar para formar un óxido o un dióxido.

Los ejemplos del amino cíclico saturado incluyen aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo y azepan-1-ilo, y los ejemplos del amino cíclico insaturado incluyen pirrol-1-ilo, imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, pirrolin-1-ilo, imidazolin-1-ilo, 1,2-dihidropirimidin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, y azepin-1-ilo.

Los ejemplos del amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros formado cuando R^2 y R^3 se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen incluyen pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, y azepan-1-ilo, en otra realización, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, y piperazin-1-ilo, en una realización adicional, piperazin-1-ilo y morfolin-4-ilo, y en una realización adicional, piperazin-1-ilo.

Los ejemplos del amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros formado cuando R^{41} y R^{42} se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen incluyen pirrolidin-1-ilo y morfolin-4-ilo.

El "heteroarilo" se refiere a un grupo anular aromático en el "heterociclo" (2) descrito formalmente, o un grupo heteroanular dentro del "heteroanillo" (4) descrito formalmente que comprende al menos un grupo aromático. Los ejemplos de los mismos incluyen un heteroarilo monocíclico tal como piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, furilo, y similares, un heteroarilo bicíclico tal como indolilo, isoindolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, y similares, y un heteroarilo tricíclico, tal como carbazolilo, dibenzo[b,d]furanilo, dibenzo[b,d]tienilo, y similares.

Los ejemplos del "heteroarilo" en R^2 y R^3 incluyen piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, y pirazolilo, y en otra realización, piridilo.

El "heteroanillo saturado que contiene nitrógeno" se refiere a un heteroanillo saturado monocíclico o un heteroanillo saturado policíclico fusionado, que incluye al menos un átomo de nitrógeno y puede incluir adicionalmente un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre, como se describe en (1) (a), (1) (b), (3) (a), y (3) (b) del "heteroanillo" anterior. El átomo anular, el azufre o el nitrógeno, se pueden oxidar para formar un óxido o un dióxido.

Los ejemplos del "heteroanillo saturado que contiene nitrógeno" en R^2 y R^3 incluyen azepanilo, diazepanilo, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, pirazolidinilo, piperazinilo, y azocanilo, y en otra realización, piperidilo.

El grupo "carboxi protegido" puede ser uno de los siguientes grupos:

(1) Grupos carboxi esterificados: -CO-O-alquilo inferior, -CO-O-alquenilo inferior, -CO-O- alquinilo inferior, -CO-O-alquilen inferior-O-alquilo inferior, COO-alquilen inferior-arilo, -CO-O-alquilen inferior-O-arilo, y similares.

(2) Grupos carboxi amidados: -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo inferior, -CO-N(alquilo inferior)₂, -CO-N(alquilo inferior)-arilo, -CO-N(alquilo inferior)-(alquilen inferior-arilo), -CO-NH-alquilen inferior-OH, -CO-NH-alquilen inferior-CO₂H;

y en otra realización, -CO-O-alquilo inferior tales como -CO-O-metilo, -CO-O-etilo, -COO-terc-butilo.

En la presente memoria, la expresión "que puede estar sustituido" representa "que no está sustituido" o "que está sustituido con 1 a 5 sustituyentes". Además, si tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Los sustituyentes en el "alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo saturado que contiene nitrógeno" en R^2 y R^3 son halógeno; alquilo inferior; piridilo; carboxi; carboxi protegido; amino que puede estar sustituido con un

grupo alquilo inferior, o los mismos o diferentes dos o más alquilos inferiores; -O-alquilo inferior; -[CH(OH)]_m-H; y -OH, en otra realización, carboxi; y carboxi protegido, y en una realización adicional, carboxi.

5 Los sustituyentes en el "amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros", "pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, o azepan-1-ilo", o "piperazin-1-ilo" cada uno de los cuales se forma cuando R² y R³ se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen, son halógeno; -OH; oxo(=O); -O-alquilo inferior; ciano; nitro; cicloalquilo; arilo; heterociclo; alquileno inferior-arilo; alquileno inferior -heteroanillo; alquilo inferior que puede estar sustituido con halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, o ciano; carboxi; carboxi protegido; y alquilo-CO-inferior; en otra realización, alquilo inferior; carboxi; carboxi protegido; -CO-alquilo inferior; y arilo, en una realización adicional, alquilo inferior; carboxi; y -CO-alquilo inferior, y en una realización adicional, -CO-alquilo inferior.

El sustituyente en el "alquilo inferior que puede estar sustituido" en R⁴¹ o R⁴² puede ser -OH.

Las realizaciones del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo se muestran a continuación.

15 (1-1) El compuesto o una sal del mismo, en donde R¹ es -O-alquilo inferior, y en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en donde R¹ es -O-metilo.

20 (1-2) El compuesto o una sal del mismo, en donde R¹ es -alquilen inferior-piridilo, y en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en donde R¹ es piridin-4-ilmetilo.

25 (1-3) El compuesto o una sal del mismo, en donde R¹ es -alquilen inferior-(fenilo sustituido con carboxi o carboxi protegido), en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en donde R¹ es alquileno -alquilen inferior- (fenilo sustituido con carboxi), en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en donde R¹ es 2-(4-carboxifenil)etilo o 3-(4-carboxifenil)propilo, en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en donde R¹ es 2-(4-carboxifenil)etilo, y en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en donde R¹ es 3-(4-carboxifenil)propilo.

30 (2-1) El compuesto o una sal del mismo, en donde R² es alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en carboxi, carboxi protegido, -OH, piridilo, carboxifenilo, y metoxicarbonilfenilo, en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en donde R² es alquilo C₂-C₄ sustituido con carboxi, y en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en donde R² es 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, o 2-carboxipropan-2-ilo.

35 (2-2) El compuesto o una sal del mismo, en donde R² es un cicloalquilo que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en carboxi y carboxi protegido, en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en donde R² es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con carboxi, y en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en donde R² es 1-carboxiciclopropilo o 4 carboxiciclohexilo.

40 (2-3) El compuesto o una sal del mismo, en donde R² es fenilo que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en carboxi, carboxi protegido, y -O-alquilo inferior, en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en donde R² es fenilo sustituido con carboxi, y en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en donde R² es 4-carboxifenilo.

45 (2-4) El compuesto o una sal del mismo, en donde R² es piridilo que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en carboxi y carboxi protegido.

50 (2-5) El compuesto o una sal del mismo, en donde R² es 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, 2-carboxipropan-2-ilo, 1-carboxiciclopropilo, 4-carboxiciclohexilo, o 4-carboxifenilo.

55 (3-1) El compuesto o una sal del mismo, en donde R³ es un alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -O-alquilo inferior, y amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo, o los mismos o diferentes dos alquilos inferiores, en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, donde R³ es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, 2-metoxietilo, o 2-(diisopropilamino) etilo, y en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en donde R³ es metilo, etilo, isopropilo, o n-propilo.

(3-2) El compuesto o una sal del mismo, en donde R³ es cicloalquilo, y en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en donde R³ es ciclopropilo.

60 (3-3) El compuesto o una sal del mismo, en donde R³ es piperidin-4-ilo sustituido con alquilo inferior, y en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en donde R³ es 1-(isopropil)piperidin-4-ilo.

(3-4) El compuesto o una sal del mismo, en donde R³ es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, o ciclopropilo.

(4-1) El compuesto o una sal del mismo, en donde n es 0.

(4-2) El compuesto o una sal del mismo, en donde n es 1 y R⁴ es halógeno, metilo, -OH, - O-metilo, -NO₂, 2-hidroxi-etilamino, pirrolidin-1-ilo, o morfolin-4-ilo.

(5-1) El compuesto o una sal del mismo, en donde R² y R³ se combinan con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, carboxi, carboxi protegido, alquilo -CO-inferior, y fenilo.

(5-2) El compuesto o una sal del mismo, en donde R² y R³ se combinan con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 4-acetilpiperazin-1-ilo.

(5-3) El compuesto o una sal del mismo, en donde R² y R³ se combinan con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar morfolin-4-ilo.

(5-4) El compuesto o una sal del mismo, en donde R² y R³ se combinan con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar piperidin-1-ilo que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en carboxi y carboxi protegido.

(6) El compuesto o una sal del mismo, que es una combinación de dos o más grupos citados en (1-1) a (5-4) como se ha descrito anteriormente.

El compuesto o una sal del mismo como se ha descrito anteriormente en (6), que es una combinación de dos o más grupos citados en (1-1) a (5-4) como se ha descrito anteriormente, se incluye en la presente invención, pero también se incluyen los ejemplos específicos de los mismos y las siguientes realizaciones.

(7) El compuesto o una sal del mismo, en donde n es 0.

(8) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (7), en donde R¹ es -alquilen inferior-(fenilo sustituido con carboxi o carboxi protegido).

(9) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (8), en donde R¹ es alquilen inferior-(fenilo sustituido con carboxi).

(10) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (9), en donde R² es alquilo inferior, cicloalquilo o fenilo, cada uno de los cuales está sustituido con carboxi.

(11) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (10), en donde R³ es alquilo inferior o cicloalquilo.

(12) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (9), en donde R² y R³ se combinan con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, o azepan-1-ilo (estos pueden ser sustituidos).

(13) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (12), en donde R² y R³ se combinan con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar piperazin-1-ilo que puede estar sustituido.

Los ejemplos de los compuestos específicos abarcados por la presente invención incluyen:

ácido 4-{2-[4-{{2-{{3-{{4-carboxiciclohexil}}(etil)sulfamoil}}benzoil}}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino}fenil}etil}benzoico,

ácido 4-{2-[4-{{2-{{3-{{4-carboxiciclohexil}}(ciclopropil)sulfamoil}}benzoil}}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino}fenil}etil}benzoico,

ácido 4-{2-[4-{{2-{{3-{{3-carboxipropil}}(ciclopropil)sulfamoil}}benzoil}}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino}fenil}etil}benzoico,

ácido 4-{2-[4-{{2-{{3-{{1-carboxiciclopropil}}(etil)sulfamoil}}benzoil}}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino}fenil}etil}benzoico,

ácido 4-{2-[4-{{2-{{3-{{1-carboxiciclopropil}}(isopropil)sulfamoil}}benzoil}}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino}fenil}etil}benzoico,

ácido 4-{{3-{{3-{{4-2-(4-carboxifenil)etil}}fenil}}carbamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil}fenil}sulfonil}(etil)amino}benzoico,

ácido 4-{3-[4-{{2-{{3-{{4-carboxiciclohexil}}(etil)sulfamoil}}benzoil}}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino}fenil}propil}benzoico,

ácido 4-{2-[4-{{2-{{3-{{4-acetilpiperazin-1-il}}sulfonil}}benzoil}}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino}fenil}etil}benzoico,

ácido 4-{2-[4-{{2-{{3-{{4-carboxibutil}}(ciclopropil)sulfamoil}}benzoil}}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino}fenil}etil}benzoico,

ácido 4-{3-[4-{{2-{{3-{{4-carboxiciclohexil}}(propil)sulfamoil}}benzoil}}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino}fenil}propil}benzoico, o

sales de los mismos.

El compuesto de la fórmula (I) puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la fórmula (I) se describirá sólo en una forma de isómero, sin embargo, la presente invención incluye los otros isómeros, formas aisladas de los isómeros, o una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto de la fórmula (I) pueden tener átomos de carbono asimétricos o asimetría axial en algunos casos, y correspondientemente, puede existir en forma de isómeros ópticos. La presente invención incluye una forma aislada de los isómeros ópticos del compuesto de la fórmula (I) o una mezcla de los mismos.

Por otra parte, la sal del compuesto de la fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I) y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo del tipo de sustituyentes. Los ejemplos específicos de las mismas incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, oxálico ácido, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoliiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, aspártico ácido, ácido glutámico, y similares, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, y similares o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y similares, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácidos, tales como acetil leucina y similares, sales de amonio, etc.

Además, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos, y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de la fórmula (I) y una sal del mismo. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con diferentes isótopos radiactivos o no radiactivos.

(Métodos de preparación)

El compuesto de la fórmula (I) y una sal del mismo se pueden preparar utilizando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes de los mismos y mediante la aplicación de diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, reemplazar el grupo funcional correspondiente con un grupo protector adecuado (un grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional) en la etapa del la sustancia de partida a un intermedio puede ser eficaz en función del tipo del grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para un grupo funcional de este tipo puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis de Greene (4ª Ed., 2006)", escrita por P.G.M. Wuts y T.W. Greene, y uno de ellos puede ser seleccionado y utilizado según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En este tipo de método, se puede obtener un compuesto deseado mediante la introducción del grupo protector y llevando a cabo la reacción antes de eliminar el grupo protector según sea necesario.

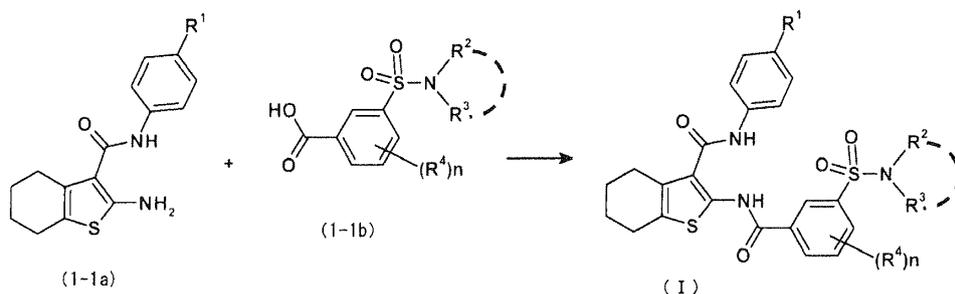
Además, el profármaco del compuesto de la fórmula (I) se puede producir mediante la introducción de un grupo específico o llevando a cabo la reacción utilizando el compuesto obtenido de la fórmula (I) en la fase de la sustancia de partida a un intermedio, justo como en el caso del grupo protector mencionado anteriormente. La reacción puede llevarse a cabo utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como esterificación habitual, amidación, deshidratación, y similares.

De aquí en adelante, se describirán los métodos de preparación representativos para el compuesto de la fórmula (I). Cada uno de los procedimientos de producción también puede llevarse a cabo con respecto a las referencias adjuntas en la presente descripción. Adicionalmente, los métodos de preparación del compuesto de la fórmula (I) no se limitan a los ejemplos mostrados a continuación.

(Procedimiento de Producción 1)

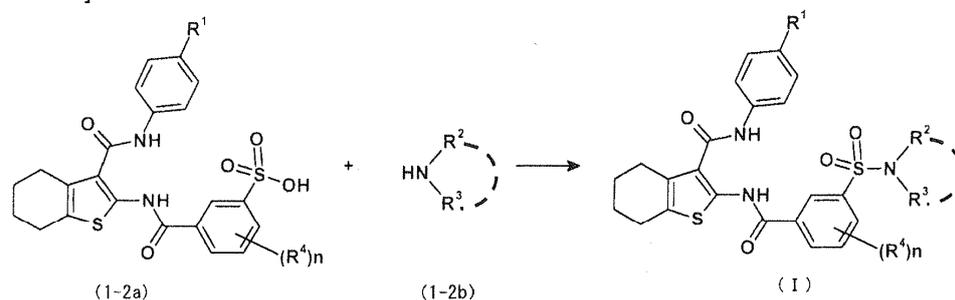
Núm. 1

[Quim. 23]

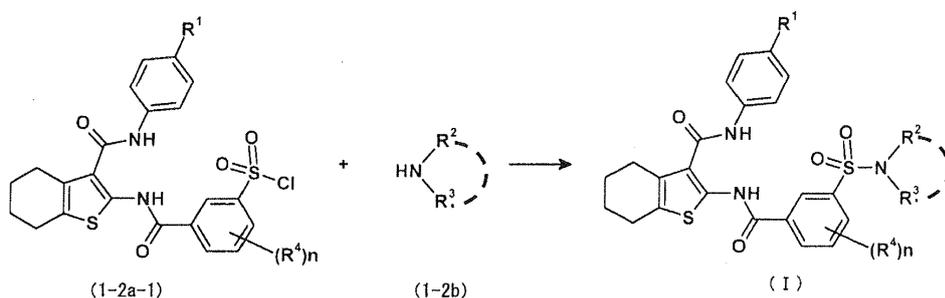


Núm. 2

5 [Quim. 24]



[Quim. 25]



El compuesto de la fórmula (I) se puede obtener por medio de una reacción de amidación de un compuesto (1-1a) con un compuesto (1-1b) o una reacción de sulfonamidación de un compuesto (1-2a) con un compuesto (1-2b).

10 En esta reacción, se utilizan el compuesto (1-1a) y el compuesto (1-1b) o el compuesto (1-2a) y el compuesto (1-2b) en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso, y una mezcla de los mismos se agita bajo cualquier condición de temperatura de refrigeración a calefacción, preferiblemente a -20°C a 120°C, por lo general durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos del disolvente utilizado en la presente memoria no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dimetoxietano, y similares, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metil-pirrolidona (NMP), o agua, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente de condensación incluyen 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), bromo(tripirrolidin-1-il)fosfonio, 1,1'-carbonilimidazol, azida de ácido difenilfosfórico, cloruro de fosforilo, N,N'-dodiclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonilbisimidazol (CDI), carbonato de N,N'-disuccinimidilo, un reactivo BOP (Aldrich, USA), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1, hexafluorofosfato de 1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), oxiclorigo de fósforo, triclorigo fosfórico, trifenilfosfina/N-bromosuccinimida, y similares, pero no se limitan a los mismos. Además, también se puede utilizar una resina de poliestireno que porta el agente de condensación, por ejemplo, PS-carbodiimida (Biotage AB, Suecia). En algunos casos, es preferible utilizar un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol) para la reacción. Es ventajoso en algunos casos avanzar la reacción suavemente para llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropilamina, N-metilmorfolina, y similares, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, y similares. Además, el uso de un reactor de microondas (Biotage AB) hace que sea posible avanzar la reacción suavemente en algunos

casos. También, dependiendo del caso, es posible utilizar una resina de poliestireno que porta isocianato, por ejemplo, PS-isocianato (Biotage AB, Suecia) y similares, con el fin de eliminar una cantidad excesiva de amina después de la finalización de la reacción, o utilizar una resina de poliestireno que porta sal de amonio cuaternario, por ejemplo, MP-carbonato (Biotage AB, Suecia) y similares, con el fin de eliminar cantidades excesivas de ácido carboxílico y los aditivos antes mencionados después de la finalización de la reacción.

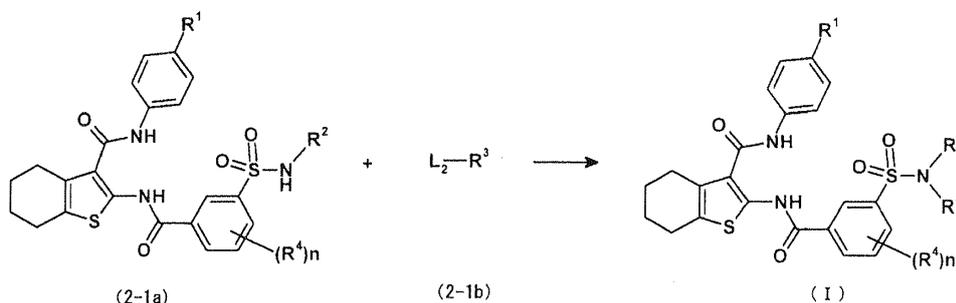
Además, también es posible utilizar un método en donde un ácido carboxílico del compuesto (1-1b) o un ácido sulfónico del compuesto (1-2a) se hacen reaccionar con una amina después de la conversión a su derivado reactivo. Los ejemplos del derivado reactivo incluyen haluros de ácido que se pueden obtener por medio de la reacción de un ácido carboxílico o ácido sulfónico con un agente de halogenación tal como cloruro de oxalilo, oxiclóruo de fósforo, cloruro de tionilo, y similares, anhídridos de ácido mixtos que se pueden obtener por medio de la reacción con cloroformiato de isobutilo o similares, ésteres activos que se pueden obtener mediante condensación con 1-hidroxibenzotriazol o similar, etc. Por ejemplo, los ejemplos del derivado reactivo del compuesto (1-2a) incluyen un compuesto (1-2a-1), y por medio de una reacción de sulfonamidación del compuesto (1-2a-1) con el compuesto (1-2b), se puede obtener el compuesto (I) de la presente invención.

Además, se puede obtener el derivado reactivo (1-2a-1) aunque no sea a través de ácido sulfónico (1-2a), como se muestra a continuación (Síntesis de Materiales de Partida 2).

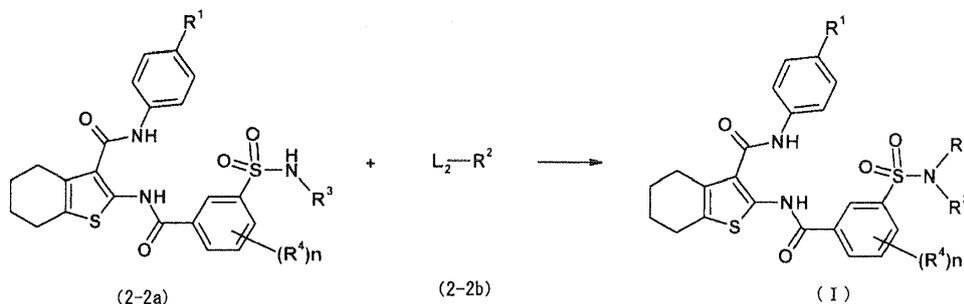
Para este procedimiento, se puede hacer referencia a, por ejemplo, las condiciones para la acilación o sulfonilación descritas en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente, o el método descrito por S. R. Sandler y W. Karo, en "Organic Functional Group Preparations", 2ª edición, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991 y "Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)", editada por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen Company, Limited).

(Procedimiento de Producción 2)

Núm. 1
[Quim. 26]



Núm. 2
[Quim. 27]



(en donde L_2 representa un grupo eliminable. Lo mismo se aplicará en adelante.)

En el "Núm. 1" anterior, el compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 es alquilo inferior, cicloalquilo, un heteroanillo saturado que contiene nitrógeno, -alquilen inferior-arilo, o -alquilen inferior-heteroarilo (en el que alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y el heteroanillo saturado que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos) se puede obtener por medio de una reacción de alquilación de una amina con el compuesto (2-1a) y el compuesto (2-1b).

En el "Núm. 2" anterior, el compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 es alquilo inferior, cicloalquilo, un heteroanillo saturado que contiene nitrógeno, -alquilen inferior-arilo, o -alquilen inferior-heteroarilo (en el que alquilo inferior,

cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y el heteroanillo saturado que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos) se puede obtener por medio de una reacción de alquilación de una amina con el compuesto (2-2a) y el compuesto (2-2b).

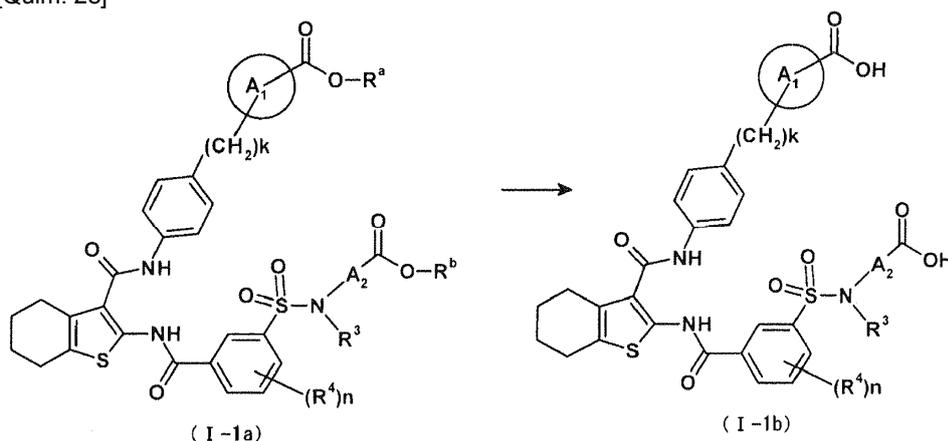
5 Aquí, los ejemplos del grupo eliminable incluyen grupos halógeno, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, y similares.

En esta reacción, se utilizan el compuesto (2-1a) y el compuesto (2-1b), o el compuesto (2-2a) y el compuesto (2-2b) en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso, y una mezcla de los mismos se agita bajo cualquier condición de temperatura de refrigeración a calentamiento a reflujo, preferiblemente de 0°C a 80°C, por lo general durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción o sin disolvente. Los ejemplos del disolvente utilizado en la presente memoria no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, piridina, y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, o una mezcla de los mismos. Es ventajoso en algunos casos avanzar la reacción suavemente para llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropilamina, N-metilmorfolina, y similares, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, y similares.

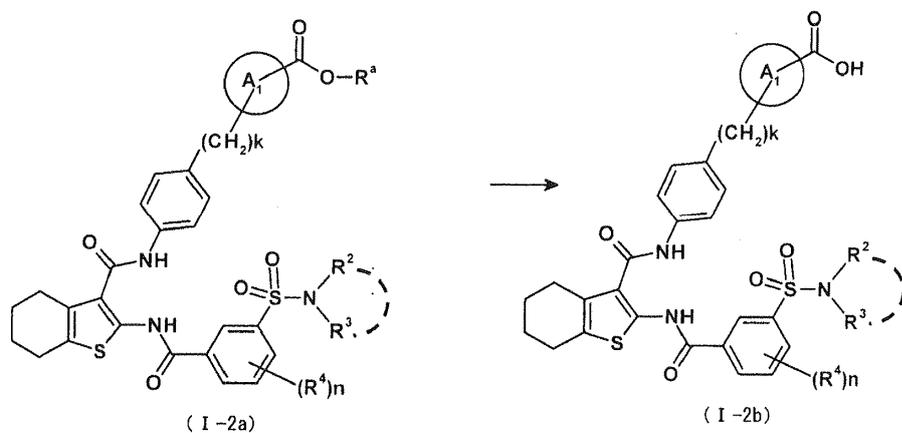
Para este procedimiento, se puede hacer referencia a, por ejemplo, "Organic Functional Group Preparations" y "Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)", Vol. 14. anteriormente mencionadas.

(Procedimiento de Producción 3)

Núm. 1
[Quim. 28]



Núm. 2
[Quim. 29]



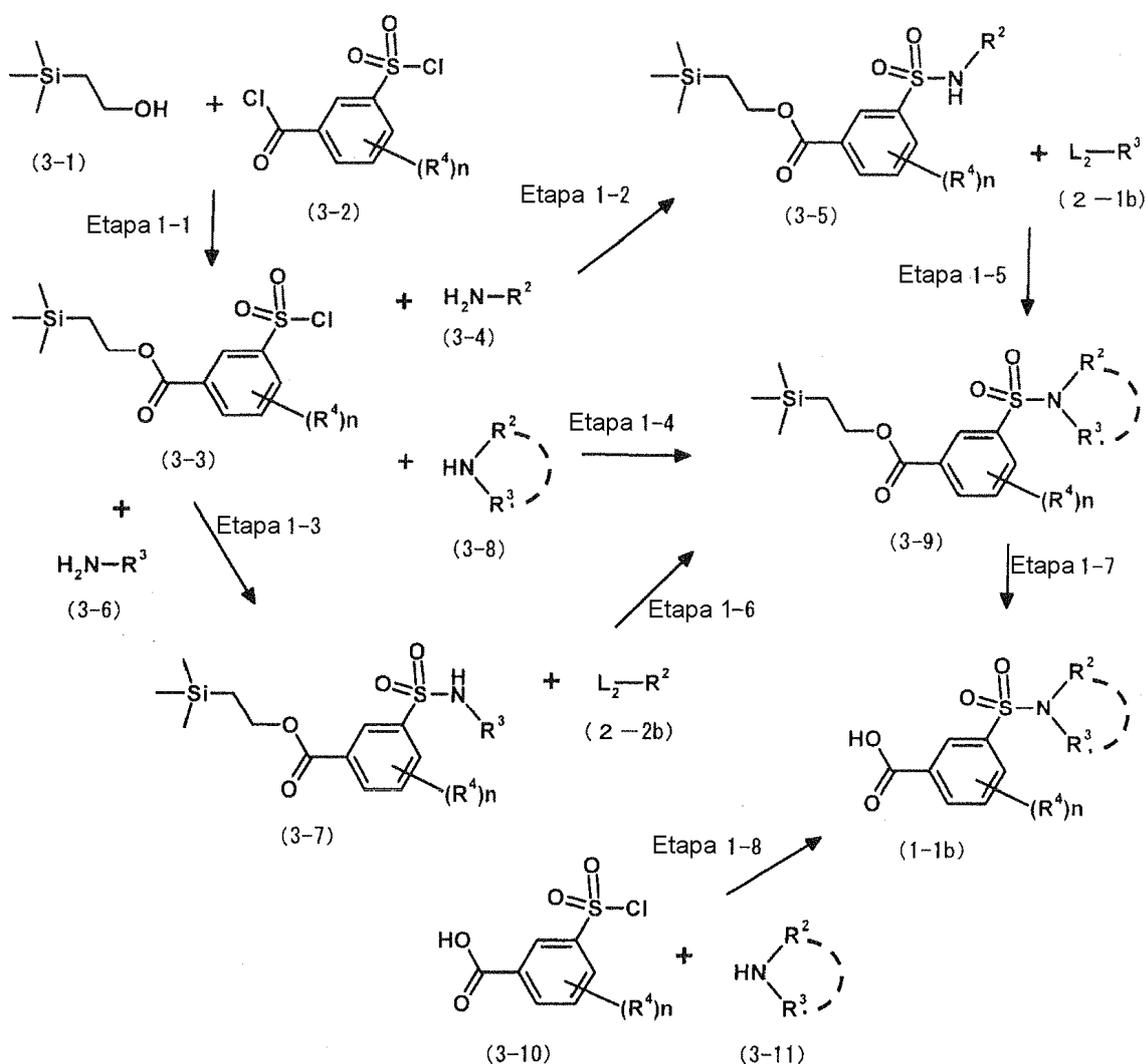
30 (en donde A₁ representa fenileno o piridinodiilo, A₂ representa alquileno inferior, cicloalcanodiilo, fenileno, o piridinodiilo, k representa 1 a 6, y R^a y R^b representan alquilo inferior, que son iguales o diferentes entre sí).

Entre el compuesto de la fórmula (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-1b) o la fórmula general (I-2b) se pueden preparar mediante hidrólisis del compuesto de la fórmula general (I-1a) o la fórmula general (I-2a). Aquí, la reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo de acuerdo con "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionada.

Además, el compuesto (I) de la presente invención que tiene varios grupos funcionales, por ejemplo, un grupo carboxilo, un grupo amida, un grupo hidroxilo, un grupo alquilamino, y similares, se puede preparar a partir del compuesto (I) de la presente invención, mediante cualquier combinación de etapas que por lo general pueden ser empleadas por un experto en la técnica, tales como alquilación, acilación, una reacción de sustitución, oxidación, reducción, hidrólisis, desprotección, halogenación, y similares (véanse "Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)", "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", anteriormente mencionadas, o similares. Además, los procedimientos que por lo general pueden ser empleados por un experto en la técnica se pueden utilizar en la aplicación para la preparación de intermedios.

(Síntesis de la sustancia de partida 1)

[Quim. 30]



La etapa representada por la Etapa 1-1 es una etapa en donde un compuesto (3-3) se obtiene mediante una esterificación utilizando un compuesto (3-1) y un compuesto (3-2). La reacción de esterificación puede llevarse a cabo de acuerdo con "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionada.

Cada una de las etapas representadas por la etapa 1-2, la Etapa 1-3, y la Etapa 1-4 es una etapa en la que un compuesto (3-5), un compuesto (3-7), y un compuesto (3-9) se obtienen mediante una reacción de sulfonamidación utilizando el compuesto (3-3) y un compuesto (3-4), el compuesto (3-3) y un compuesto (3-6), y el compuesto (3-3) y

un compuesto (3-8), respectivamente. La reacción de sulfonamidación se puede llevar a cabo de acuerdo con 2 del Procedimiento de Producción 1.

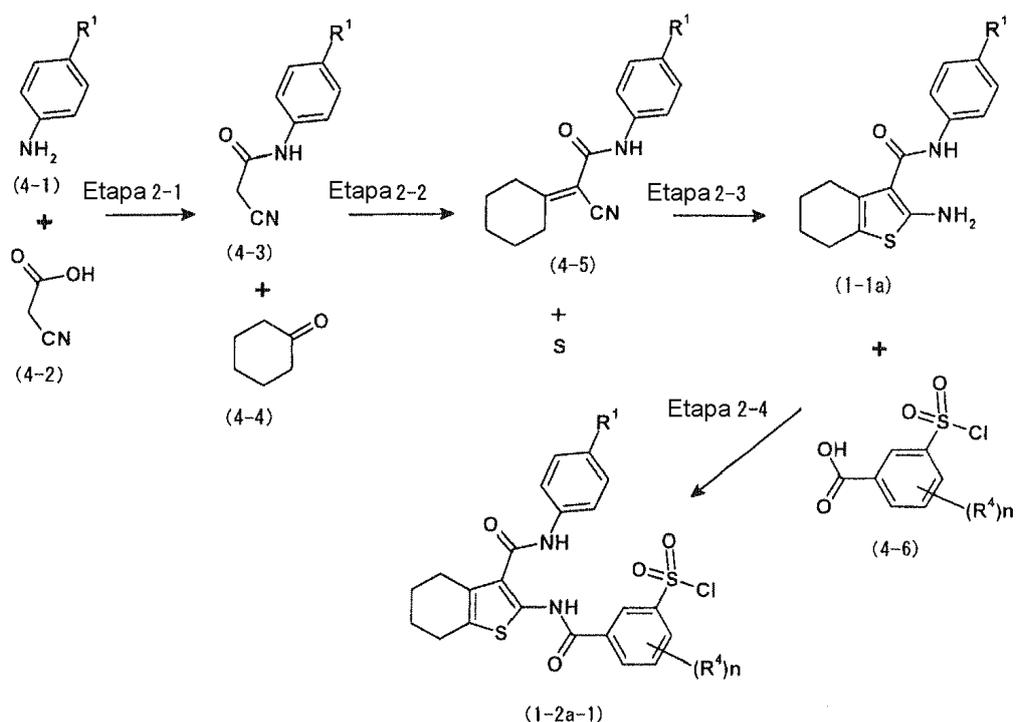
5 Cada una de las etapas representadas por la Etapa 1-5 y la Etapa 1-6 es una etapa en la que se obtiene un compuesto (3-9) mediante una reacción de alquilación de una amina utilizando el compuesto (3-5) y el compuesto (2-1b), o el compuesto (3-7) y el compuesto (2-2b). La reacción de alquilación de una amina se puede llevar a cabo de acuerdo con el Procedimiento de Producción 2.

10 La etapa representada por la Etapa 1-7 es una etapa en la que un compuesto (1-1b) se obtiene por desprotección del compuesto (3-9). Para la desprotección en la presente etapa, se pueden aplicar las condiciones para la desprotección normalmente utilizadas por un experto en la técnica. Por ejemplo, la desprotección puede llevarse a cabo de acuerdo con "Protective Groups in Organic Synthesis", págs. 573-575, anteriormente mencionada, o similares. Además, la desprotección también se puede llevar a cabo mediante hidrólisis de acuerdo con el Procedimiento de Producción 3.

15 La etapa representada por la Etapa 1-8 es una etapa en la que se obtiene un compuesto (1-1b) por medio de una reacción de sulfonamidación utilizando un compuesto (3-10) y un compuesto (3-11). La reacción de sulfonamidación se puede llevar a cabo de acuerdo con 2 del Procedimiento de Producción 1.

20 (Síntesis de la sustancia de partida 2)

[Quim. 31]



25 La etapa representada por la Etapa 2-1 es una etapa en la que un compuesto (4-3) se obtiene por medio de una reacción de amidación utilizando un compuesto (4-1) y un compuesto (4-2). La reacción de amidación se puede llevar a cabo de acuerdo con 1 del Procedimiento de Producción 1.

30 La etapa representada por la Etapa 2-2 es una etapa en la que un compuesto (4-5) que es un intermedio para la reacción de Gewald se obtiene mediante una reacción del compuesto (4-3) con un compuesto (4-4) por medio de una reacción de Gewald. Adicionalmente, la etapa representada por la Etapa 2-3 es una etapa en la que un compuesto (1-1a) que es un derivado de tiofeno se obtiene mediante una reacción por medio de una reacción del compuesto (4-5) con azufre. Esta reacción se lleva a cabo agitando una mezcla del compuesto (4-3) y el compuesto (4-4), o una mezcla del compuesto (4-5) y azufre bajo cualquier condición de temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de calentamiento, por lo general durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de una base. Adicionalmente, también es posible llevar a cabo la Etapa 2-2 y la Etapa 2-3, simultáneamente. Es decir, la reacción también puede llevarse a cabo agitando una mezcla del

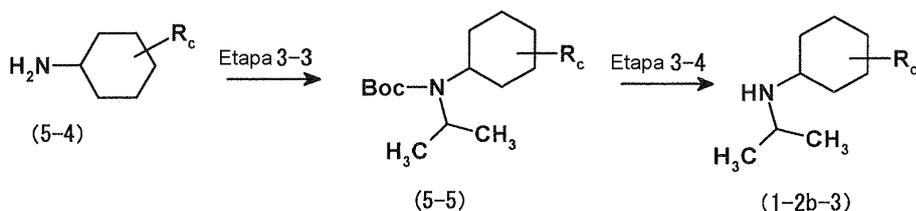
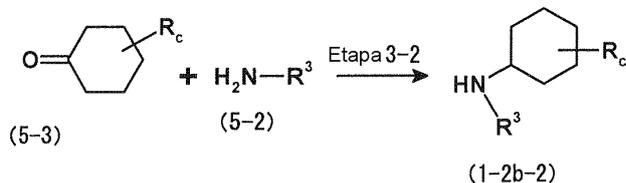
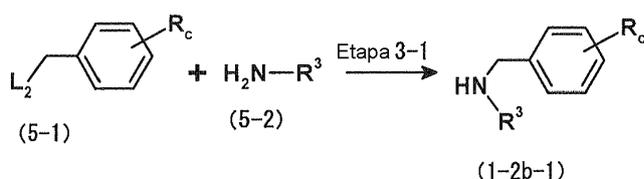
compuesto (4-3), el compuesto (4-4), y azufre bajo cualquier condición de temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de calentamiento, generalmente durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de una base. Adicionalmente, también es posible llevar a cabo la Etapa 2-2 y la Etapa 2-3 simultáneamente. Los ejemplos del disolvente utilizado en la presente memoria no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, piridina, y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, y similares, alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, butanol, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y una mezcla disolvente de los mismos. La base no está particularmente limitada, pero ejemplos de la misma incluyen bases orgánicas tales como morfolina y similares. Para este procedimiento, se puede hacer referencia a, por ejemplo, el método descrito por McKibben, B. P., et al., Tetrahedron Lett., 40:5471, (1999).

La etapa representada por la Etapa 2-4 es una etapa en la que un compuesto (1-2a-1) se obtiene por medio de una reacción de amidación utilizando el compuesto (1-1a) y el compuesto (4-6). La reacción de amidación se puede llevar a cabo de acuerdo con 1 del Procedimiento de Producción 1.

Adicionalmente, el compuesto (2-1a) o el compuesto (2-2a) se pueden obtener por medio de una reacción de sulfonamidación utilizando el compuesto (1-2a-1) y el compuesto (3-4), o el compuesto (1-2a-1) y el compuesto (3-6). La reacción de sulfonamidación se puede llevar a cabo de acuerdo con 2 del Procedimiento de Producción 1.

(Síntesis de la sustancia de partida 3)

[Quim. 32]



(en donde R_c representa un sustituyente que es aceptable para arilo o cicloalquilo en R² o R², Y Boc representa terc-butil-O-CO-).

La etapa representada por la Etapa 3-1 es una etapa en la que un compuesto (1-2b-1) se obtiene por medio de una reacción de alquilación de una amina del compuesto (5-1) y el compuesto (5-2). La reacción de alquilación de una amina se puede llevar a cabo de acuerdo con el Procedimiento de Producción 2.

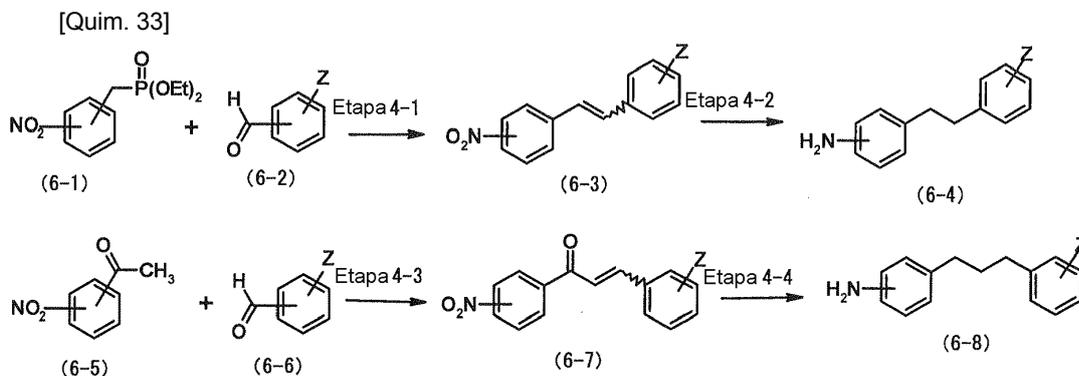
La etapa representada por la Etapa 3-2 es una etapa en la que un compuesto (1-2b-2) se obtiene mediante una reacción de aminación reductiva del compuesto (5-3) y el compuesto (5-2). La reacción de aminación reductiva puede llevarse a cabo de acuerdo con A. R. Katritzky y R. J. K. Taylor, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations II", Vol. 2, Elsevier Pergamon, 2005, o "Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)" anteriormente mencionadas.

La etapa representada por la Etapa 3-3 es una etapa en la que un compuesto (5-5) se obtiene mediante una reacción de aminación reductiva del compuesto (5-4) y a continuación una reacción de adición de Boc subsiguiente. La reacción de adición de Boc se puede llevar a cabo de acuerdo con "Protective Groups in Organic Synthesis"

anteriormente mencionada.

La etapa representada por la Etapa 3-4 es una etapa en la que un compuesto (1-2b-3) se obtiene mediante la eliminación de Boc del compuesto (5-5). La eliminación de Boc se puede llevar a cabo de acuerdo con "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionada.

(Síntesis de la sustancia de partida 4)



10

(en donde Z significa un grupo carboxilo protegido).

La etapa representada por la Etapa 4-1 es una reacción en la que un compuesto (6-3) se obtiene mediante una reacción de un compuesto (6-1) y un compuesto (6-2) por medio de una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. En esta reacción, una mezcla del compuesto (6-1) y el compuesto (6-2) se agita bajo cualquier condición de temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de calentamiento a reflujo, preferiblemente a una temperatura de 0°C a 80°C, por lo general durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente utilizado en la presente memoria no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, n-butil litio, hexametildisilazida de litio, y similares, y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, y similares. Para este procedimiento, se puede hacer referencia, por ejemplo, al método descrito por W. S. Wadsworth, Jr., W. D. Emmons, Journal of American Chemical Society, 1961, 83:1733.

15

La etapa representada por la Etapa 4-2 es una reacción en la que un compuesto (6-4) se obtiene por medio de una reacción de hidrogenación del compuesto (6-3). Para la reacción de hidrogenación, se puede hacer referencia a, por ejemplo, el método descrito por M. Hudlicky, en "Reductions in Organic Chemistry, 2^a ed. (ACS Monograph: 188)", ACS, 1996, y en "Courses in Experimental Chemistry (5^a edición)", Vol. 19 (2005) anteriormente mencionada.

20

La etapa representada por la Etapa 4-3 es una reacción en la que un compuesto (6-7) se obtiene mediante una reacción de Claisen-Schmidt del compuesto (6-5) con el compuesto (6-6). Para la reacción de Claisen-Schmidt, se puede hacer referencia, por ejemplo, al método descrito por J. March, en "Advanced Organic Chemistry, 4^a ed. "Wiley Interscience, 1992.

25

La etapa representada por la Etapa 4-4 es una reacción en la que un compuesto (6-8) se obtiene por medio de una reacción de hidrogenación del compuesto (6-7). Para la reacción de hidrogenación, se puede hacer referencia, por ejemplo, al método descrito por C. W. Jefford, en Tetrahedron Letter, 1994, 35:4759.

30

El compuesto de la fórmula (I) puede ser aislado y purificado en forma de sus compuestos libres, sales, hidratos, solvatos, o sustancias cristalinas polimórficas. Las sales del compuesto de la fórmula (I) se pueden preparar llevando a cabo el tratamiento de una reacción de formación de sal convencional.

35

El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones químicas comunes tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía fraccionada, y similares.

Se pueden preparar diversos isómeros mediante la selección de un compuesto de partida apropiado o separar mediante el uso de la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden obtenerse por medio de un método general para el diseño de resolución óptica de productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para la inducción de sales de diastereómeros con bases o ácidos

40

45

ópticamente activos, cromatografía utilizando una columna quiral o similar, y otros), y, adicionalmente, los isómeros se pueden preparar también a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

5 La actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) se confirmó por medio de las pruebas que se muestran más abajo.

Ejemplo de Ensayo 1: Acción inhibitoria de la captación de fosfato ³³P de células que expresan NPT-lib de rata

Preparación de células que expresan NPT-IIb de rata

10 Utilizando una biblioteca de ADNc de intestino delgado de rata como molde, se clonó el ORF de NPT-IIb de rata en p3xFLAG-CMV-10 mediante PCR de acuerdo con un método convencional. A continuación, el plásmido de expresión de NPT-IIb de rata clonado se transfectó a células 293, y se utilizó G418 para obtener una línea celular que expresa de forma estable NPT-lib de rata.

15 Sistema de evaluación de la inhibición de la captación de fosfato en células que expresan NPT-IIb de rata

20 Las células que expresan NPT-IIb de rata se sembraron en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante la noche. El medio se retiró y se lavó con tampón A (N-metil-D-glucamina 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 2,8 mM, MgCl₂ 1,2 mM, HEPES 10 mM (ajustado a pH 7,4 con HCl)), y a continuación se añadió a esto tampón B (NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 2,8 mM, MgCl₂ 1,2 mM, KH₂PO₄ 0,1 mM, HEPES 10 mM (ajustado a pH 7,4 con KOH)). Después, un se preparó un compuesto que tenía una concentración 10 veces más alta que la concentración de evaluación mediante dilución con el tampón B y se añadió a esto, seguido de incubación en una incubadora con CO₂. A esto se le añadió tampón B con un suplemento de ³³P de 50 Ci/mL, seguido de una incubación adicional en una incubadora con CO₂. Después de la reacción, el tampón se retiró y las células se lavaron con tampón C (NaCl 137 mM, Tris 10 mM/HCl pH 7,2). A continuación, se añadió a esto Microscint-20 y se midió la absorción de ³³P utilizando TopCount. La tasa de inhibición se determinó de acuerdo con la siguiente ecuación.

30 Tasa de inhibición (%) = (1-(captación de ³³P del pocillo tratado con fármaco)/captación de ³³P del pocillo al que se había añadido DMSO)) x 100

35 Para varios compuestos de la fórmula (I), actividad inhibitoria de NPT-IIb de rata a una concentración de evaluación farmacológica de 1 M se muestra en la Tabla 1. Aquí, Ej. representa Núm. de Ejemplo como se indica a continuación (esto se aplicará de aquí en adelante).

[Tabla 1]

Ej.	Tasa de inhibición de NPT-lib de Rata (%)
2	83
4	82
5	87
10	42
12	76
14	71
17	75
21	85
23	86
25	52
27	58
29	51
34	80
58	65
70	83
102	87

Ej.	Tasa de inhibición de NTP-lib de Rata (%)
109	52

Ejemplo de Ensayo 2: Acción inhibitoria del incremento de radiactividad en sangre en ratas cargadas oralmente con fosfato ³²P (Acción inhibitoria de la absorción de fosfato)

5 Ratas Wistar macho (de 6 a 7 semanas de edad) se mantuvieron en ayunas durante 24 horas y se usaron como animales de experimentación. El compuesto se disolvió o suspendió con un disolvente, y se utilizó a una concentración de 0,6 mg/mL. A los animales a los que se había administrado el compuesto se les administró oralmente de manera forzada el compuesto a una dosis de 3 mg/kg. A los animales del grupo de control se les administró un disolvente que no contenía ningún compuesto a una dosis de 5 ml/kg. Después de 5 minutos de la administración del compuesto o de la administración del disolvente, se les administró oralmente una disolución de fosfato que contenía ³²P (NaH₂PO₄ 8,3 mM) a una dosis de 7,2 mL/kg. Después de 15 minutos y 30 minutos, se tomó sangre del plexo venoso orbital y se recogió el suero. La radiactividad en 0,1 mL de suero se midió mediante un contador de centelleo líquido. La AUC_{0-30min} calculada a partir de los recuentos medidos se consideró como una cantidad de absorción de fosfato. La tasa inhibitoria de la absorción de fosfato se determinó a partir del valor de AUC_{0-30min} de acuerdo con la siguiente ecuación.

Tasa de inhibición de la absorción de fosfato (%) = (1- Recuento de la absorción de fosfato del grupo al que se había administrado el compuesto/Recuento de la absorción de fosfato del grupo de control) x 100

20 Como resultado, se confirmó que diversos compuestos de la fórmula (I) tienen una acción inhibitoria de la absorción de fosfato intestinal. Con los diversos compuestos de la fórmula (I), las tasas inhibitorias de la absorción de fosfato a una dosis de evaluación farmacológica de 3 mg/kg se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Ej.	Tasa de inhibición de absorción de fosfato (%)
2	≥60
4	≥60
12	≥60
14	47
23	≥60
34	≥60
58	≥60
102	≥60

25 Como resultado del ensayo anterior, con diversos compuestos de la fórmula (I), se confirmaron una acción inhibitoria de NPT-IIb y una acción inhibitoria de la absorción de fosfato intestinal. Por lo tanto, el compuesto de la fórmula (I) se puede utilizar para tratar la hiperfosfatemia o similar.

30 Una composición farmacéutica que contiene una o dos o más clases del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo como ingrediente activo se pueden preparar utilizando excipientes que se utilizan generalmente en la técnica, es decir, excipientes para preparación farmacéutica, vehículos para preparación farmacéutica, y similares de acuerdo con los métodos utilizados normalmente.

35 La administración se puede llevar a cabo ya sea mediante administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones, y similares, o inyectables para administración parenteral, tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas, o intramusculares, y similares, supositorios, disoluciones oftálmicas, pomadas oculares, preparaciones líquidas transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosa, parches transmucosa, inhaladores, y similares.

40 La composición sólida para su uso en la administración oral de acuerdo con la presente invención se utiliza en forma de comprimidos, polvos, gránulos, o similares. En dicha composición sólida, uno o más ingredientes activos se mezclan con al menos un excipiente inactivo, tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, y/o aluminometasilicato de magnesio. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un lubricante tal como estearato de magnesio, un agente disgregante tal como carboximetilalmidón sódico y similares, un estabilizante, o un coadyuvante de solubilización. Si

fuera necesario, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar o una película de una sustancia de recubrimiento gástrica o entérica.

5 La composición líquida para administración oral contiene emulsiones farmacéuticamente aceptables, disoluciones, suspensiones, jarabes, elixires, o similares, y también contiene diluyentes inertes utilizados generalmente, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida también puede contener agentes auxiliares, tales como un agente coadyuvante de la solubilización, un agente humectante, y un agente de suspensión, edulcorantes, sabores, aromas y antisépticos.

10 Las inyecciones para administración parenteral incluyen preparaciones de disoluciones acuosas o no acuosas estériles, suspensiones y emulsiones. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyectables y solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol, polisorbato 80 (Farmacopea Japonesa), y similares. Tal composición puede contener adicionalmente un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante, o un coadyuvante de solubilización. Éstos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, una mezcla de un bactericida, o irradiación. Además, estos también se pueden utilizar mediante la preparación de una composición sólida estéril, y disolviéndolos o suspendiéndolos en agua estéril o un disolvente estéril para inyectables antes de su uso.

20 El agente de uso externo incluye pomadas, emplastos, cremas, jaleas, cataplasma, pulverizaciones, lociones, colirios, pomadas oculares, y similares. Los agentes contienen bases de pomadas, bases de lociones, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones generalmente utilizadas, y similares. Los ejemplos de las bases de pomada o las bases de lociones incluyen polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abeja blanqueada, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, monoestearato de glicerilo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, lauromacrogol, sesquioleato de sorbitán, y similares.

30 Como agentes transmucosa tales como un inhalador, un agente transnasal, y similares, se utilizan aquellos en forma de un sólido, líquido, o estado semi-sólido, y se pueden preparar de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se pueden añadir a estos apropiadamente un excipiente conocido, y también un agente regulador del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizante, un agente espesante, o similar. Para su administración, se puede utilizar un dispositivo apropiado para inhalación o soplado. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto solo o en forma de un polvo de mezcla formulada, o en forma de una disolución o suspensión combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, utilizando un dispositivo o pulverizador convencionalmente conocidos, tal como un dispositivo de inhalación de administración medida, y similares. Un inhalador de polvo seco o similar puede ser para uso de administración única o múltiple, y se pueden utilizar un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, esto puede estar en una forma tal como un pulverizador de aerosol presurizado que utiliza un agente de eyección apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofuroalcano, dióxido de carbono, y similares, u otras formas.

40 En la administración oral, la dosis diaria es generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg, y más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una sola porción o en dos o más porciones divididas. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, un agente transmucosal se administra a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide apropiadamente en respuesta a cada caso teniendo en cuenta los síntomas, la edad y el sexo, y similares.

50 El compuesto de fórmula (I) se puede utilizar combinado con varios agentes terapéuticos o profilácticos para las enfermedades para las que se considera que el compuesto de la fórmula (I) es eficaz. La preparación combinada pueden administrarse simultáneamente, o por separado y de forma continua, o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones para la co-administración pueden ser una mezcla, o se pueden preparar de forma individual.

55 Ejemplos

De aquí en adelante, los métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (I) se describirán con más detalle con referencia a los Ejemplos. Adicionalmente, la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los Ejemplos como se describe a continuación. Además, los procedimientos de producción de los compuestos de partida se describen en los Ejemplos de Preparación. Adicionalmente, los métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (I) no se limitan a los métodos de preparación de los ejemplos específicos siguientes, sino que el compuesto de la fórmula (I) se puede preparar mediante cualquier combinación de los métodos de preparación o los métodos que son evidentes para un experto en la técnica.

Además, las siguientes abreviaturas pueden usarse en algunos casos en los Ejemplos, Ejemplos de Preparación y

Tablas de más abajo. Pr: Núm. de Ejemplo de Preparación, Ej: Núm. de Ejemplo, Estructura: Fórmula estructural, Sínt.: Método de preparación (el número muestra que el compuesto de Ejemplo se preparó de manera similar a un compuesto que tiene su número como Núm. de Ejemplo), Datos: Datos fisicoquímicos, ESI +: m/z valores en espectroscopía de masas (ionización ESI, que representa $(M+H)^+$ a menos que se especifique lo contrario), ESI: m/z valores en la espectroscopía de masas (ionización ESI, que representa $(M-H)^-$ a menos que se especifique lo contrario), EI: los valores m/z en espectroscopía de masas (ionización EI, que representa $(M)^+$ a menos que se especifique lo contrario), FAB+: valores m/z en espectroscopía de masas (ionización FAB, que representa $(M+H)^+$ a menos que se especifique lo contrario), FAB-: valores m/z en la espectroscopía de masas (ionización FAB, que representa $(M-H)^-$ a menos que se especifique lo contrario), APCI+: valores m/z en espectroscopía de masas (ionización APCI, que representa $(M+H)^+$ a menos que se especifique lo contrario), APCI/ESI+: valores m/z en espectroscopía de masas (ionización APCI y ESI realizadas simultáneamente, que representa $(M+H)^+$ a menos que se especifique lo contrario), APCI/ESI: valores m/z en espectroscopía de masas (ionización APCI y ESI realizadas simultáneamente, que representa $(M-H)^-$ a menos que se especifique lo contrario), CI+: valores m/z en espectroscopía de masas (ionización CI, que representa $(M+H)^+$ a menos que se especifique lo contrario), RMN: δ (ppm) de pico en RMN H^1 en DMSO- d_6 , s: singlete (espectro), d: doblete (espectro), t: triplete (espectro), c: cuartete (espectro), br: línea ancha (espectro) (p. ej.: s ancho), p.f.: Punto de fusión

HCl en la fórmula estructural indica que el compuesto Ejemplo se aisló en forma de un hidrocloreto.

Además, por conveniencia, una concentración en moles/l se expresa como M. Por ejemplo, una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M significa una disolución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/l.

Ejemplo de Preparación 1

(1) A una mezcla de 50,3 g de (4-nitrobenzil)fosfonato de dietilo y 500 mL de metanol se le añadió gota a gota una disolución de metilato de sodio en metanol (aprox. 5 moles/L, 73,7 mL) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos enfriando con hielo. Se añadió a la mezcla de reacción gota a gota una mezcla de 30,6 g de 4-formilbenzoato de metilo y 300 mL de metanol durante 1 hora enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas después de la adición gota a gota. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener 48,8 g de 4-[(E)-2-(4-nitrofenil)vinil]benzoato de metilo en forma de un sólido amarillo. EI: 283

(b) A una mezcla de 48,8 g de 4-[(E)-2-(4-nitrofenil)vinil]benzoato de metilo, 600 mL de THF, y 200 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) se le añadieron 10,0 g de paladio sobre carbono al 10% (humedecido con 55% de H_2O), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El interior del recipiente de reacción se sustituyó con argón, y a continuación los materiales insolubles se separaron mediante filtración en una capa de celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadieron 1.000 mL de agua, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener 43,3 g de 4-[2-(4-aminofenil)etil]benzoato de metilo en forma de un sólido blanco.

Ejemplo de Preparación 2

(1) A una mezcla de 16,5 g de 1-(4-nitrofenil)etanon, 16,4 g de 4-formilbenzoato de metilo, y 100 mL de etanol se le añadieron gota a gota 4,0 mL de piperidina a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 8 horas con calentamiento y reflujo. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener 24,6 g de un producto bruto en forma de un sólido de color beige. El producto en bruto se suspendió en 100 mL, seguido de agitación durante 6 horas bajo calentamiento y reflujo. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener 24,0 g de 4-[3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il]benzoato de metilo en forma de un sólido de color beige. ESI+: 312

(2) Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 5,0 g de 4-[3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il]benzoato de metilo y 150 mL de metanol se le añadieron gota a gota 5,0 mL de ácido sulfúrico concentrado enfriando con hielo. Bajo una atmósfera de argón, a la mezcla de reacción se le añadió paladio sobre carbono enfriando con hielo, seguido de la sustitución por hidrógeno (3 atm) a temperatura ambiente y después agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración en una capa de celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) para obtener 2,9 g de 4-[3-(4-aminofenil)propil]benzoato de metilo en forma de un aceite de color rosa.

Ejemplo de Preparación 3

A una mezcla de 43,9 g de 4-[2-(4-aminofenil)etil]benzoato de metilo, 22,3 g de ácido cianoacético, y 150 mL de

DMF se le añadieron 49,5 g de EDCI/hidrocloruro enfriando con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, a la mezcla de reacción se le añadieron 450 mL de agua a temperatura ambiente. Después de una agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 30 minutos, el precipitado se recogió mediante filtración para obtener 54,2 g de 4-(2-{4-[(cianoacetil)amino]fenil}etil)benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

5

Ejemplo de Preparación 4

A una mezcla de 16,0 g de 4-[3-(4-aminofenil)propil]benzoato de metilo, 7,70 g de ácido cianoacético, y 50 mL de DMF se le añadieron 17,1 g de EDCI/hidrocloruro enfriando con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, a la mezcla de reacción se le añadieron 200 mL de agua a temperatura ambiente. Después de una agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 30 minutos, el precipitado se recogió mediante filtración para obtener 19,3 g de 4-(3-{4-[(cianoacetil)amino]fenil}propil)benzoato de metilo en forma de un sólido de color beige.

10

Ejemplo de Preparación 5

15

(1) A una mezcla de 54,0 g de 4-(2-{4-[(cianoacetil)amino]fenil}etil)benzoato de metilo, 50,0 mL de ciclohexanona, y 300 mL de tolueno se le añadieron gota a gota 15,0 mL de morfolina a temperatura ambiente. En un aparato de reacción al que se adosó un tubo de deshidratación tipo Dean Stark, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó adicionalmente a reflujo y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron adicionalmente 200 mL de diisopropil éter, seguido de agitación durante 14 horas. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener 53,2 g de 4-[2-(4-{[ciano(ciclohexiliden)acetil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color beige. ESI+: 403

20

25

(2) A una mezcla de 53,2 g de 4-[2-(4-{[ciano(ciclohexiliden)acetil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo, 4,5 g de azufre, y 80 mL de DMF se le añadieron gota a gota 12,0 mL de morfolina a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera saturada, seguido de extracción con acetato de etilo, y después la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, el disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió isopropanol, seguido de suspensión. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener 43,1 g de 4-[2-(4-{[(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color beige.

30

Ejemplo de Preparación 6

35

Una mezcla de 43,0 g de 4-[2-(4-{[(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil)etil]-benzoato de metilo, 14,0 mL de trietilamina, y 430 mL de diclorometano se añadió gota a gota a una mezcla de 24,8 g de cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoilo y 215 mL de diclorometano enfriando con hielo, seguido de agitación durante 2 horas enfriando con hielo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con etanol para obtener 59,5 g de 4-[2-(4-{[(2-{[3-(clorosulfonil)benzoil]amino}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo.

40

Ejemplo de Preparación 7

45

(1) A una mezcla de 19,3 g de 4-(3-{4-[(cianoacetil)amino]fenil}propil)benzoato de metilo, 18 mL de ciclohexanona, y 100 mL de tolueno se le añadieron gota a gota 5,0 mL de morfolina a temperatura ambiente. En un dispositivo de reacción en el que se instaló un tubo de deshidratación tipo Dean-Stark, la mezcla de reacción se agitó durante 8 horas bajo calentamiento y reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-cloroformo y acetato de etilo-cloroformo) para obtener 4-[3-(4-{[ciano(ciclohexiliden)acetil]amino}fenil)propil]benzoato de metilo en el forma de una sustancia amorfa de color marrón rojizo como un producto bruto. ESI+: 417

50

55

(2) Una mezcla de 4-[3-(4-{[ciano(ciclohexiliden)acetil]amino}fenil)propil]benzoato de metilo que es el producto bruto obtenido en (1), 2,0 g de azufre, 5,0 mL de morfolina, y 10 mL de DMF se agitó a 50°C durante 1 hora. El líquido de reacción se dejó reposar para enfriar, y luego al residuo se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y a continuación la concentración a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-cloroformo) para obtener 21,7 g de 4-[3-(4-{[(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil)propil]benzoato de etilo en forma de una sustancia amorfa de color marrón rojizo.

60

Ejemplo de Preparación 8

A una mezcla de 3,34 g de 4-[3-(4-{[(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-

il)carbonil]amino}fenil)propil]benzoato de metilo, 2,2 mL de trietilamina, y 40 mL de diclorometano se le añadieron una mezcla de 2,2 g de cloruro de 3-(clorosulfonyl)benzoilo y 10 mL de diclorometano enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en etanol. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener 1,42 g de 4-[3-(4-[[2-[[3-(clorosulfonyl)benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil)propil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 9

A una mezcla de 3,35 g de ciclopropilamina, 1,0 mL de ácido acético, 9,34 g de triacetoxiborohidruro de sodio, y 30 mL de 1,2-dicloroetano se le añadieron gota a gota 5,00 g de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, a la mezcla de reacción se añadió a una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para extinguir la reacción. A la mezcla de reacción se le añadió cloroformo, seguido de extracción y después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco acuoso-metanol-cloroformo) para obtener 5,62 g de 4-(ciclopropilamino)ciclohexano carboxilato de metilo en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de Preparación 10

Se suspendieron 25,6 g de ácido trans-4-aminociclohexanocarboxílico en 150 mL de metanol, y se añadieron 15,7 mL de cloruro de tionilo gota a gota enfriando con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en éter diisopropílico. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener 34,4 g de hidrocloreuro de trans-4-aminociclohexanocarboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Preparación 11

(1) Una mezcla de 1,30 g de hidrocloreuro de de trans-4-aminociclohexanocarboxilato de metilo, 1,65 g de acetato de sodio, 5,2 mL de acetona, 1,3 mL de ácido acético y 13 mL de 1,2-dicloroetano se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a continuación se añadieron 4,28 g de triacetoxiborohidruro de sodio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 4,64 g de carbonato de potasio y 10 mL de agua, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener una sustancia oleosa incolora. A la sustancia oleosa obtenida se le añadieron 2,93 g de dicarbonato de di-terc-butilo y 13 mL de 1,4-dioxano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1,46 g de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)(isopropil)amino]ciclohexano carboxilato de metilo en forma de una sustancia oleosa incolora. ESI+: 300

(2) A una mezcla de 1,8 g de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)(isopropil)amino]ciclohexanocarboxilato de metilo y 20 mL de acetato de etilo se le añadieron 20 mL de una disolución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4,0 M, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 1,18 g de hidrocloreuro de trans-4-(isopropilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de Preparación 12

Una mezcla de 2,00 g de 3-(bromometil)benzoato de metilo, 1,55 g de isopropilamina, y 10 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 1,20 g de metilo 3-[(isopropilamino)metil]benzoato de metilo en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de Preparación 13

A una mezcla de 23,9 g de cloruro de 3-(clorosulfonyl)benzoilo, 7,9 mL de piridina, y 100 mL de diclorometano se le añadieron gota a gota 14 mL de 2-(trimetilsilil)etanol enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con cloroformo, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 29,4 g de 3-(clorosulfonyl)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de Preparación 14

Una mezcla de 604 mg de hidrocloreto de trans-4-aminociclohexanocarboxilato de metilo, 0,90 mL de trietilamina, y 10 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a esto se añadieron 10 mL de piridina y 1,00 g de 3-(clorosulfonyl)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo por este orden, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1,27 g de 3-[[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de Preparación 15

Una mezcla de 450 mg de 3-[[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo, 0,15 mL de yoduro de etilo, 422 mg de carbonato de potasio, y 4,5 mL de DMF se agitó a 65°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada por este orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener una sustancia oleosa incolora. A la sustancia oleosa obtenida se le añadió una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF (1,0 M, 2,0 ml) y 4,5 mL de THF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 0,2 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,2 M, agua y salmuera saturada por este orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener 355 mg de ácido 3-{etil[4-trans-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoico en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de Preparación 16

A una mezcla de 1,00 g de 3-[[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfonil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo y 10 mL de DMF se le añadieron 0,63 g de éter 2-bromoetilmetílico y 0,94 g de carbonato de potasio a temperatura ambiente, seguido de agitación a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadió a esto agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada por este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El resultante se concentró a presión reducida, y a una mezcla del residuo obtenido y 10 mL de THF se le añadió una disolución de TBAF en THF (1,0 M, 4,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió adicionalmente a esto una disolución de TBAF en THF (1,0 M, 2,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y después se lavó con ácido clorhídrico 0,2 M, agua, y salmuera saturada por este orden. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener 915 mg de ácido 3-[[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil](2-metoxietil)sulfamoil]benzoico en forma de un sólido amorfo incoloro.

Ejemplo de Preparación 17

Una mezcla de 734 mg de hidrocloreto de trans-4-(isopropilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo, 0,90 mL de trietilamina, y 10 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a esto se añadieron 10 mL de piridina y 1,00 g de 3-(clorosulfonyl)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo por este orden, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 311 mg de 3-{isopropil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de un sólido de color amarillo pálido. ESI+: 484

(2) Una mezcla de 305 mg de 3-{isopropil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo, una disolución de TBAF en THF (1,0 M, 1,0 ml), y 3,0 mL de THF se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 0,2 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,2 M, agua y salmuera saturada por este orden, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener 240 mg de ácido 3-{isopropil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoico en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de Preparación 18

(1) Una mezcla de 2,00 g de 3-(clorosulfonyl)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo, 1,2 mL de ciclopropilamina y 20 mL de piridina se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico, seguido de extracción

con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1,0 M y salmuera saturada por este orden, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener 2,12 g de 3-(ciclopropilosulfamoil)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. EI: 341

(2) Una mezcla de 2,12 g de 3-(ciclopropilosulfamoil)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo, 1,45 g de 4-bromobutirato de etilo, 2,57 g de carbonato de potasio, y 21 mL de DMF se agitó a 80°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada por este orden, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 2,48 g de 3-[ciclopropilo 3-[ciclopropil(4-etoxi-4-oxobutil)sulfamoil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de una sustancia oleosa incolora. ESI+: 456

(3) Una mezcla de 2,48 g de 3-[ciclopropil(4-etoxi-4-oxobutil)sulfamoil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo, una disolución de TBAF en THF (1,0 M, 10 ml), y 25 mL de THF se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 0,2 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,2 M, agua, salmuera saturada por este orden, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener 1,87 g de ácido 3-[ciclopropil(4-etoxi-4-oxobutil)sulfamoil]benzoico en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de Preparación 19

(1) Una mezcla de 774 mg de hidrocloreuro de 1-aminociclopropano-1-carboxilato de etilo, 1,4 mL de trietilamina, y 15 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a esto se añadieron 15 mL de piridina y 1,50 g de 3-(clorosulfonyl)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo por este orden, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1,80 g de 3-[[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]sulfamoil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de una sustancia oleosa incolora.

(2) Una mezcla de 450 mg de 3-[[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]sulfamoil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo, 0,22 mL de yoduro de propilo, 451 mg de carbonato de potasio, y 4,5 mL de DMF se agitaron a 65°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada por este orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener una sustancia oleosa de color amarillo pálido. A la sustancia oleosa obtenida se le añadieron una disolución de TBAF en THF (1,0 M, 2,0 ml) y 4,5 mL de THF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 0,2 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,2 M, agua, y salmuera saturada por este orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El resultante se concentró a presión reducida para obtener 319 mg de ácido 3-[[1-(etoxicarbonil)ciclopropil](isopropil)sulfamoil]benzoico en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de Preparación 20

Una mezcla de 2,00 g de ácido 3-(clorosulfonyl)benzoico, 1,37 g de 4-aminobenzoato metilo, y 20 mL de piridina se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 665 mg de ácido 3-[[4-(metoxicarbonil)fenil]sulfamoil]benzoico en forma de un sólido de color rosa.

Ejemplo de Preparación 21

(1) Una mezcla de 1,50 g de 3-(clorosulfonyl)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo, 772 mg de 4-(metilamino)benzoato de metilo, y 15 mL de piridina se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1,54 g de 3-[[4-(metoxicarbonil)fenil](metil)sulfamoil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo como una sustancia oleosa incolora. ESI+: 450

(2) Una mezcla de 1,5 g de 3-[[4-(metoxicarbonil)fenil](metil)sulfamoil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo, una disolución de TBAF en THF (1,0 M, 7,0 ml), y 15 mL de THF se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 0,2 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,2 M, agua y salmuera saturada por este orden, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener 1,11 g de ácido 3-[[4-(metoxicarbonil)fenil](metil)sulfamoil]benzoico en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de Preparación 22

A una mezcla de 1,04 g de 3-(clorosulfonil)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo y 10 mL de piridina se le añadieron 512 mg de 4-aminobenzoato de metilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de ácido cítrico acuoso al 10%, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 1,25 g de 3-[[4-(metoxicarbonil)fenil]sulfamoil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Preparación 23

A una mezcla de 2,09 g de 3-(clorosulfonil)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo y 20 mL de cloruro de metileno se le añadieron 982 mg de 2-aminobenzoato de metilo y 2,10 mL de piridina enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 2,61 g de 2-[[3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil]fenil]sulfonil]amino]benzoato de metilo en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de Preparación 24

A una mezcla de 2,0 g de 3-(clorosulfonil)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo y 40 mL de diclorometano se le añadieron 5,0 mL de piridina, 1,0 g de 6-aminonicotinato de metilo, y 761 mg de N,N-dimetilpiridin-4-amina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió al residuo una disolución de ácido cítrico acuoso al 10%, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y salmuera saturada por este orden y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 1,8 g de 6-[[3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil]fenil]sulfonil]amino]nicotinato de metilo en forma de un polvo incoloro.

Ejemplo de Preparación 25

(1) A una mezcla de 320 mg de 3-[[4-(metoxicarbonil)fenil]sulfamoil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo y 5 mL de acetonitrilo se le añadieron 203 mg de carbonato de potasio y 0,119 mL de yodoetano. Después de agitar a 70°C durante 5 horas, se añadieron a esto 102 mg de carbonato de potasio y 0,059 mL de yodoetano, seguido de agitación a 70°C durante 10 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 334 mg de 3-[[etil[4-(metoxicarbonil)fenil]sulfamoil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de una sustancia oleosa incolora. ESI+: 464

(2) A una mezcla de 330 mg de 3-[[4-(metoxicarbonil)fenil]sulfamoil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo y 5,0 mL de THF se añadió una disolución de TBAF en THF (1,0 M, 1,42 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 M y una disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 238 mg de ácido 3-[[4-(metoxicarbonil)fenil]sulfamoil]benzoico en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Preparación 26

(1) A una mezcla de 500 mg de 6-[[3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil]fenil]sulfonil]amino]nicotinato de metilo y 10 mL de DMF se le añadieron 0,300 mL de 1-yodopropano y 522 mg de carbonato de potasio, seguido de agitación a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar y después se añadió a esto agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 200 mg de 6-[[propil[[3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil]fenil]sulfonil]amino]nicotinato de metilo en forma de una sustancia oleosa incolora. ESI+: 479

(2) A una mezcla de 175 mg de 6-[[propil[[3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil]fenil]sulfonil]amino]nicotinato de metilo y 5 mL de THF se le añadió gota a gota una disolución de TBAF en THF (1 M, 0,750 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico

0,1 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y a continuación se secó a presión reducida para obtener 110 mg de ácido 3-[[5-(metoxicarbonil)piridin-2-il](propil)sulfamoil]benzoico en forma de un polvo incoloro.

5

Ejemplo de Preparación 27

Bajo una atmósfera de argón, a un líquido mixto de 1,06 g de 1-isopropilpiperidin-4-amina, 1,00 g de carbonato de potasio, y 5,0 mL de DMF se le añadieron gota a gota una mezcla de 0,70 g de 4-bromobutirato de etilo y 2,0 mL de DMF enfriando con hielo, seguido de lavado con 3,0 mL de DMF. Después de agitar a temperatura ambiente durante 96 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco acuoso-metanol-cloroformo) para obtener 0,47 g de 4-[(1-isopropilpiperidin-4-il)amino]butirato de etilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

10

15 Ejemplo de Preparación 28

A una mezcla de 2-ciano-N-(4-metoxifenil)acetamida y 20 mL de DMF se le añadieron 2,45 g de ciclohexanona, 880 mg de azufre, y 2,18 mL de morfolina, seguido de agitación a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 2,0 g de 2-amino-N-(4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20

Ejemplo de Preparación 29

Bajo enfriamiento con hielo, a una mezcla de 18,0 g de ácido cianoacético y 25 mL de cloruro de oxalilo se le añadieron 0,07 mL de DMF y 10 mL de diclorometano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió al residuo tolueno, seguido de una concentración adicional a presión reducida. Este procedimiento se repitió y se eliminaron el exceso de cloruro de hidrógeno y cloruro de oxalilo. Una mezcla del producto bruto obtenido y 50 mL de diclorometano se añadió a una mezcla de 80 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M, 300 mL de diclorometano, y 14,3 g de 4-(piridin-4-ilmetil)anilina enfriando con hielo. Durante la mezcla del reactivo, se añadió una disolución 1 M de hidróxido de sodio acuoso a tiempo para ajustar la disolución de reacción para que se mantuviera alcalina mantenido. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la capa orgánica se recogió por medio separación y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó en etanol para obtener 10,2 g de 2-ciano-N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]acetamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25

30

35

Ejemplo de Preparación 30

A una mezcla de 5,02 g de 2-ciano-N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]acetamida y 30 mL de DMF se le añadieron 2,0 g de ciclohexanona, 720 mg de azufre, y 1,78 mL de morfolina a temperatura ambiente, seguido de agitación a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en etanol. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener 1,15 g de 2-amino-N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida en forma de un sólido de color beige.

40

45

De la misma manera que en el método del Ejemplo de Preparación 9, se preparó el compuesto del Ejemplo de Preparación 9-1; de la misma manera que en el método del Ejemplo de Preparación 15, se prepararon los compuestos de los Ejemplos de Preparación 15-1 y 15-2; de la misma manera que en el método del Ejemplo de Preparación 18, se preparó el compuesto del Ejemplo de Preparación 18-1; de la misma manera que en el método del Ejemplo de Preparación 19, se prepararon los compuestos de los Ejemplos de Preparación 19-1 a 19-3; de la misma manera que en el método del Ejemplo de Preparación 22, se preparó el compuesto del Ejemplo de Preparación 22-1; de la misma manera que en el método del Ejemplo de Preparación 23, se preparó el compuesto del Ejemplo de Preparación 23-1; de la misma manera que en el método del Ejemplo de Preparación 25, se prepararon los compuestos de los Ejemplos de Preparación 25-1 a 25-3; de la misma manera que en el método del Ejemplo de Preparación 26, se prepararon los compuestos de los Ejemplos de Preparación 26-1 a 26-3; y de la misma manera que en el método del Ejemplo de Preparación 27, se preparó el compuesto del Ejemplo de Preparación 27-1 mediante el uso de materiales de partida correspondientes, respectivamente. Adicionalmente, las estructuras y los datos fisicoquímicos de los compuestos Ejemplo de Preparación se muestran en las Tablas a continuación.

50

55

60

Ejemplo 1

Una mezcla de 319 mg de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoico, 0,10 mL de cloruro de oxalilo, 2,5 mL de diclorometano, y una gota de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una mezcla del producto bruto obtenido y 2,5 mL de

diclorometano se añadió a una mezcla de 0,050 mL de piridina, 250 mg de 4-[2-(4-[(2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo, y 2,5 mL de diclorometano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-cloroformo) para obtener 320 mg de 4-(2-[4-[(2-[(3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo en forma de un sólido espumoso de color amarillo.

Ejemplo 2

Una mezcla de 300 mg de 4-(2-[4-[(2-[(3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo, 1,5 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1,0 M y 3,0 mL de etanol se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después al residuo obtenido se le añadieron agua, 300 mg de ácido cítrico, y diclorometano por este orden, y el precipitado se recogió mediante filtración. Para el producto filtrado, la capa orgánica se separó y se evaporó a presión reducida. El sólido recogido en primer lugar y el producto concentrado del producto filtrado se mezclaron y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol). El producto en bruto se lavó con éter dietílico para obtener 203 mg de ácido 4-(2-[4-[(2-[(3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoico en forma de cristales de color amarillo pálido.

Ejemplo 3

Una mezcla de 300 mg de 4-[2-(4-[(2-[(3-(clorosulfonil)benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo, 298 mg de acetato de 4-(ciclopropilamino)ciclohexano carboxilato de etilo, y 3,0 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo solamente) para obtener 314 mg de 4-(2-[4-[(2-[(3-{ciclopropil[4-(etoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo en forma de un polvo sólido de color amarillo.

Ejemplos 4 y 5

Una mezcla de 300 mg de 4-(2-[4-[(2-[(3-{ciclopropil[4-(etoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo, 1,0 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1,0 M y 3,0 mL de etanol se calentó y se sometió a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 1,0 M, y después el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener ácido 4-(2-[4-[(2-[(3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(ciclopropil)sulfamoil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoico (producto de alta polaridad) y 4-(2-[4-[(2-[(3-[(cis-4-carboxiciclohexil)(ciclopropil)sulfamoil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoico ácido (producto de baja polaridad). Los productos se suspendieron cada uno en acetato de etilo-hexano para obtener 114 mg de ácido 4-(2-[4-[(2-[(3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(ciclopropil)sulfamoil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoico (Ejemplo 4) y 56 mg de ácido 4-(2-[4-[(2-[(3-[(cis-4-carboxiciclohexil)(ciclopropil)sulfamoil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoico (Ejemplo 5), respectivamente, en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 6

Una mezcla de 250 mg de 4-[2-(4-[(2-[(3-(ciclopropilosulfamoil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo, 95 mg de acetato de bromoetilo, 105 mg de carbonato de potasio y 2,5 mL de DMF se agitó a 80°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada por este orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-cloroformo) para obtener 218 mg de 4-(2-[4-[(2-[(3-[(ciclopropilo(2-etoxi-2-oxoetil)sulfamoil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 7

Una mezcla de 250 mg de 4-[2-(4-[(2-[(3-(ciclopropilosulfamoil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo, 111 mg de 5-bromopentanoato de metilo, 105 mg de carbonato de potasio y 2,5 mL de DMF se agitó a 80°C durante la noche. Adicionalmente, se añadieron 42 mg de yoduro de

tetrabutylamonio, seguido de agitación a 100°C durante 3 horas. Además, se añadieron a esto 370 mg de 5-bromopentanoato metilo, 140 mg de yoduro de tetrabutylamonio, y 262 mg de carbonato de potasio, seguido de agitación a 100°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada por este orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-cloroformo) para obtener 213 mg de 4-{2-[4-({2-({3-[ciclopropilo(5-metoxi-5-oxopentil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 Ejemplo 8

Una mezcla de 200 mg de 4-{2-[4-({2-({3-[(4-etoxi-4-oxobutil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo, 0,050 mL de yoduro de etilo, 113 mg de carbonato de potasio y 2,0 mL de DMF se agitó a 60°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada por este orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-cloroformo) para obtener 137 mg de 4-{2-[4-({2-({3-[(4-etoxi-4-oxobutil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo.

20 Ejemplo 9

Una mezcla de 250 mg de 4-[2-(4-({2-({3-(clorosulfonil)benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil]benzoato de metilo, 125 mg de 3-(metilamino)propanoato de terc-butilo, y 2,5 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-cloroformo) para obtener 209 mg de 4-{2-[4-({2-({3-[(3-tert-butoxi-3-oxopropil)(metil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo en forma de una espuma de color amarillo pálido sólido.

30 Ejemplo 10

Una mezcla de 200 mg de 4-{2-[4-({2-({3-[(3-tert-butoxi-3-oxopropil)(metil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo, 2,0 mL de ácido trifluoroacético y 2,0 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al producto bruto obtenido se le añadieron 0,50 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico 5,0 M y 2,0 mL de etanol, seguido de calentamiento y reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se le añadieron agua y ácido cítrico (500 mg), seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol). El producto en bruto se lavó con acetato de etilo para obtener 135 mg de ácido 4-{2-[4-({2-({3-[(2-carboxietil)(metil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoico en forma de cristales incoloro.

Ejemplo 11

45 Una mezcla de 3,00 g de ácido 3-[ciclopropil(4-etoxi-4-oxobutil)sulfamoil]benzoico, 0,70 mL de cloruro de oxalilo, 33 mL de diclorometano, y una gota de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una mezcla del producto bruto obtenido y 33 mL de diclorometano a una mezcla de 0,70 mL de piridina, 3,33 g de 4-[2-(4-({2-({3-[(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo, y 33 mL de diclorometano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-cloroformo) y cromatografía en columna (acetato de etilo) utilizando gel de sílice NH por este orden. El sólido obtenido se lavó con etanol para obtener 4,82 g de 4-{2-[4-({2-({3-[ciclopropilo(4-etoxi-4-oxobutil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

55 Ejemplo 12

60 Una mezcla de 4,82 g de 4-{2-[4-({2-({3-[ciclopropilo(4-etoxi-4-oxobutil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo, 20 mL de un hidróxido sódico acuoso 1,0 M, y 20 mL de etanol se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ODS (acetónitrilo-agua). Al producto en bruto se le añadieron ácido clorhídrico 1,0 M y diclorometano por este orden, y el precipitado se recogió mediante filtración. Al sólido obtenido se le añadió una disolución de hidróxido de sodio acuoso 1,0 M para su disolución, seguido de purificación mediante cromatografía en

(etoxicarbonil)ciclopropil]isopropil)sulfamoil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoico en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 17

5 Una mezcla de 137 mg de ácido 4-(2-{4-[[2-[[3-[[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]isopropil)sulfamoil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoico, 0,5 mL de un hidróxido sódico acuoso 5,0 M, y 1,4 mL de etanol se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadieron
10 agua, ácido cítrico, diclorometano y THF por este orden. La capa orgánica se separó y después se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol). El producto bruto obtenido se lavó con éter dietílico para obtener 74 mg de ácido 4-{2-[4-[[2-[[3-[[1-carboxiciclopropil]isopropil)sulfamoil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoico en forma de cristales de color amarillo pálido.

Ejemplo 18

A una mezcla de 100 mg de 4-[2-(4-[[2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo y 2 mL de DMF se le añadieron 105 mg de ácido 3-[[5-(metoxicarbonil)piridin-2-il](propil)sulfamoil]benzoico, 110 mg de HATU, y 0,060 mL de N-etildiisopropilamina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 110 mg de 6-[[3-[[3-[[4-2-[4-(metoxicarbonil]fenil]etil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]fenil]sulfonil](propil)amino]nicotinato de metilo en forma de un polvo de color pardo pálido.

Ejemplo 19

30 (1) Una mezcla de 347 mg de ácido 3-[[4-(metoxicarbonil]fenil]sulfamoil]benzoico, 0,090 mL de cloruro de oxalilo, 3,0 mL de diclorometano, y una gota de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una mezcla del producto bruto obtenido y 3,0 mL de diclorometano a una mezcla de 0,070 mL de piridina, 300 mg de 4-[2-(4-[[2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo, y 3,0 mL de
35 diclorometano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-cloroformo) para obtener 505 mg de 4-[[3-[[3-[[4-2-[4-(metoxicarbonil]fenil]etil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]fenil]sulfonil]amino]benzoato de metilo en forma de un sólido espumoso de color amarillo. ES1+: 752

40 (2) Una mezcla de 350 mg de 4-[[3-[[3-[[4-2-[4-(metoxicarbonil]fenil]etil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]fenil]sulfonil]amino]benzoato de metilo, 0,070 mL de yoduro de isopropilo, 193 mg de carbonato de potasio, y 3,5 mL de DMF se agitó a 80°C durante la noche. Adicionalmente, se añadieron 0,14 mL de yoduro de isopropilo, seguido de agitación adicional a 80°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada por este orden, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-cloroformo) para obtener 264 mg de 4-(isopropilo[[3-[[3-[[4-2-[4-(metoxicarbonil]fenil]etil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]fenil]sulfonil]amino]benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 20

A una mezcla de 238 mg de 3-[[4-(metoxicarbonil]fenil]sulfamoil]benzoico y 5,0 mL de cloruro de metileno se le añadió una gota de DMF, y después se añadió a esto cloruro de oxalilo enfriando con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y 5,0 mL de cloruro de metileno se le añadieron 0,053 mL de piridina y 190 mg de 4-[2-(4-[[2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo). A la sustancia amorfa de color amarillo obtenida se le añadió etanol, seguido de suspensión, y el precipitado se recogió mediante filtración para obtener 282 mg de 4-(etil[[3-[[3-[[4-2-[4-(metoxicarbonil]fenil]etil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]fenil]sulfonil]amino]benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco amarillento.

Ejemplo 21

5 A una mezcla de 275 mg de 4-(etil{3-((4-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}fenil)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il}carbamoil)fenil]sulfonil)amino)benzoato de metilo y 5,0 mL de metanol se le añadieron 2,0 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M, seguido de agitación a 60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a continuación, al residuo se le añadió ácido clorhídrico 1 M, y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido de color blanco amarillento obtenido se solidificó con metanol y el precipitado se recogió mediante filtración para obtener 248 mg de ácido 4-(((3-((4-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}fenil)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il}carbamoil)fenil]sulfonil)(etil)amino)benzoico en forma de cristales de color blanco amarillento.

Ejemplo 22

15 A una mezcla de 332 mg de ácido 3-(etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil)benzoico, una gota de DMF, y 3 mL de diclorometano se le añadieron 0,11 mL de cloruro de oxalilo enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación a una mezcla del producto bruto obtenido y 3 mL de diclorometano se le añadieron 0,11 mL de piridina y 300 mg de 4-[3-(4-(((2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil)amino)fenil)propil]benzoato de metilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo y hexano-cloroformo) para obtener 241 mg de 4-(3-(4-(((2-((3-(etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil)benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil)amino)fenil)propil)benzoato de metilo en forma de un sólido amorfo amarillo.

Ejemplo 23

30 A una mezcla de 230 mg de 4-(3-(4-(((2-((3-(etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil)benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil)amino)fenil)propil)benzoato de metilo, 2 mL de metanol, y 2 mL de THF se le añadieron 2 mL de una disolución acuosa de NaOH 1 M, seguido de agitación a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y después se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,5 mL de THF y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se suspendió en 10 mL de etanol, y después el precipitado se recogió mediante filtración para obtener 147 mg de ácido 4-{3-[4-(((2-((3-(trans-4-carboxiciclohexil)etil)sulfamoil)benzoil)amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil)amino)fenil]propil}benzoico en forma de cristales de color beige.

Ejemplo 24

40 Una mezcla de 300 mg de 4-[2-(4-(((2-((3-(clorosulfonil)benzoil)amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil)amino)fenil)etil]benzoato de metilo, 247 mg de hidrobromuro de ácido 2-metil-pirrolidin-2-carboxílico, 0,17 mL de trietilamina y 3,0 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol-cloroformo) para obtener 164 mg de 1-[[3-((4-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}fenil)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il}carbamoil)fenil]sulfonil]-2-metilprolina en forma de un sólido en polvo de color amarillo.

Ejemplo 25

50 Una mezcla de 160 mg de 1-[[3-((4-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}fenil)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il}carbamoil)fenil]sulfonil]-2-metilprolina, 1,0 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1,0 M y 1,6 mL de metanol se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 1,0 M. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener 133 mg de 1-[[3-((4-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}fenil)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il}carbamoil)fenil]sulfonil]-2-metilprolina en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 26

60 Una mezcla de 300 mg de 4-[2-(4-(((2-((3-(clorosulfonil)benzoil)amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil)amino)fenil)etil]benzoato de metilo, 181 mg de 1-acetilpiperazina, y 3,0 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con etanol y agua por este orden para obtener 305 mg de 4-{2-[4-(((2-((3-(4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil)benzoil)amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil)amino)fenil)etil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 27

Una mezcla de 300 mg de 4-[2-[4-({[2-({3-[(4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil]benzoato de metilo, 1,5 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1,0 M y 3,0 mL de etanol se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 1,0 M. A continuación, el precipitado se recogió mediante filtración y el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol-cloroformo) para obtener 116 mg de ácido 4-[2-[4-({[2-({3-[(4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil]benzoico en forma de cristales incoloro.

Ejemplo 28

Una mezcla de 250 mg de 4-[2-[4-({[2-({3-(clorosulfonil)benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil]benzoato de metilo, 83 mg de 3-(metilamino)propano-1,2-diol, y 2,5 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-cloroformo) para obtener 241 mg de 4-[2-[4-({[2-({3-(2,3-dihidroxipropil)(metil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil]benzoato de metilo en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido.

Ejemplo 29

Una mezcla de 230 mg de 4-[2-[4-({[2-({3-(2,3-dihidroxipropil)(metil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil]benzoato de metilo, 1,5 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1,0 M y 2,3 mL de etanol se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadieron agua, ácido cítrico, y diclorometano por este orden. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se solidificó con THF-hexano para obtener 180 mg de ácido 4-[2-[4-({[2-({3-(2,3-dihidroxipropil)(metil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil]benzoico en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 30

Una mezcla de 250 mg de 4-[2-[4-({[2-({3-(clorosulfonil)benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil]benzoato de metilo, 153 mg de N-metil-D-glucamina, y 2,5 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con agua para obtener 256 mg de 1-desoxi-1-[[[3-({3-[(4-[2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil)fenil]sulfonil](metil)amino]-D-glucitol en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 31

Una mezcla de 250 mg de 1-desoxi-1-[[[3-({3-[(4-[2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil)fenil]sulfonil](metil)amino]-D-glucitol, 1,5 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1,0 M y 2,5 mL de etanol se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ODS (acetónitrilo-agua). El producto se liofilizó para obtener 33 mg de sodio 1-[[[3-({3-[(4-[2-[4-(carboxiloatofenil]etil]fenil]carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil)fenil]sulfonil](metil)amino]-1-desoxi-D-glucitol como una espuma amarilla sólida.

Ejemplo 32

Una mezcla de 1,00 g de 4-[2-[4-({[2-({3-(clorosulfonil)benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil]benzoato de metilo, 0,22 mL de ciclopropilamina y 10 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-cloroformo) para obtener 850 mg de 4-[2-[4-({[2-({3-(ciclopropilosulfamoil)benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 33

Una mezcla de 600 mg de 4-[2-[4-({[2-({3-(clorosulfonil)benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil]benzoato de metilo, 394 mg de hidrocloreto de 4-aminobutirato de etilo, 0,27 mL de trietilamina, y 6,0 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-cloroformo) para obtener 442 mg de 4-[2-[4-({[2-({3-[(4-etoxi-4-oxobutil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 34

5 Una mezcla de 208 mg de 4-{2-[4-({2-({3-[ciclopropilo(5-metoxi-5-oxopentil)sulfamoil]benzoil)amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo, 1,5 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1,0 M y 2,1 mL de etanol se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después al residuo obtenido se le añadieron agua, 300 mg de ácido cítrico, diclorometano y THF por este orden, y la capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol). El producto en bruto se lavó con éter dietílico para obtener 163 mg de ácido 4-{2-[4-({2-({3-[4-carboxibutil](ciclopropil)sulfamoil]benzoil)amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoico en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 35

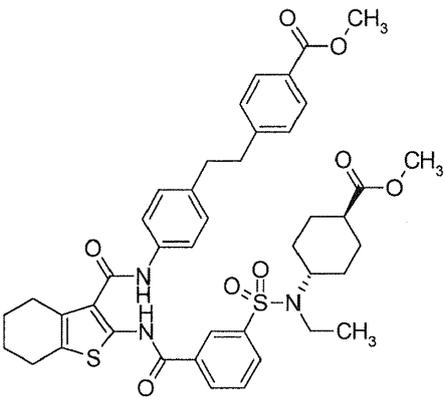
15 Una mezcla de 10,6 mg de 2-amino-N-(4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida, 10,9 mg de ácido 3-(4-acetil-piperazin-1-sulfonil)benzoico, 16,0 mg de HATU, 0,012 mL de N,N-diisopropiletilamina, y 1 mL de DMA se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se separó mediante la adición de cloroformo y agua, y después la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento (metanol-disolución acuosa de ácido fórmico al 0,1%) para obtener 5,2 mg de 2-({3-[4-acetilpiperazin-1-il]sulfonil]benzoil)amino)-N-(4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida.

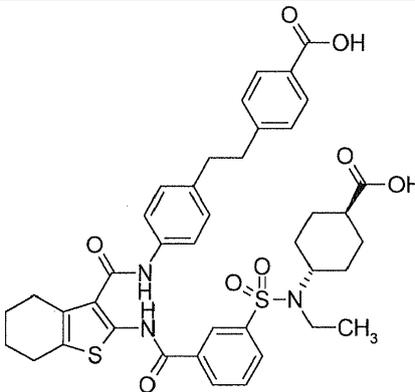
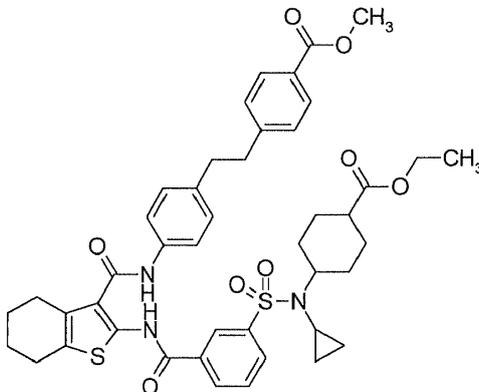
Ejemplo 36

25 A una mezcla de 9,1 mg de 2-amino-N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida, 8,1 mg de ácido 3-(morfolina-4-sulfonil)benzoico, 0,016 mL de N,N-diisopropiletilamina, y 0,5 mL de DMF se le añadió una mezcla de 11,4 mg de HATU y 0,1 mL de DMF, seguido de agitación a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se separó mediante la adición de cloroformo y agua, y después la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento (metanol-disolución acuosa de ácido fórmico al 0,1%) para obtener 8,9 mg de 2-{{3-(morfolin-4-ilosulfonil)benzoil}amino}-N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida.

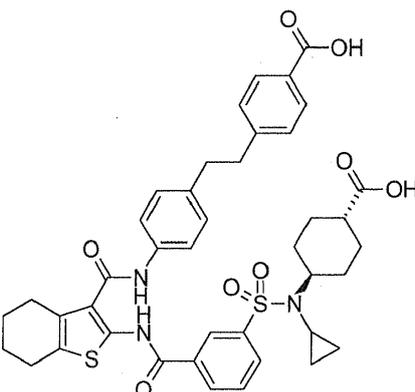
35 De la misma manera que en los métodos de los Ejemplos 1 a 36, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 37 a 153. Las estructuras, los datos fisicoquímicos y los métodos de preparación de los compuestos Ejemplo se muestran en las Tablas a continuación.

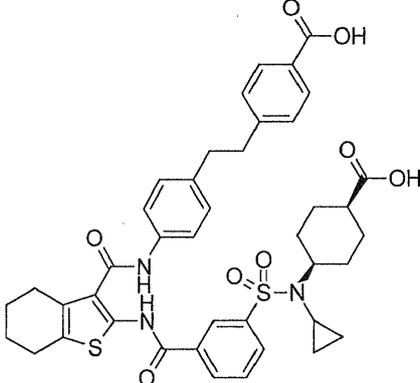
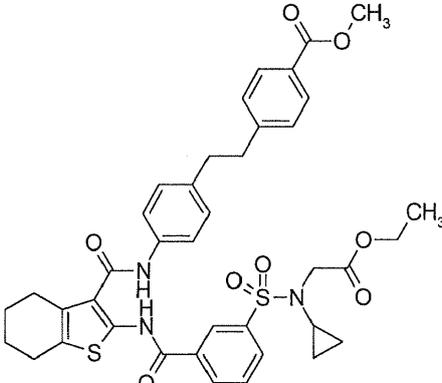
[Tabla 3]

Ej.	Estructura	Sín.
1		1

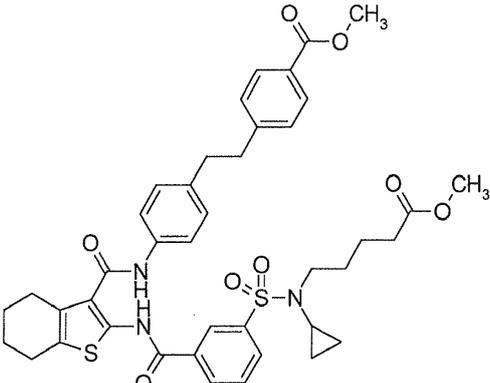
Ej.	Estructura	Sín.
2		2
3		3

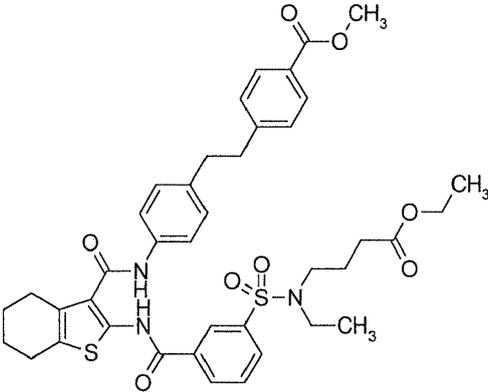
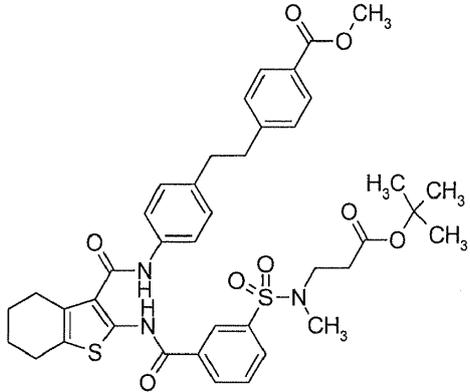
[Tabla 4]

Ej.	Estructura	Sín.
4		4

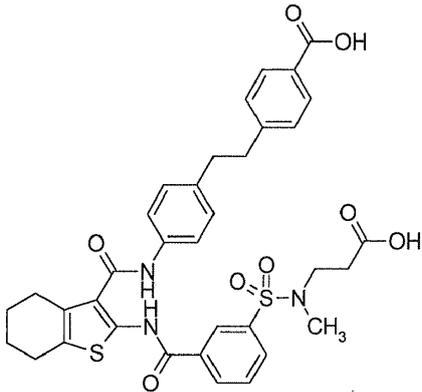
Ej.	Estructura	Sín.
5		5
6		6

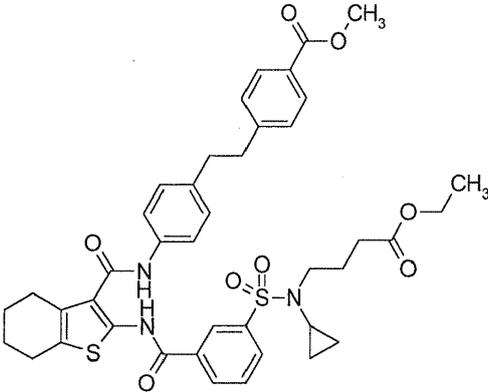
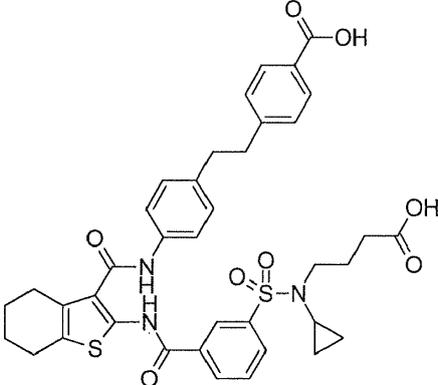
[Tabla 5]

Ej.	Estructura	Sín.
7		7

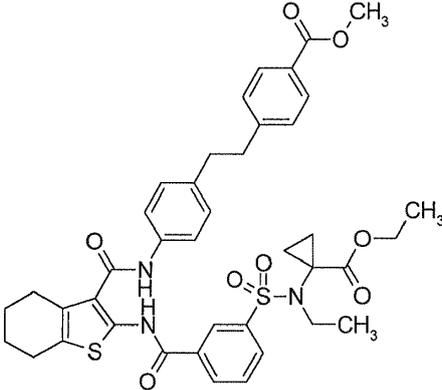
Ej.	Estructura	Sin.
8		8
9		9

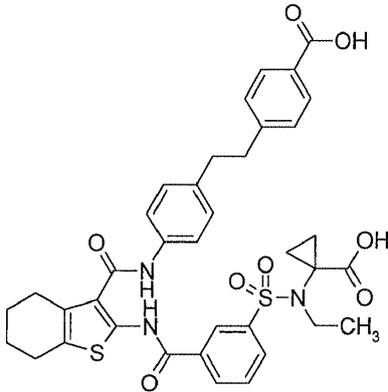
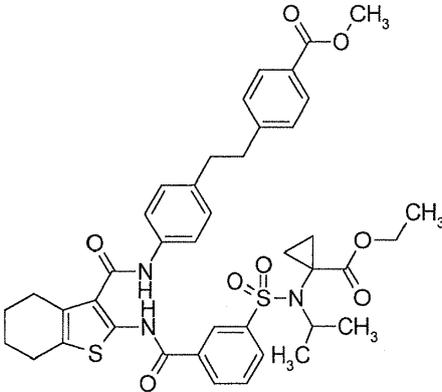
[Tabla 6]

Ej.	Estructura	Sin.
10		10

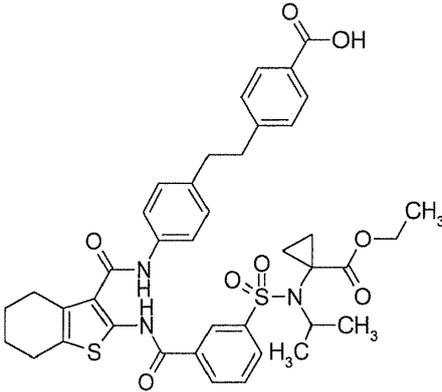
Ej.	Estructura	Sín.
11	 <p>The structure shows a central benzothiazine ring system. One nitrogen is substituted with a benzoyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(3-(4-methoxybenzyl)phenyl)phenyl group. A sulfonamide group is attached to the benzothiazine ring, with a cyclopropylmethyl group on the nitrogen and a 3-(4-methoxybenzyl)propyl group on the sulfur.</p>	11
12	 <p>The structure is similar to compound 11, but the methoxy groups are replaced by hydroxyl groups. The 4-methoxybenzyl group is replaced by a 4-hydroxybenzyl group, and the 4-methoxybenzyl group on the propyl chain is replaced by a 4-hydroxybenzyl group.</p>	12

[Tabla 7]

Ej.	Estructura	Sín.
13	 <p>The structure shows a central benzothiazine ring system. One nitrogen is substituted with a benzoyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(3-(4-methoxybenzyl)phenyl)phenyl group. A sulfonamide group is attached to the benzothiazine ring, with a cyclopropylmethyl group on the nitrogen and a 3-(4-methoxybenzyl)propyl group on the sulfur.</p>	13

Ej.	Estructura	Sín.
14		14
15		15

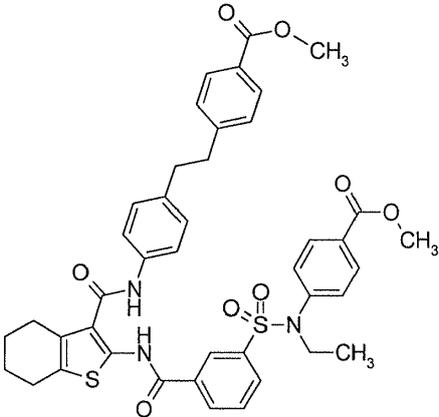
[Tabla 8]

Ej.	Estructura	Sín.
16		16

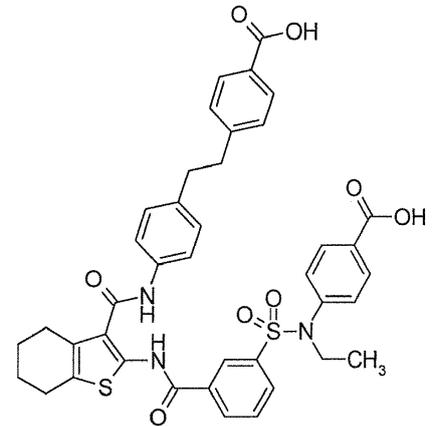
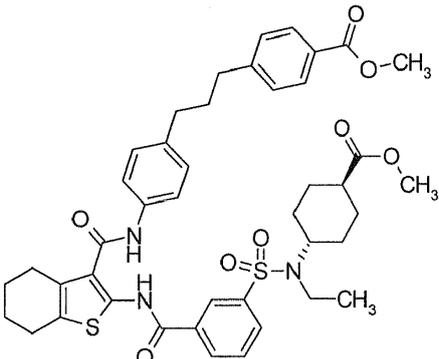
Ej.	Estructura	Sín.
17		17
18		18

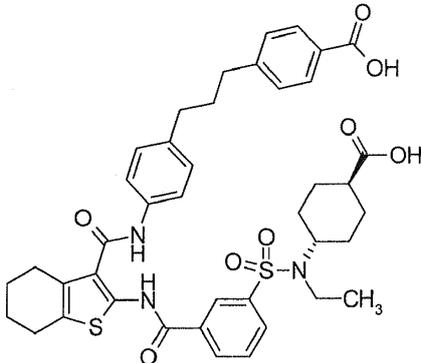
[Tabla 9]

Ej.	Estructura	Sín.
19		19

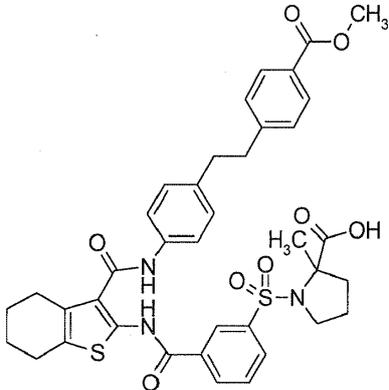
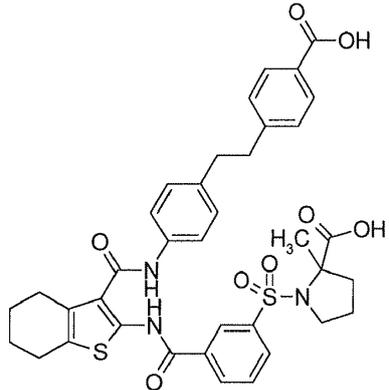
Ej.	Estructura	Sín.
20		20

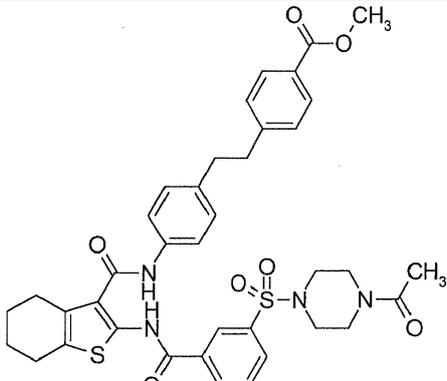
[Tabla 10]

Ej.	Estructura	Sín.
21		21
22		22

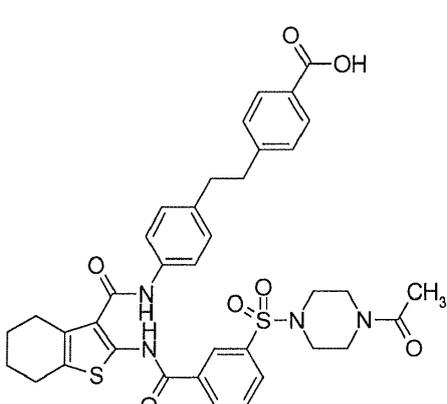
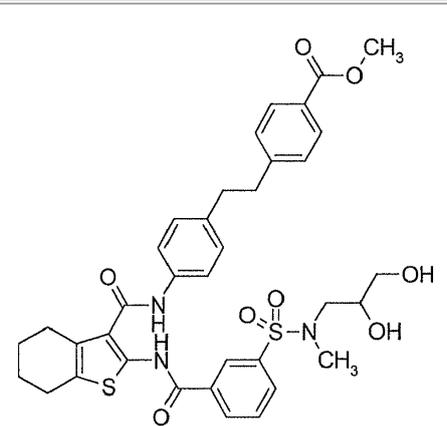
Ej.	Estructura	Sín.
23	 <p>The structure shows a central benzothiazole ring system. One nitrogen is substituted with a propyl chain leading to a para-substituted benzene ring with a carboxylic acid group. The other nitrogen is substituted with a benzamide group, which is further substituted with a propyl chain leading to another para-substituted benzene ring with a carboxylic acid group. A sulfonamide group is attached to the benzothiazole ring, consisting of a benzene ring with a sulfonamide group (-SO₂NH-) where the nitrogen is substituted with an ethyl group and a cyclohexane ring with a carboxylic acid group.</p>	23

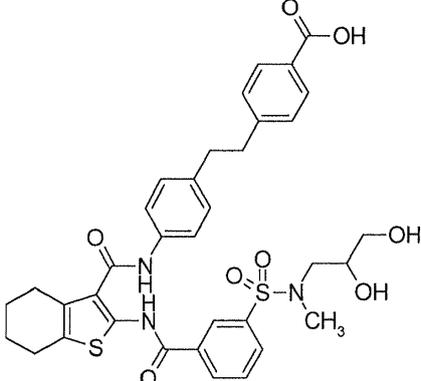
[Tabla 11]

Ej.	Estructura	Sín.
24	 <p>The structure shows a central benzothiazole ring system. One nitrogen is substituted with a propyl chain leading to a para-substituted benzene ring with a methyl ester group (-COOCH₃). The other nitrogen is substituted with a benzamide group, which is further substituted with a propyl chain leading to another para-substituted benzene ring with a methyl ester group. A sulfonamide group is attached to the benzothiazole ring, consisting of a benzene ring with a sulfonamide group (-SO₂NH-) where the nitrogen is substituted with a methyl group and a cyclopentane ring with a carboxylic acid group.</p>	24
25	 <p>The structure shows a central benzothiazole ring system. One nitrogen is substituted with a propyl chain leading to a para-substituted benzene ring with a carboxylic acid group. The other nitrogen is substituted with a benzamide group, which is further substituted with a propyl chain leading to another para-substituted benzene ring with a carboxylic acid group. A sulfonamide group is attached to the benzothiazole ring, consisting of a benzene ring with a sulfonamide group (-SO₂NH-) where the nitrogen is substituted with a methyl group and a cyclopentane ring with a carboxylic acid group.</p>	25

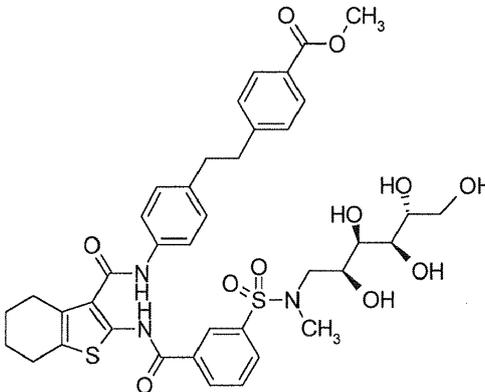
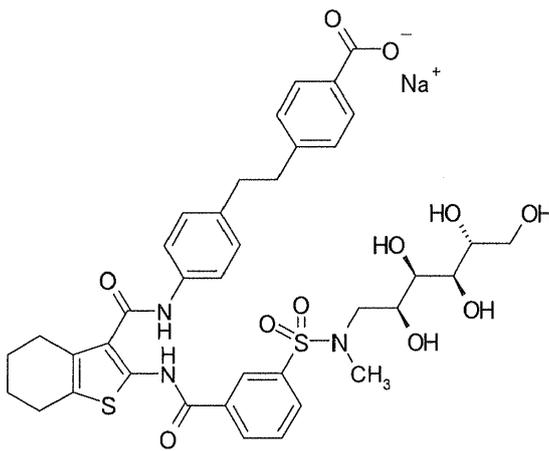
Ej.	Estructura	Sín.
26	 <p>The chemical structure of compound 26 features a central benzothiazolidine ring system. One nitrogen atom is substituted with a 4-(3-(4-methoxybenzyl)phenyl)phenyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 4-(4-(acetamido)phenyl)sulfonyl group. The benzothiazolidine ring also has a carbonyl group and a sulfur atom.</p>	26

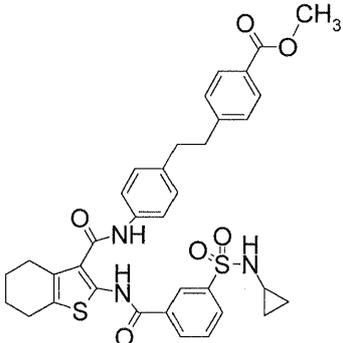
[Tabla 12]

Ej.	Estructura	Sín.
27	 <p>The chemical structure of compound 27 is similar to compound 26, but the 4-methoxy group is replaced by a carboxylic acid group (-COOH).</p>	27
28	 <p>The chemical structure of compound 28 is similar to compound 26, but the acetamido group is replaced by a 2-hydroxyethyl group.</p>	28

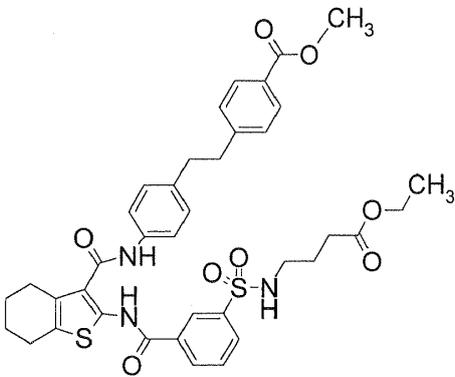
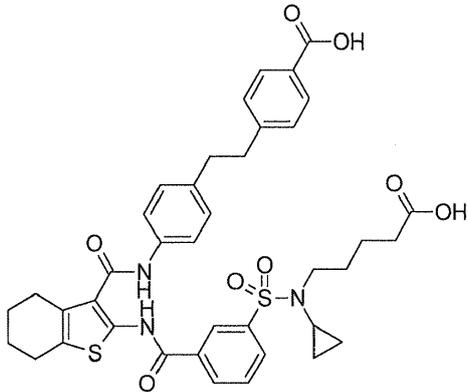
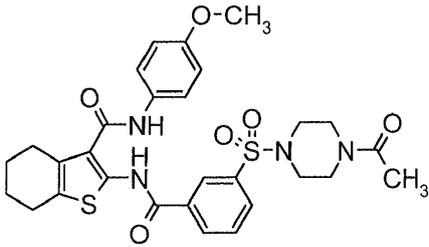
Ej.	Estructura	Sín.
29		29

[Tabla 13]

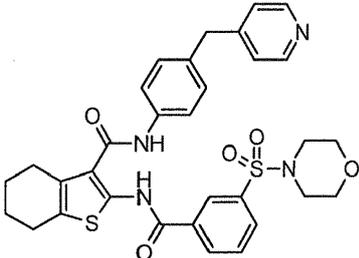
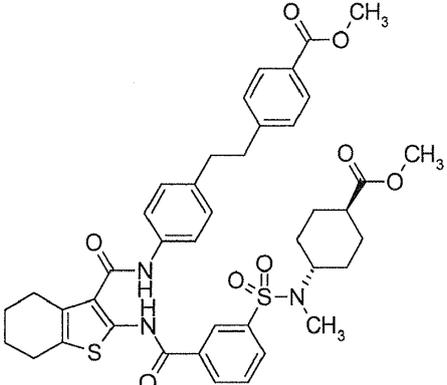
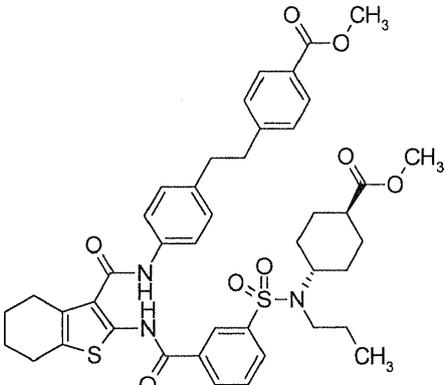
Ej.	Estructura	Sín.
30		30
31		31

Ej.	Estructura	Sín.
32		32

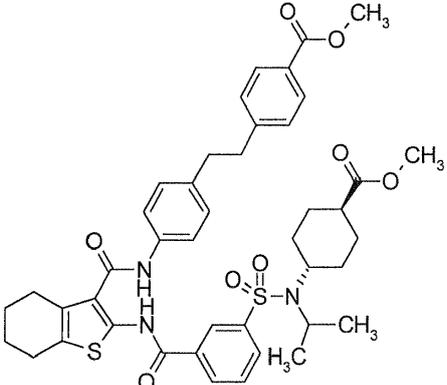
[Tabla 14]

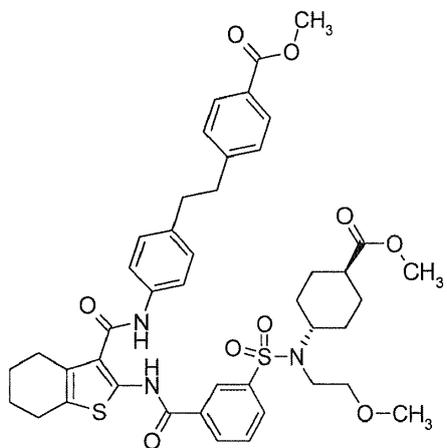
Ej.	Estructura	Sín.
33		33
34		34
35		35

[Tabla 15]

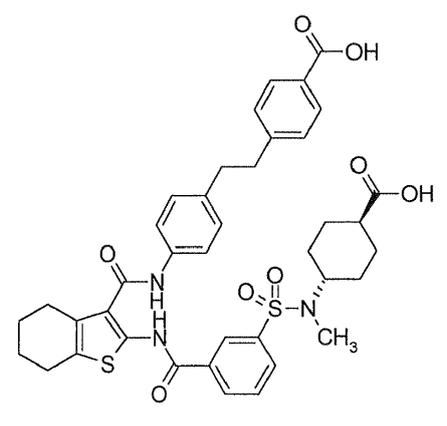
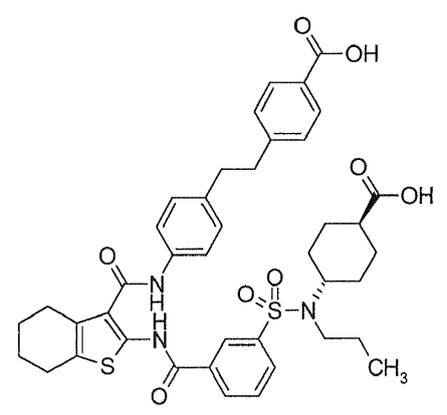
Ej.	Estructura	Sín.
36		36
37		1
38		1

[Tabla 16]

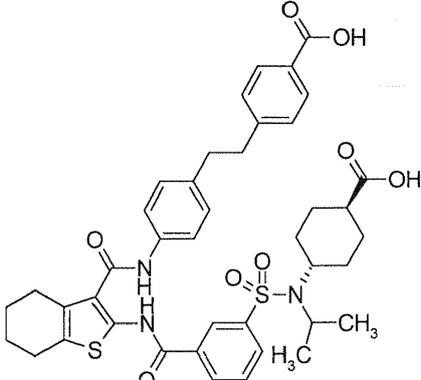
Ej.	Estructura	Sín.
39		1

Ej.	Estructura	Sín.
40	 <p>The structure shows a central benzothiazine ring system. One nitrogen is substituted with a 4-(3-(4-methoxybenzyl)phenyl)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenyl group. A sulfonamide group is attached to the benzothiazine ring, with a 2-(2-methoxyethyl)cyclohexyl group on the nitrogen and a methyl ester group on the cyclohexane ring.</p>	1

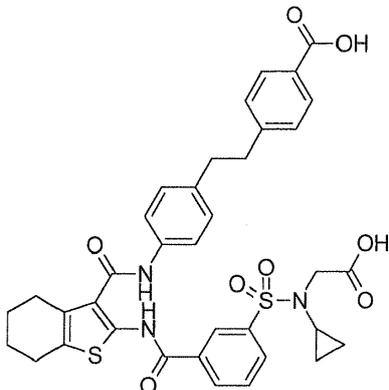
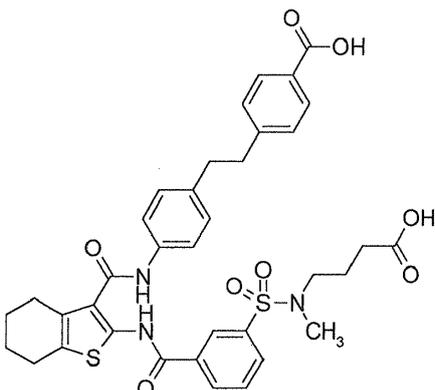
[Tabla 17]

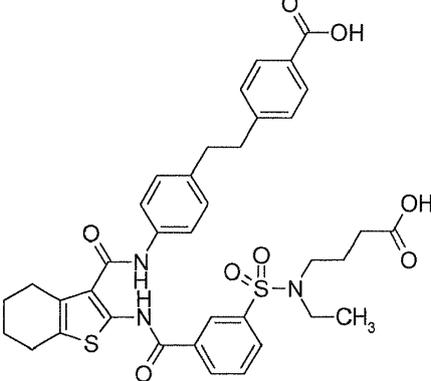
Ej.	Estructura	Sín.
41	 <p>The structure is similar to compound 40, but the methyl ester groups are replaced by carboxylic acid groups. The sulfonamide nitrogen is substituted with a methyl group, and the cyclohexane ring has a carboxylic acid group.</p>	2
42	 <p>The structure is similar to compound 41, but the sulfonamide nitrogen is substituted with a propyl group instead of a methyl group. The cyclohexane ring has a carboxylic acid group.</p>	2

ES 2 539 722 T3

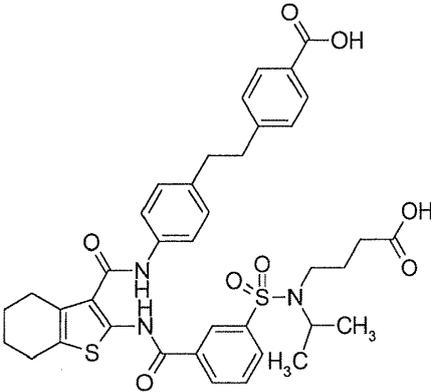
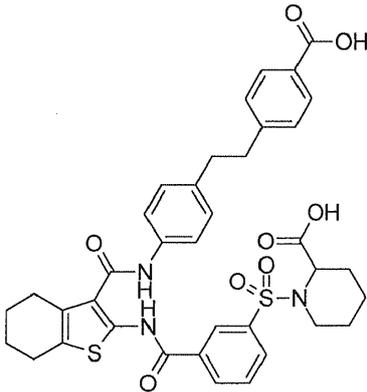
Ej.	Estructura	Sín.
43		2

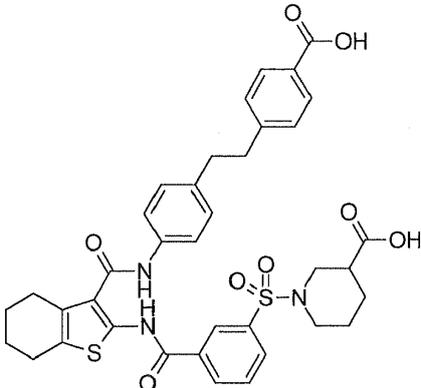
[Tabla 18]

Ej.	Estructura	Sín.
44		2
45		2

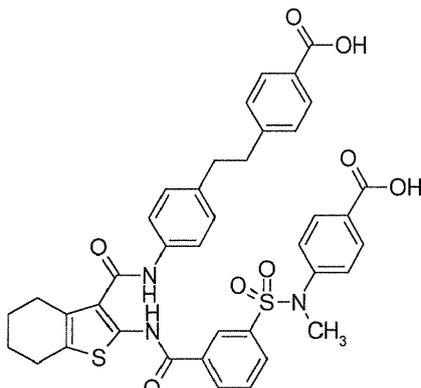
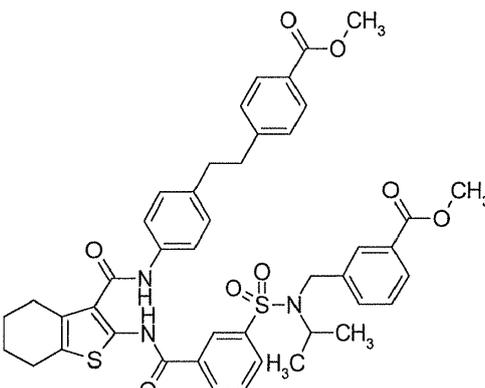
Ej.	Estructura	Sín.
46		2

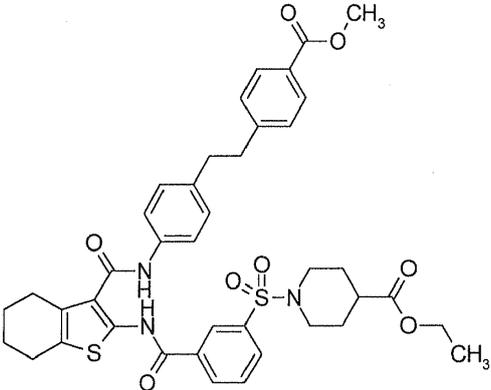
[Tabla 19]

Ej.	Estructura	Sín.
47		2
48		2

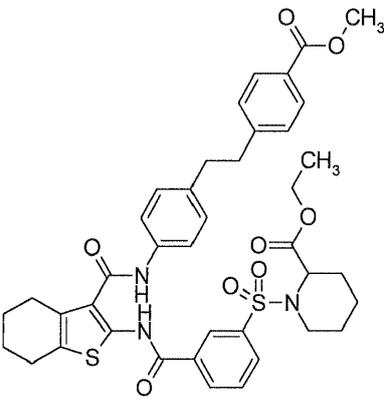
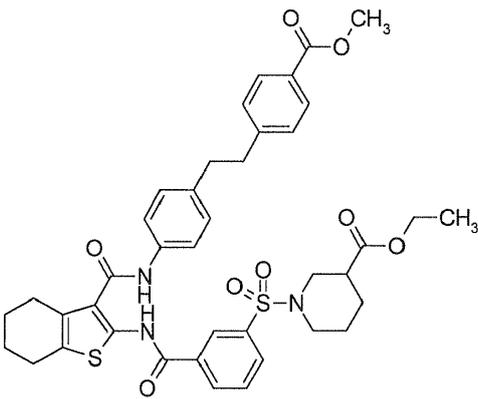
Ej.	Estructura	Sín.
49		2

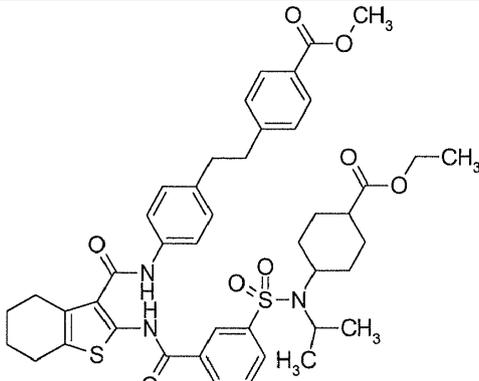
[Tabla 20]

Ej.	Estructura	Sín.
50		2
51		3

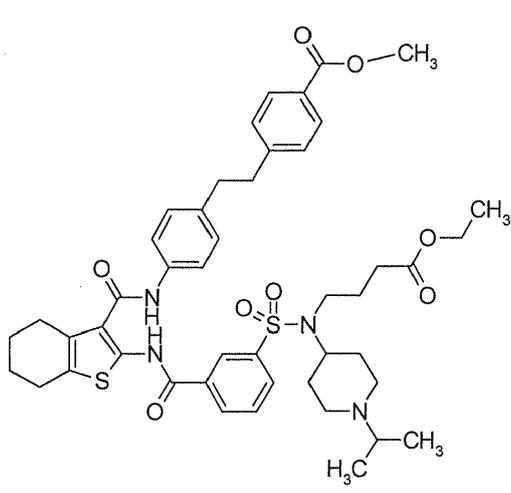
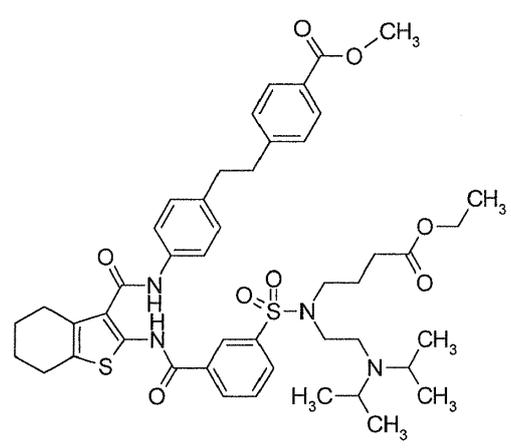
Ej.	Estructura	Sin.
52		3

[Tabla 21]

Ej.	Estructura	Sin.
53		3
54		3

Ej.	Estructura	Sin.
55		3

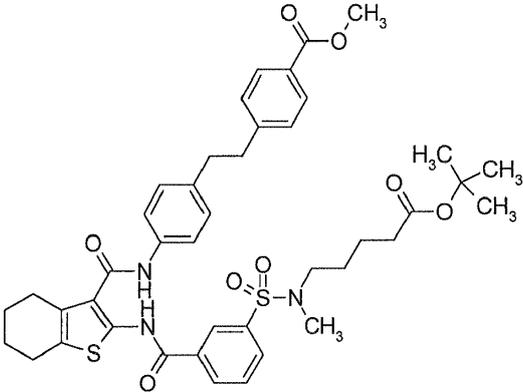
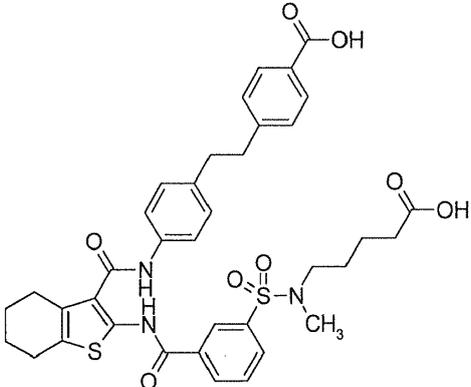
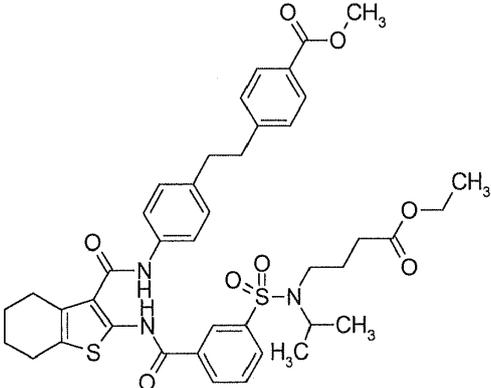
[Tabla 22]

Ej.	Estructura	Sin.
56		3
57		3

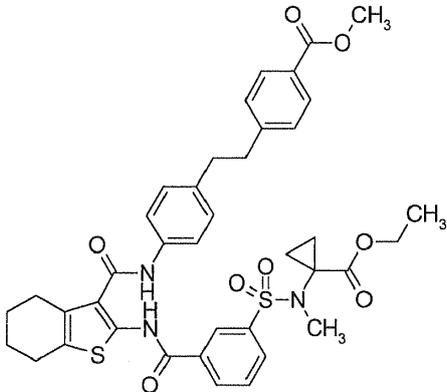
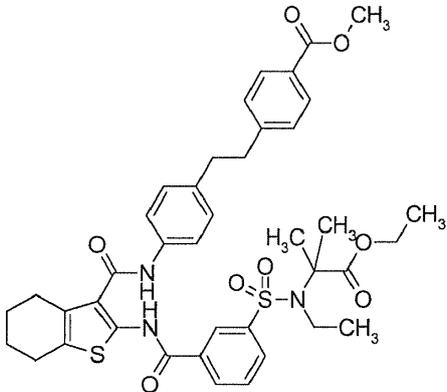
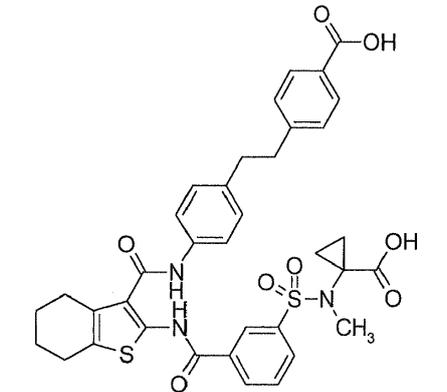
[Tabla 23]

Ej.	Estructura	Sín.
58		4
59		6
60		8

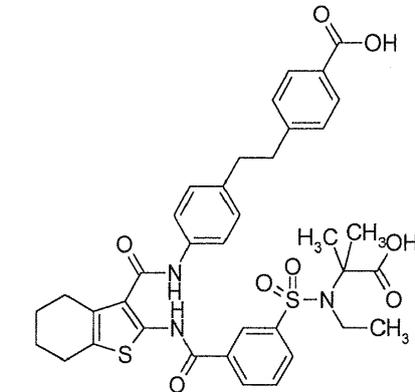
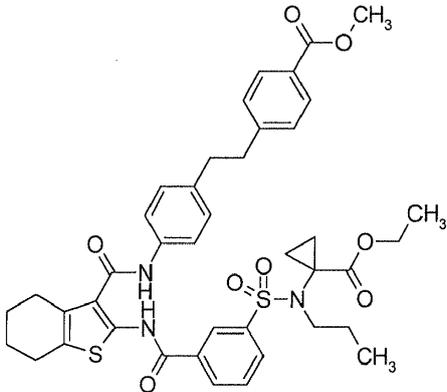
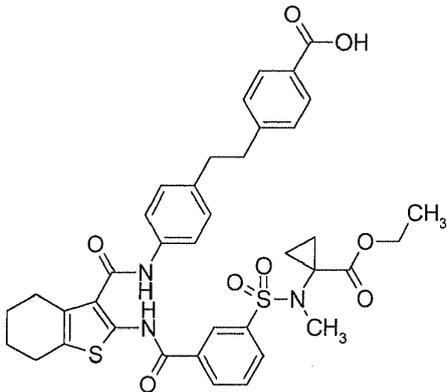
[Tabla 24]

Ej.	Estructura	Sín.
61		9
62		10
63		11

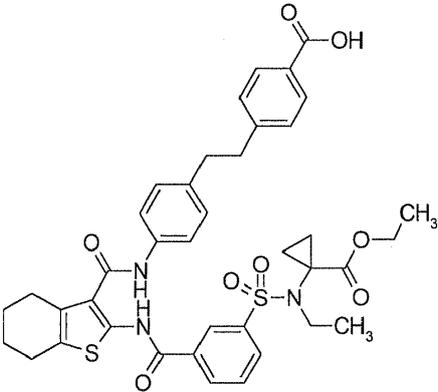
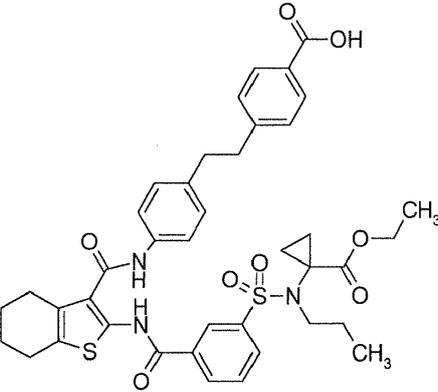
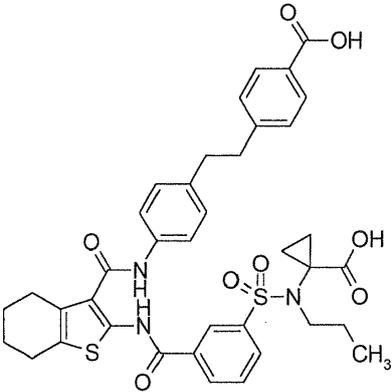
[Tabla 25]

Ej.	Estructura	Sín.
64		13
65		13
66		14

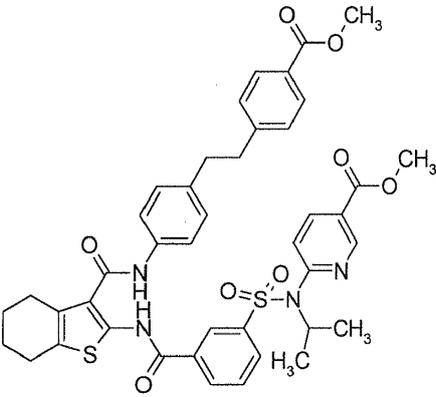
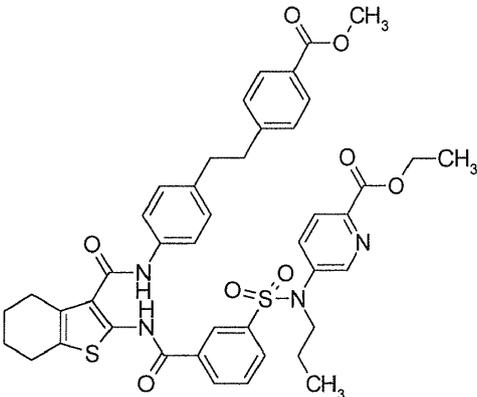
[Tabla 26]

Ej.	Estructura	Sín.
67		14
68		15
69		16

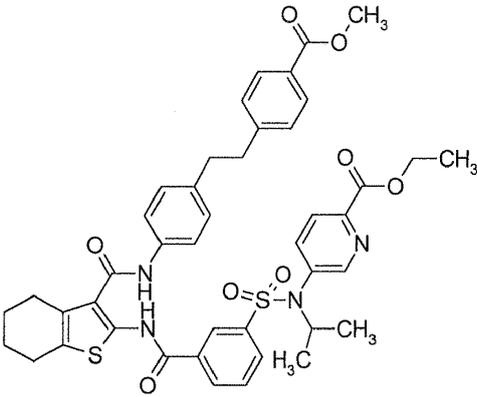
[Tabla 27]

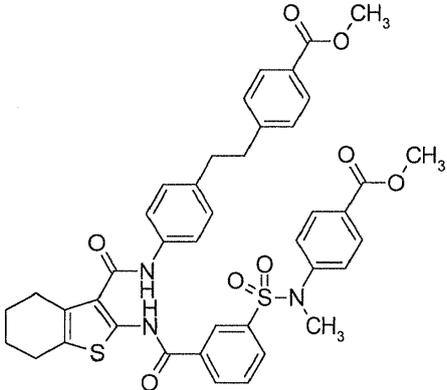
Ej.	Estructura	Sín.
70		16
71		16
72		17

[Tabla 28]

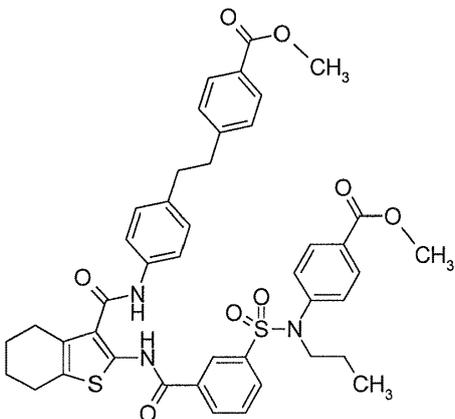
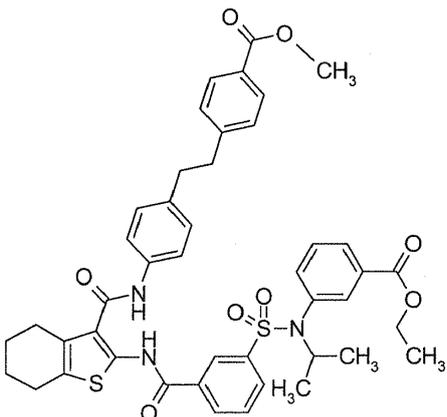
Ej.	Estructura	Sin.
73	 <p>The structure of compound 73 features a central benzothiazole ring system. It is substituted with a methyl group, a propyl chain, and a methyl ester group. The propyl chain is further substituted with a benzene ring that has a methyl ester group at the para position. The benzothiazole ring is also substituted with a sulfonamide group, which is further substituted with a methyl group and a pyridine ring. The pyridine ring has a methyl ester group at the 2-position.</p>	18
74	 <p>The structure of compound 74 is similar to compound 73, but the methyl ester group on the pyridine ring is replaced by an ethyl ester group. The rest of the structure, including the benzothiazole core, the propyl chain with a para-methyl ester, and the sulfonamide group with a methyl group, remains the same.</p>	18

[Tabla 29]

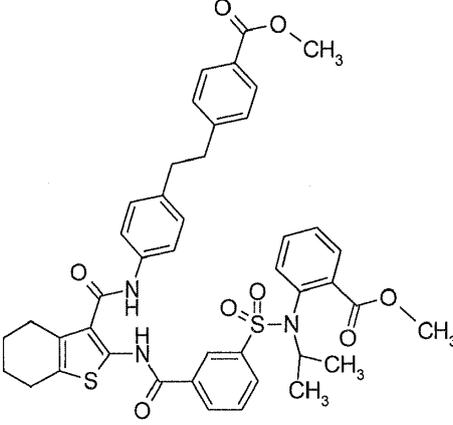
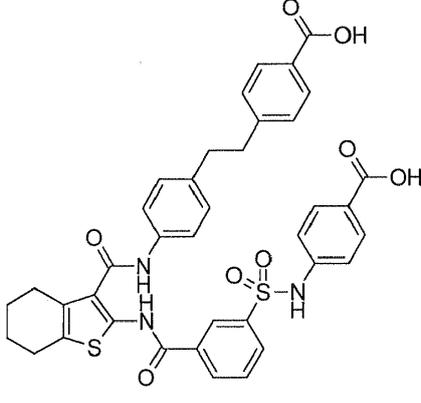
Ej.	Estructura	Sin.
75	 <p>The structure of compound 75 is identical to compound 74, featuring a benzothiazole core with a methyl group, a propyl chain, a methyl ester, a sulfonamide group, and a pyridine ring with an ethyl ester group.</p>	18

Ej.	Estructura	Sin.
76		20

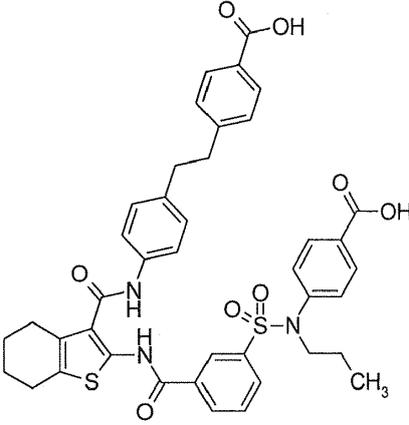
[Tabla 30]

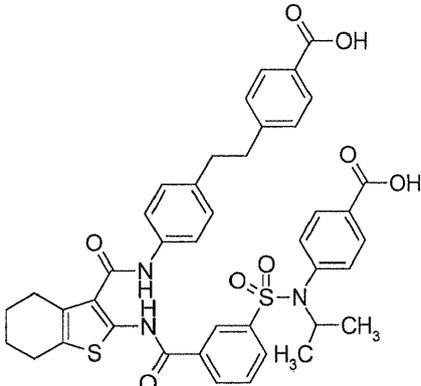
Ej.	Estructura	Sin.
77		20
78		20

[Tabla 31]

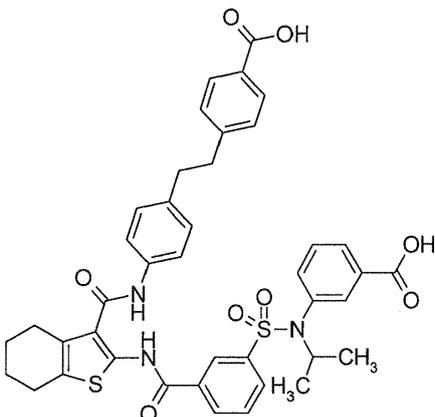
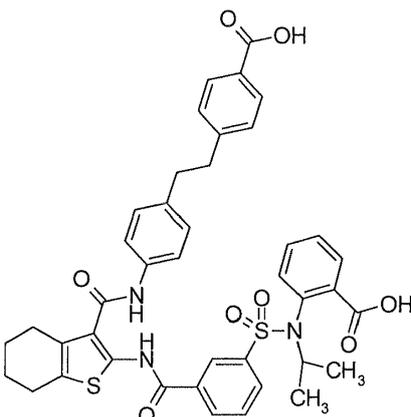
Ej.	Estructura	Sín.
79		20
80		21

[Tabla 32]

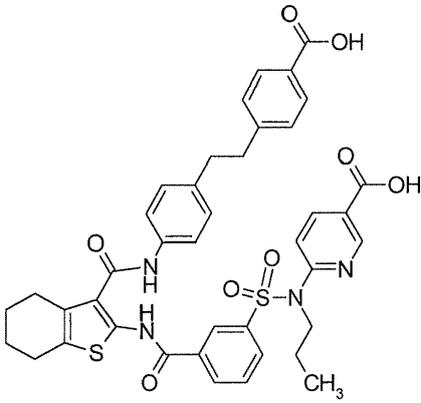
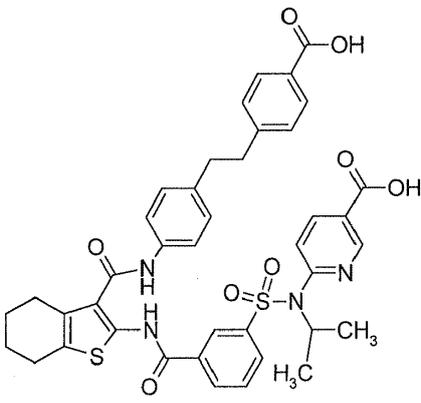
Ej.	Estructura	Sín.
81		21

Ej.	Estructura	Sín.
82	 <p>The structure shows a central benzothiazole ring system. One nitrogen atom is substituted with a propyl chain that terminates in a para-substituted benzoic acid group. The other nitrogen atom is substituted with a benzoyl group. A sulfonamide group is attached to the benzothiazole ring, consisting of a benzene ring with a methyl group and a propyl chain ending in a para-substituted benzoic acid group.</p>	21

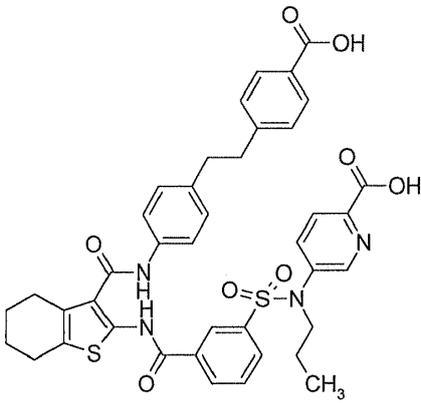
[Tabla 33]

Ej.	Estructura	Sín.
83	 <p>The structure is similar to compound 82, but the sulfonamide group is attached to the benzothiazole ring via a secondary amide linkage (-NH-). The sulfonamide group consists of a benzene ring with a methyl group and a propyl chain ending in a para-substituted benzoic acid group.</p>	21
84	 <p>The structure is similar to compound 83, but the sulfonamide group is attached to the benzothiazole ring via a tertiary amide linkage (-N-). The sulfonamide group consists of a benzene ring with a methyl group and a propyl chain ending in a meta-substituted benzoic acid group.</p>	21

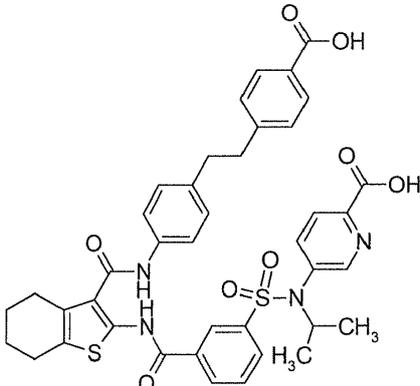
[Tabla 34]

Ej.	Estructura	Sín.
85		21
86		21

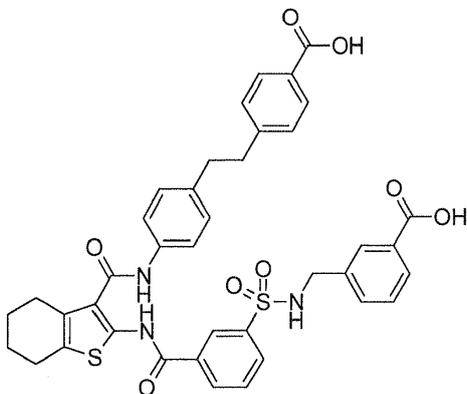
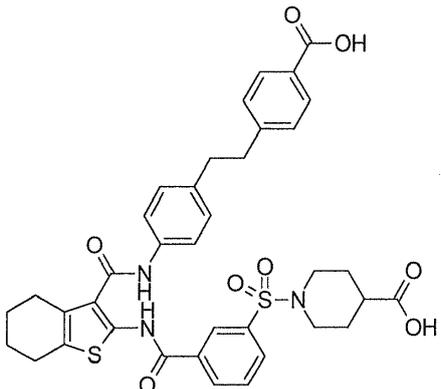
[Tabla 35]

Ej.	Estructura	Sín.
87		21

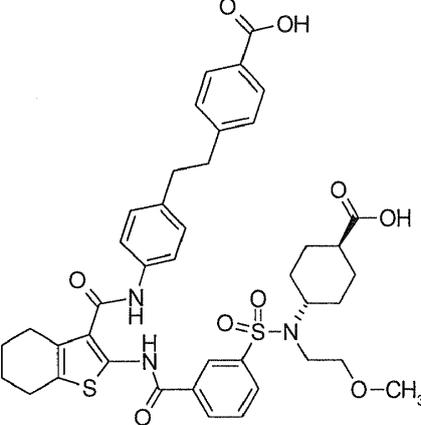
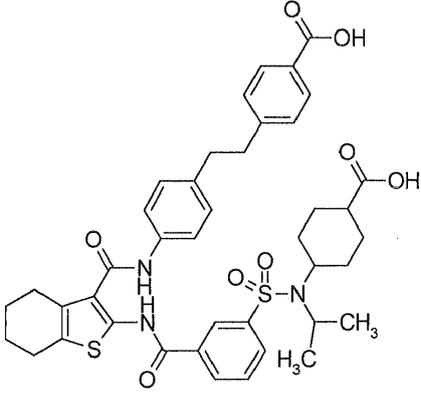
ES 2 539 722 T3

Ej.	Estructura	Sín.
88		21

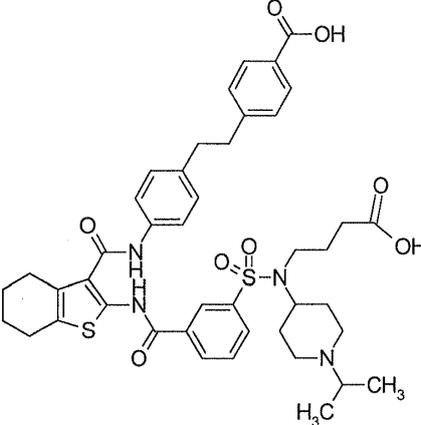
[Tabla 36]

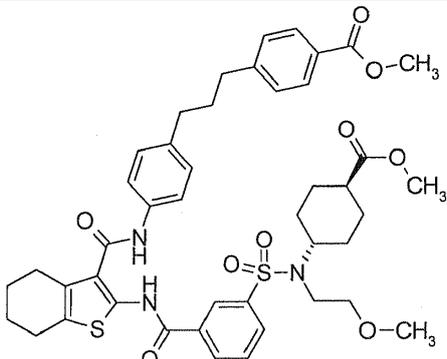
Ej.	Estructura	Sín.
89		21
90		21

[Tabla 37]

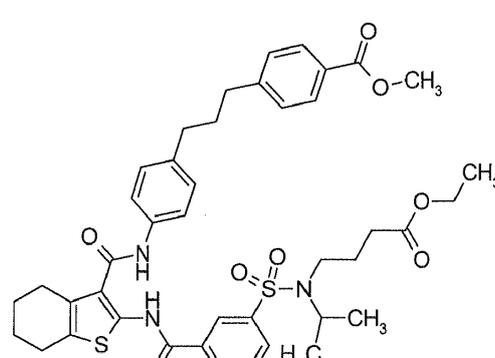
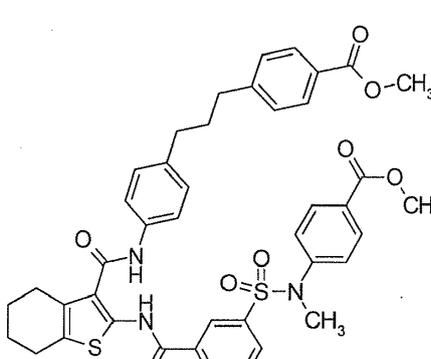
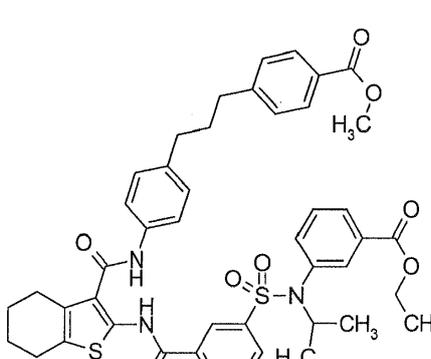
Ej.	Estructura	Sín.
91		21
92		21

[Tabla 38]

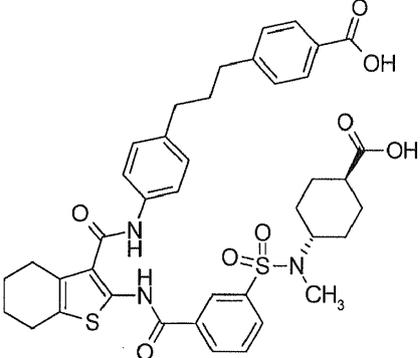
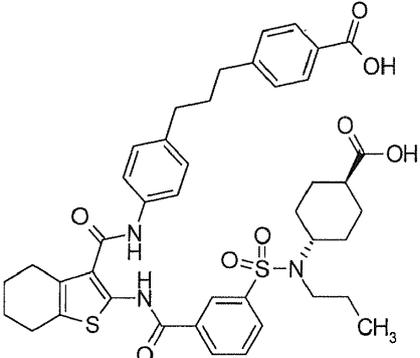
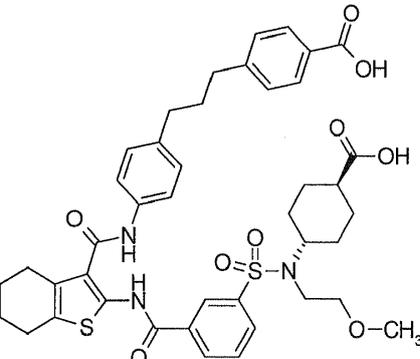
Ej.	Estructura	Sín.
93		21

Ej.	Estructura	Sín.
97		22

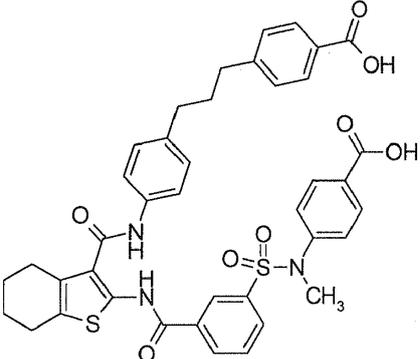
[Tabla 40]

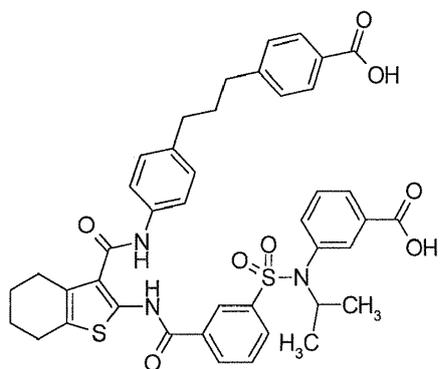
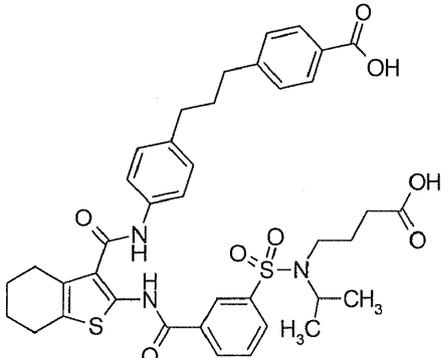
Ej.	Estructura	Sín.
98		22
99		22
100		22

[Tabla 41]

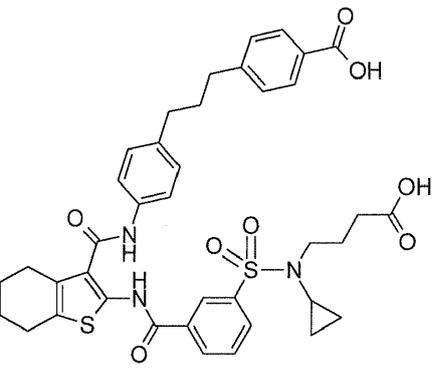
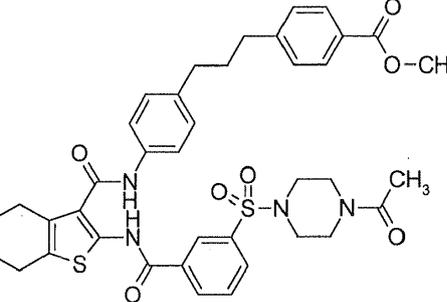
Ej.	Estructura	Sín.
101		23
102		23
103		23

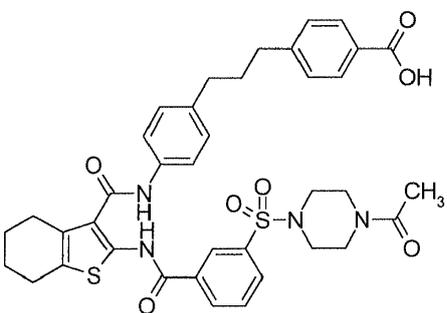
[Tabla 42]

Ej.	Estructura	Sín.
104		23

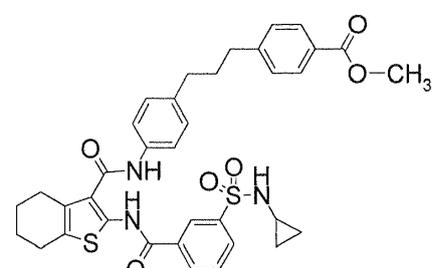
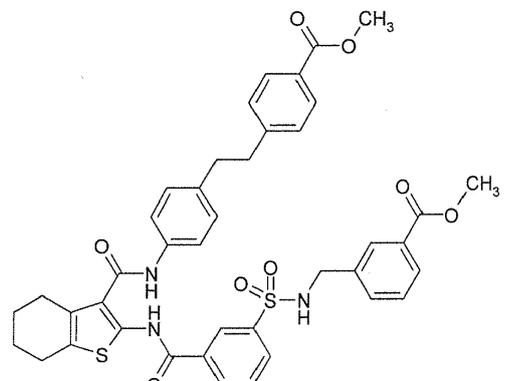
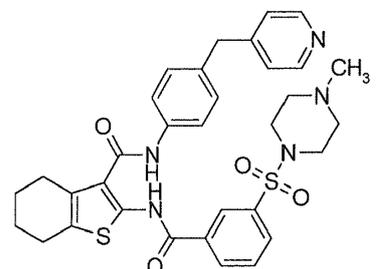
Ej.	Estructura	Sín.
105		23
106		23

[Tabla 43]

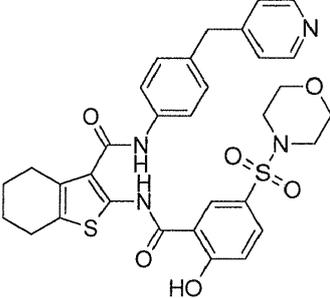
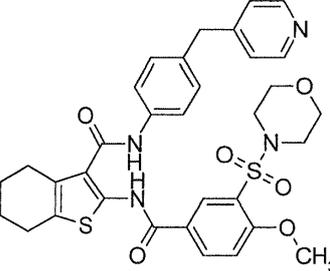
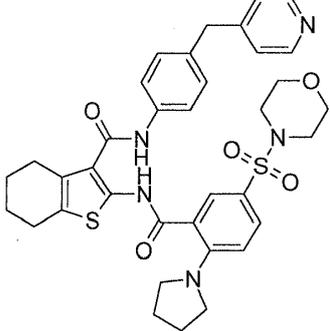
Ej.	Estructura	Sín.
107		23
108		26

Ej.	Estructura	Sín.
109		27

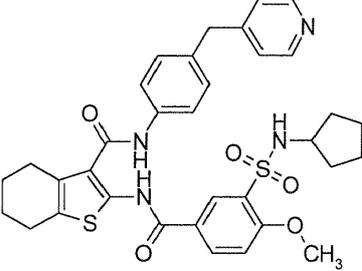
[Tabla 44]

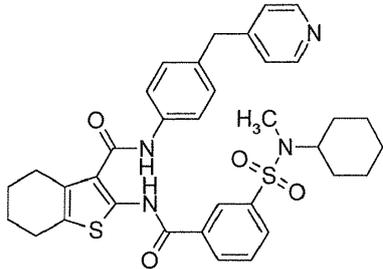
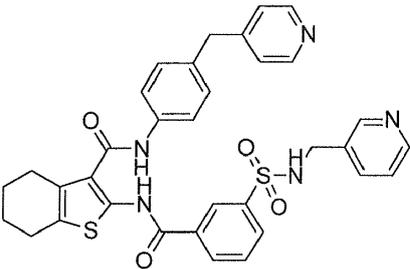
Ej.	Estructura	Sín.
110		32
111		33
112		36

[Tabla 45]

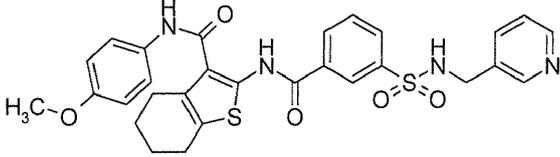
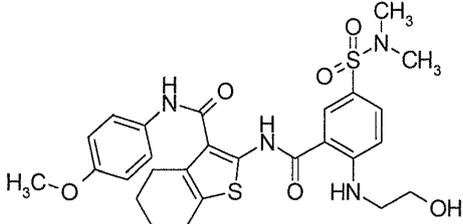
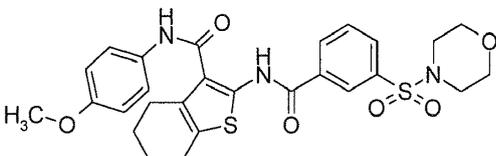
Ej.	Estructura	Sín.
113		36
114		36
115		36

[Tabla 46]

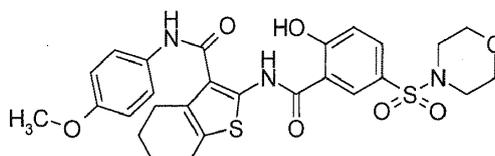
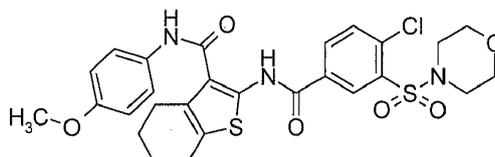
Ej.	Estructura	Sín.
116		36

Ej.	Estructura	Sín.
117		36
118		36
119		35

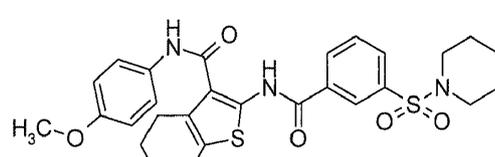
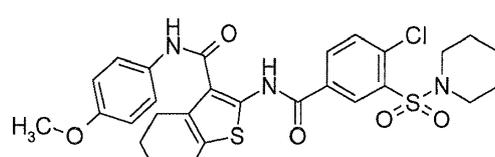
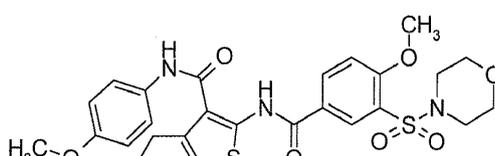
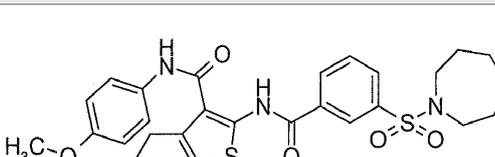
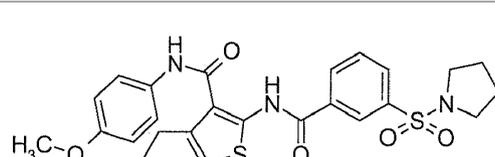
[Tabla 47]

Ej.	Estructura	Sín.
120		35
121		35
122		35

ES 2 539 722 T3

Ej.	Estructura	Sín.
123		35
124		35

[Tabla 48]

Ej.	Estructura	Sín.
125		35
126		35
127		35
128		35
129		35

ES 2 539 722 T3

[Tabla 49]

Ej.	Estructura	Sín.
130		35
131		35
132		35
133		35
134		35

[Tabla 50]

Ej.	Estructura	Sín.
135		35
136		35

ES 2 539 722 T3

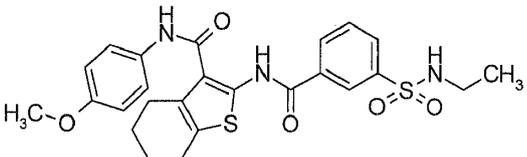
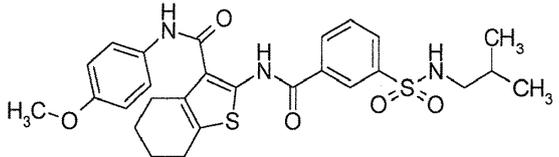
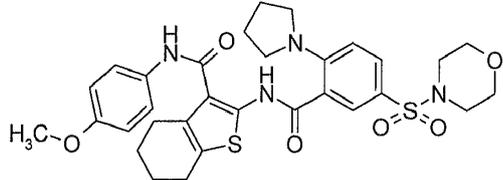
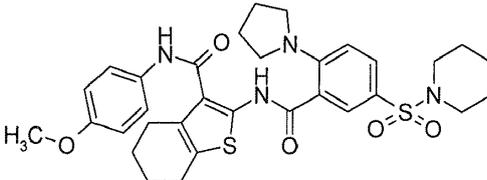
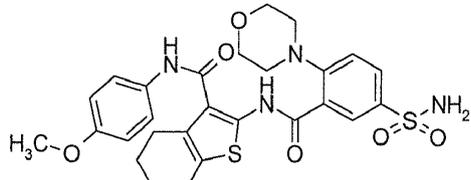
Ej.	Estructura	Sín.
137		35
138		35
139		35

[Tabla 51]

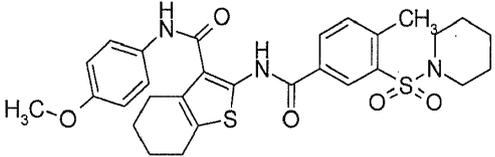
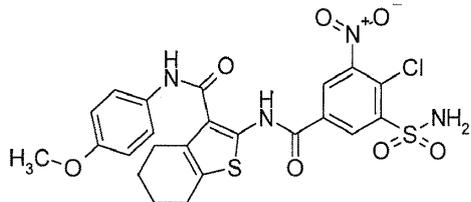
Ej.	Estructura	Sín.
140		35
141		35
142		35
143		35
144		35

ES 2 539 722 T3

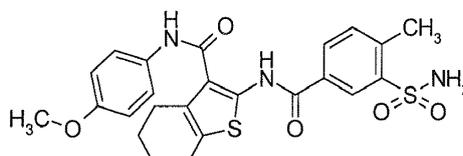
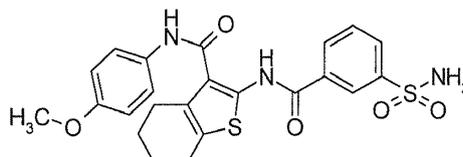
[Tabla 52]

Ej.	Estructura	Sín.
145		35
146		35
147		35
148		35
149		35

[Tabla 53]

Ej.	Estructura	Sín.
150		35
151		35

ES 2 539 722 T3

Ej.	Estructura	Sín.
152		35
153		35

[Tabla 54]

Ej.	Datos
1	ESI +: 786
2	ESI +: 758
	RMN: 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,26-1,40 (2H, m), 1,41-1,55 (4H, m), 1,69-1,9 2 (6H, m), 2,5-2,14 (1H, m), 2,64-2,78 (4H, m), 2,84-3,01 (4H, m), 3,20 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,52-3,64 (1H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,07 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7, Hz), 8,27 (1H, s), 9,67 (1H, s), 11,67 (1H, s), 12,06-12,75 (2H, m).
	p.f. : 262.8°C.
3	APCI/ESI: 810
4	ESI +: 770
	RMN: 0,70-0,89 (4H, m), 1,27-1,40 (2H, m), 1,44-1,53 (2H, m), 1,56-1,70 (2 H, m), 1,70-1,93 (6H, m), 1,98-2,13 (2H, m), 2,66-2,78 (4H, m), 2,85-3,00 (4H, m), 3,65-3,74 (1H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,78-7,87 (3H, m), 8,09 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,27 (1H, s), 9,64 (1H, s), 11,72 (1H, s), 12,16-12,66 (2H, m).
5	ESI +: 770
	RMN: 0,65-0,73 (2H, m), 0,76-0,82 (2H, m), 1,27-1,37 (2H, m), 1,37-1,50 (2 H, m), 1,62-1,86 (6H, m), 1,93-2,07 (3H, m), 2,41-2,47 (1H, m), 2,65-2,79 (4H, m), 2,85-3,00 (4H, m), 3,67-3,78 (1H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,78-7,87 (3H, m), 8,07 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, s), 9,63 (1H, s), 11,73 (1H, s), 12,36-12,57 (2H, m).
	p.f.: 186.8°C.
6	FAB +: 744
7	FAB: 770
8	ESI +: 760
9	ESI +: 760

[Tabla 55]

Ej.	Datos
10	APCI/ESI: 688
	NMR: 1,70-1,86 (4H, m), 2,43-2,48 (2H, m), 2,64-2,78 (7H, m), 2,84-2,99 (4 H, m), 3,21 (2H, t, J = 7,2 Hz) , 7,17 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,78-7,87 (3H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,23 (1H, s), 9,68 (1H, s), 11,65 (1 H, s), 12,35-12,69 (2H, m).
	p.f.: 230,3°C.
11	ESI +: 772

ES 2 539 722 T3

Ej.	Datos
12	ESI +: 730
	RMN: 0,64-0,79 (4H, m), 1,67-1,87 (6H, m), 2,5-2,13 (1H, m), 2,21 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,65-2,78 (4H, m), 2,84-3,00 (4H, m), 3,16 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,77-7,87 (3H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,26 (1H, s), 9,65 (1 H, s), 11,71 (1H, s), 12,27-12,55 (2H, m).
	p.f.: 250,8°C.
13	ESI +: 758
14	APCI/ESI +: 716
	RMN: 1,12 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,23-1,45 (4H, m), 1,70-1,88 (4H, m), 2,64-2,81 (4H, m), 2,84-3,01 (4H, m), 3,32-3,44 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,24 (1H, s), 9,60 (1H, s), 11,75 (1H, s), 12,50-12,79 (2H, m).
	p.f.: 254,7°C.
15	ESI +: 772
16	ESI +: 758

[Tabla 56]

Ej.	Datos
17	APCI/ESI: 728
	RMN: 1.10 a 1.29 (6H, m), 1,37-1,64 (4H, m), 1,67-1,88 (4H, m), 2,66-2,81 (4 H, m), 2,83-3,00 (4H, m), 3,88-4,00 (1H, m), 7,18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7,35 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7,72-7,78 (1H, m), 7,85 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8,29 (1H, s), 8,59 (1H, s), 11,76 (1H, s), 12,43-12,87 (2H, m).
	p.f.: 261.4°C.
18	APCI/ESI +: 795
19	ESI +: 794
20	ESI +: 780
21	ESI +: 752
	RMN: 0,95 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1,69-1,86 (4H, m), 2,64-2,78 (4H, m), 2,83-2,9 9 (4H, m), 3,65 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8.6H z), 7,34 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,68-7,77 (2H, m), 7,85 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 a 8.18 (2H, m), 9,70 (1H, s ancho), 1 1,66 (1H, s ancho), 12,93 (2H, s ancho).
	p.f.: 159,4°C.
22	ESI +: 800
23	ESI +: 772
	RMN: 1,12 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,25-1,54 (6H, m), 1,71-1,95 (8H, m), 2,4-2,14 (1H, m), 2,55-2,62 (2H, m), 2,63-2,77 (6H, m), 3,19 (2H, c, J = 7.0 Hz), 3,51-3,63 (1H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 7,8, 7,9 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, s), 9,69 (1H, s), 11,67 (1H, s), 12,20-12,60 (2H, m).
	p.f. : 178.5°C.
24	ESI +: 730
25	ESI +: 716

[Tabla 57]

Ej.	Datos
26	ESI +: 729

ES 2 539 722 T3

Ej.	Datos
27	ESI +: 715
	NMR: 1,69-1,85 (4H, m), 1,89 (3H, s), 2,64-2,77 (4H, m), 2,79-3,02 (8H, m), 3,40-3,55 (4H, m), 7,19 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7,79-7,89 (3H, m), 7,95 (1H, s, J = 7,9 Hz), 8,12-8.21 (2H, m), 9,73 (1H, s), 11,64 (1H, s), 12,78 (1H, s).
	p.f.: 241,4°C.
28	ESI +: 706
29	ESI +: 692
30	ESI +: 796
31	ESI +: 782
32	ESI +: 658
33	ESI +: 732
34	ESI +: 744
	0,64-0,77 (4H, m), 1,39-1,58 (4H, m), 1,69-1,87 (4H, m), 02.02 a 02.09 (1H, m), 2,20 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,65-2,78 (4H, m), 2,84-2,99 (4H, m), 3,14 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7,78-7,87 (3H, m), 8.1 a 8.6 (1H, m), 8.13 hasta 8.18 (1H, m), 8.24 a 8.27 (1H, m), 9.65 (1H, s), 11,71 (1H, s), 11,90-12,90 (2H, m)
	p.f.: 220.1°C.
35	ESI +; 597
36	ESI +; 617
37	ESI +: 772
38	ESI +: 800
39	ESI +: 800
40	ESI +: 816
41	FAB: 742
42	ESI +: 772

[Tabla 58]

Ej.	Datos
43	ESI +: 772
44	ESI +: 702
45	APCI/ESI: 702
46	APCI/ESI +: 718
47	ESI +: 732
48	ESI +: 716
49	ESI +: 716
50	FAB: 736
51	ESI +: 808
52	ESI +: 758
53	ESI +: 758
54	ESI +: 758
55	
56	ESI +: 857

ES 2 539 722 T3

Ej.	Datos
57	ESI +: 859
58	ESI +: 780
59	ESI +: 786
60	
61	ESI +: 788
62	APCI/ESI +: 718
63	ESI +: 774
64	ESI +: 744
65	ESI +: 760
66	APCI/ESI: 700
67	APCI/ESI +: 718
68	ESI +: 772

[Tabla 59]

Ej.	Datos
69	ESI +: 730
70	ESI +: 744
71	ESI +: 758
72	APCI/ESI: 728
73	APCI/ESI +: 795
74	APCI/ESI +: 809
75	APCI/ESI +: 809
76	ESI +: 766
77	FAB +: 794
78	ESI +: 808
79	ESI +: 794
80	ESI +: 724
81	ESI +: 766
82	ESI +: 766
83	ESI +: 766
84	ESI +: 766
85	ESI +: 767
86	ESI +: 767
87	ESI +: 767
88	ESI +: 767
89	ESI +: 738
90	ESI: 714
91	ESI +: 788
92	ESI +: 772
93	ESI +: 815

ES 2 539 722 T3

Ej.	Datos
94	ESI +: 817

[Tabla 60]

Ej.	Datos
95	ESI +: 786
96	ESI +: 814
97	ESI +: 830
98	ESI +: 188
99	ESI +: 780
100	ESI +: 822
101	ESI +: 758
102	FAB +: 786
	RMN: 0,78-0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26-1,60 (8H, m), 1,70-1,94 (8H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,55-2,63 (2H, m), 2,64-2,78 (6H, m), 3,4-3,11 (2H, m), 3,49-3,59 (1H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 7,9, 8,0 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,25 (1H, s), 9,68 (1H, s), 11,68 (1H, s), 12,10-12,80 (2H, m).
	p.f.: 191,4°C.
103	ESI +: 802
104	ESI +: 752
105	ESI +: 780
106	ESI +: 746
107	FAB: 742
108	ESI +: 743
109	ESI +: 729
110	ESI +: 672
111	ESI +: 766
112	ESI +: 630
113	ESI +: 633
114	ESI +: 647

[Tabla 61]

Ej.	Datos
115	ESI +: 686
116	ESI +: 645
117	ESI +: 643
118	ESI +: 638
119	ESI +: 617
120	ESI +: 577
121	ESI +: 573
122	ESI +: 556
123	ESI +: 572
124	ESI +: 590

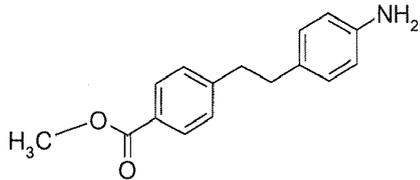
ES 2 539 722 T3

Ej.	Datos
125	ESI +: 554
126	ESI +: 588
127	ESI +: 586
128	ESI +: 568
129	ESI +: 540
130	ESI +: 574
131	ESI +: 570
132	ESI +: 631
133	ESI +: 574
134	ESI +: 568
135	ESI +: 570
136	ESI +: 574
137	ESI +: 598
138	ESI +: 574
139	ESI +: 602
140	ESI +: 634

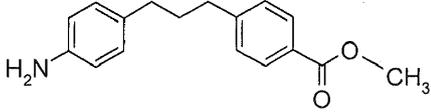
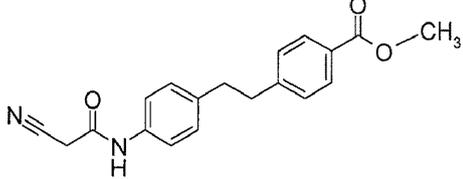
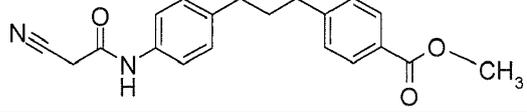
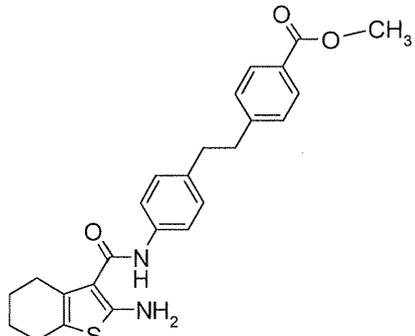
[Tabla 62]

Ej.	Datos
141	ESI +: 582
142	ESI +: 584
143	ESI +: 616
144	ESI +: 542
145	ESI +: 514
146	ESI +: 542
147	ESI +: 625
148	ESI +: 623
149	ESI +: 571
150	ESI +: 568
151	ESI +: 565
152	ESI +: 500
153	ESI +: 486

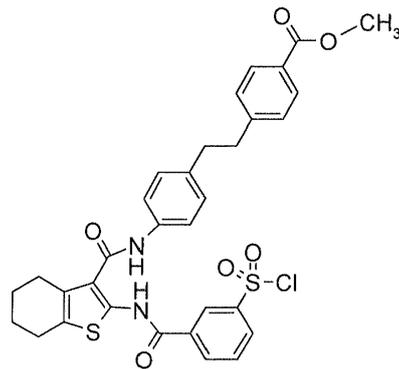
[Tabla 63]

Pr	Estructura	Datos
1		EI: 255

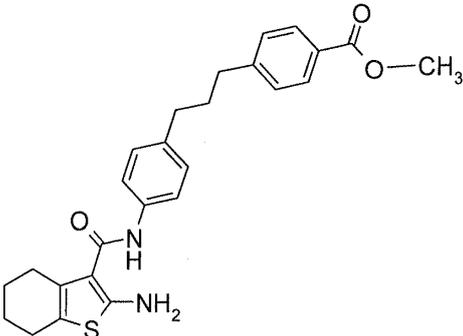
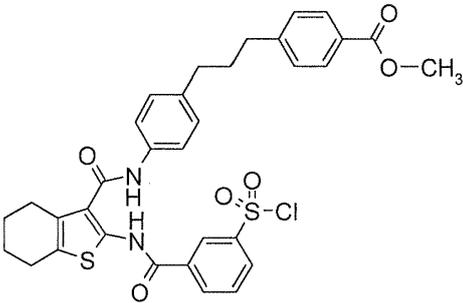
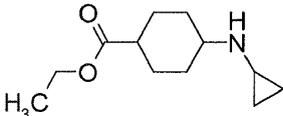
ES 2 539 722 T3

Pr	Estructura	Datos
2		ESI +: 270
3		ESI +: 323
4		ESI +: 337
5		ESI +: 435

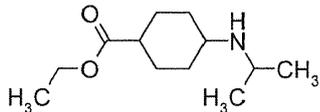
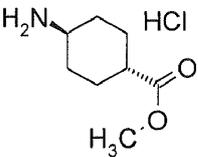
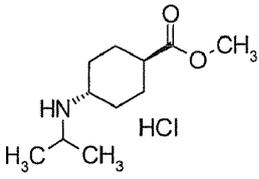
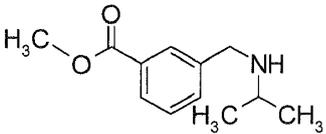
[Tabla 64]

Pr	Estructura	Datos
6		FAB: 635637

ES 2 539 722 T3

Pr	Estructura	Datos
7		ESI +: 449
8		ESI: 649
9		ESI +: 212

[Tabla 65]

Pr	Estructura	Datos
9-1		ESI +: 214
10		FAB +: 158
11		ESI +: 200
12		ESI +: 208

ES 2 539 722 T3

Pr	Estructura	Datos
13		EI: 319, 321
14		FAB: 440
15		ESI +: 370

[Tabla 66]

Pr	Estructura	Datos
15-1		ESI +: 356
15-2		ESI +: 384
16		ESI +: 400
17		ESI +: 384

ES 2 539 722 T3

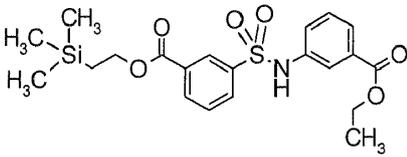
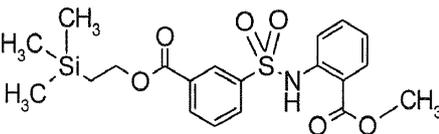
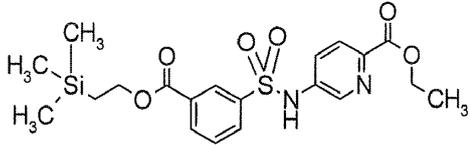
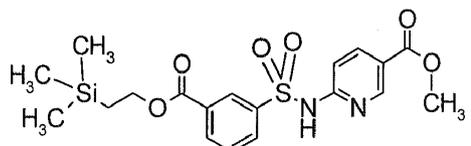
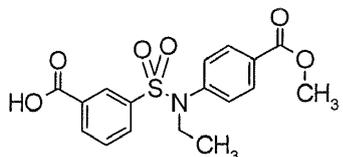
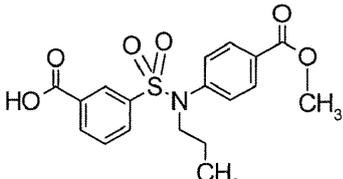
Pr	Estructura	Datos
18		ESI +: 356
18-1		ESI +: 358

[Tabla 67]

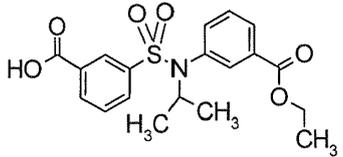
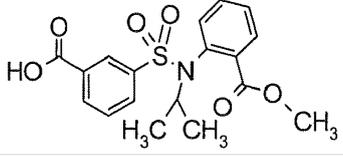
Pr	Estructura	Datos
19		ESI +: 356
19-1		ESI +: 328
19-2		ESI +: 342
19-3		ESI +: 356
20		ESI +: 336
21		ESI +: 350
22		ESI +: 458 [M + Na] ⁺

ES 2 539 722 T3

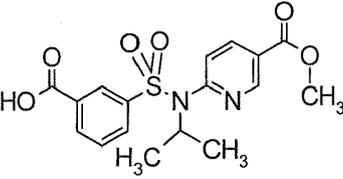
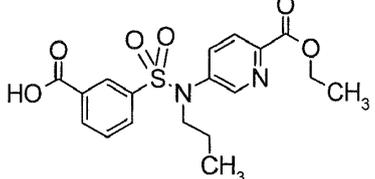
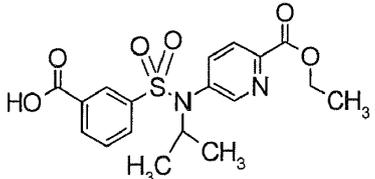
[Tabla 68]

Pr	Estructura	Datos
22-1		ESI +: 450
23		ESI +: 436
23-1		ESI +: 451
24		ESI: 435
25		ESI +: 364
25-1		ESI +: 378

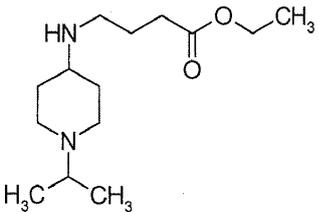
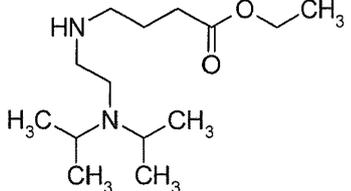
[Tabla 69]

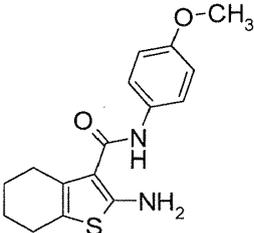
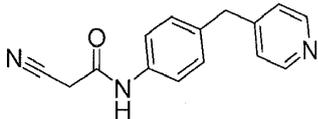
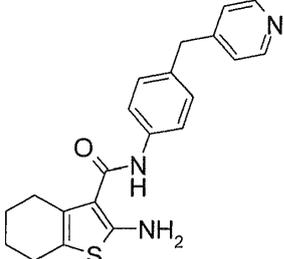
Pr	Estructura	Datos
25-2		ESI +: 392
25-3		ESI +: 378

ES 2 539 722 T3

Pr	Estructura	Datos
26		ESI +: 379
26-1		APCI/ESI +: 379
26-2		ESI +: 393
26-3		ESI +: 393

[Tabla 70]

Pr	Estructura	Datos
27		ESI +: 257
27-1		ESI +: 259

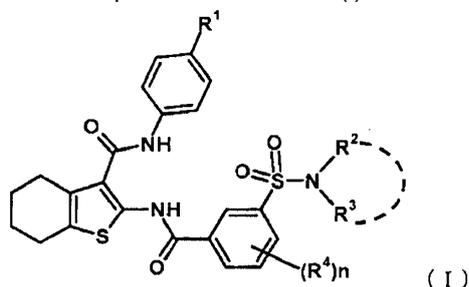
Pr	Estructura	Datos
28		ESI +: 303
29		ESI +: 252
30		ESI +: 364

Aplicabilidad Industrial

5 El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, o el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo tiene una acción inhibidora de NPT-IIb y se puede utilizar en forma de un agente para prevenir o tratar la hiperfosfatemia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo:



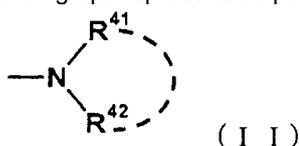
5 [en donde

R¹ representa -O-alquilo C₁-C₆, -alquilen C₁₋₆-fenilo, o -alquilen C₁-C₆-piridilo (en donde fenilo o piridilo pueden estar sustituidos con carboxi o -CO-O-alquilo C₁-C₆, -CO-O-alqueno C₁-C₆, -CO-O-alquino C₁-C₆, -CO-O-alqueno C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -CO-O-alquilen C₁-C₆-arilo, -CO-O-alquilen C₁-C₆-arilo, -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo C₁-C₆, -CO-N(alquilo C₁₋₆)₂, -CO-N(alquil C₁₋₆)arilo, -CO-N(alquil C₁₋₆)-(alquilen C₁₋₆-arilo), -CO-NH-alquilen C₁-C₆-OH, -CO-NH-alquilen C₁-C₆-CO₂H, -CO-O-metilo, -CO-O-etilo, o -COO-terc-butilo),

10 R² y R³ son iguales o diferentes entre sí y representan -H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroanillo saturado que contiene nitrógeno, -alquilen C₁-C₆-arilo, o -alquilen C₁-C₆-heteroarilo (en donde alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo saturado que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con halógeno, -alquilo C₁-C₆, piridilo, carboxi, -CO-O-alquilo C₁-C₆, -CO-O-alqueno C₁-C₆, -CO-O-alquino C₁-C₆, -CO-O-alqueno C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -CO-O-alquilen C₁-C₆-arilo, -CO-O-alquilen C₁-C₆-O-arilo, -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo C₁-C₆, -CO-N(alquilo C₁₋₆)₂, -CO-N(alquil C₁₋₆)arilo, -CO-N(alquil C₁₋₆)-(alquilen C₁₋₆-arilo), -CO-NH-alquilen C₁-C₆-OH, -CO-NH-alquilen C₁-C₆-CO₂H, -CO-O-metilo, -CO-O-etilo, -COO-terc-butilo, amino que puede estar sustituido con un grupo -alquilo C₁-C₆, o los mismos o diferentes dos o más -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -[CH(-OH)]_m-H, u -OH), o

15 R² y R³ se pueden combinar con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros (en donde el amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que puede estar sustituido con halógeno, -OH, oxo (= O), -O-alquilo C₁-C₆, ciano, nitro, cicloalquilo, arilo, heteroanillo, -alquilen C₁-C₆-arilo, alquilen C₁-C₆-heteroanillo, -alquilo C₁-C₆ (que puede estar sustituido con halógeno, -OH, -O-alquilo C₁-C₆, o ciano), carboxi, -CO-O-alquilo C₁-C₆, -COO-alqueno C₁-C₆, -CO-O-alquino C₁-C₆, -CO-O-alquilen C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -CO-O-alquilen C₁-C₆-arilo, -CO-O-alquilen C₁-C₆-O-arilo, -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo C₁-C₆, -CO-N(alquilo C₁₋₆)₂, -CO-N(alquil C₁₋₆)arilo, -CO-N(alquil C₁₋₆)-(alquilen C₁₋₆-arilo), -CO-NH-alquilen C₁-C₆-OH, -CO-NH-alquilen C₁-C₆-CO₂H, -CO-O-metilo, -CO-O-etilo, -COO-terc-butilo o -CO-alquil C₁-C₆),

20 los R⁴ⁱ son iguales o diferentes entre sí y representan halógeno, alquilo C₁-C₆, -OH, -O-alquilo C₁-C₆, -NO₂, o un grupo representado por la fórmula (II):



25 (en donde R⁴¹ y R⁴² son iguales o diferentes entre sí y representan H o alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con -OH, o R⁴¹ y R⁴² se pueden combinar con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros), y

30 m representa 1 a 5, y

n representa 0 a 2, y

35 cicloalquilo es un grupo anular hidrocarbonado saturado C₃-C₁₀, que puede tener puentes; arilo es un grupo anular hidrocarbonado aromático monocíclico a tricíclico C₆-C₁₄, incluyendo un grupo anular condensado con cicloalqueno C₅₋₈ en su sitio de enlace doble;

40 heteroarilo es un grupo anular aromático dentro de un grupo heteroanular insaturado monocíclico, o un grupo heteroanular insaturado policíclico fusionado que comprende al menos un grupo aromático;

heteroanillo saturado que contiene nitrógeno es un heteroanillo saturado monocíclico o un heteroanillo saturado policíclico fusionado,

45 siendo el grupo heteroanular un grupo anular que contiene

i) un heteroanillo monocíclico de 3 a 8 miembros, o de 5 a 7 miembros, que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, o

ii) un heteroanillo bi- a tricíclico que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, formado por la fusión del anillo de dicho heteroanillo monocíclico con uno o dos anillos que se seleccionan entre un heteroanillo monocíclico, un benceno anillo, cicloalcano C₅-C₈, y cicloalqueno C₅-C₈,

50

con lo que el átomo anular, azufre o nitrógeno, se puede oxidar para formar un óxido o un dióxido; siempre que se excluya N-(4-metoxifenil)-2-({3-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida].

5 2. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde n es 0.

3. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 2, en donde R¹ es -alquilen C₁-C₆-(fenilo sustituido con carboxi o -CO-Oalquilo C₁-C₆, -CO-O-alqueno C₁-C₆, -COO-alquino C₁-C₆, -CO-O-alquilen C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -CO-O-alquilen C₁-C₆-arilo, -CO-O-alquilen C₁-C₆-O-arilo, -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo C₁-C₆, -CO-N(alquilo C₁-C₆)₂, -CO-N(alquil C₁-C₆)arilo, -CO-N(alquil C₁-C₆)-(alquilen C₁-C₆-arilo), -CO-NH-alquilen C₁-C₆-OH, -CO-NH-alquilen C₁-C₆-CO₂H, -CO-O-metilo, -CO-O-etilo, -COO-terc-butilo).

4. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 3, en donde R¹ es -alquilen C₁-C₆-(fenilo sustituido con carboxi).

5. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 4, en donde R² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, o fenilo, cada uno de los cuales está sustituido con carboxi.

6. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 5, en donde R³ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo.

7. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 4, en donde R² y R³ se combinan con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, o azepan-1-ilo (cada uno de los cuales puede estar sustituido con halógeno, -OH, oxo(=O), -O-alquilo C₁-C₆, ciano, nitro, cicloalquilo, arilo, heteroanillo, alquilen C₁-C₆-arilo, alquilen C₁-C₆-heteroanillo, alquilo C₁-C₆ (que puede estar sustituido con halógeno, -OH, -O-alquilo C₁-C₆, o ciano), carboxi, -CO-O-alquilo C₁-C₆, -CO-O-alqueno C₁-C₆, -CO-O-alquino C₁-C₆, -CO-O-alquilen C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -CO-O-alquilen C₁-C₆-arilo, -CO-O-alquilen C₁-C₆-O-arilo, -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo C₁-C₆, -CO-N(alquilo C₁-C₆)₂, -CO-N(alquil C₁-C₆)arilo, -CO-N(alquil C₁-C₆)-(alquilen C₁-C₆-arilo), -CO-NH-alquilen C₁-C₆-OH, -CO-NH-alquilen C₁-C₆-CO₂H, -CO-O-metilo, -CO-O-etilo, -COO-terc-butilo o -CO-alquilo C₁-C₆).

8. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 7, en donde R² y R³ se combinan con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar piperazin-1-ilo que puede estar sustituido con halógeno, -OH, oxo(=O), -O-alquilo C₁-C₆, ciano, nitro, cicloalquilo, arilo, heteroanillo, alquilen C₁-C₆-arilo, alquilen C₁-C₆-heteroanillo, alquilo C₁-C₆ (que puede estar sustituido con halógeno, -OH, -O-alquilo C₁-C₆, o ciano), carboxi, -CO-O-alquilo C₁-C₆, -COO-alqueno C₁-C₆, -CO-O-alquino C₁-C₆, -CO-O-alquilen C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -CO-O-alquilen C₁-C₆-arilo, -CO-O-alquilen C₁-C₆-O-arilo, -CO-NH₂, -CO-NH-alquilo C₁-C₆, -CO-N(alquilo C₁-C₆)₂, -CO-N(alquil C₁-C₆)arilo, -CO-N(alquil C₁-C₆)-(alquilen C₁-C₆-arilo), -CO-NH-alquilen C₁-C₆-OH, -CO-NH-alquilen C₁-C₆-CO₂H, -CO-O-metilo, -CO-O-etilo, -COO-terc-butilo o -CO-alquilo C₁-C₆.

9. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, que se selecciona de entre el grupo que consiste en:
 ácido 4-{2-[4-({2-({3-[(4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoico,
 ácido 4-{2-[4-({2-({3-[(4-carboxiciclohexil)(ciclopropil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoico,
 ácido 4-{2-[4-({2-({3-[(3-carboxipropil)(ciclopropil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoico,
 ácido 4-{2-[4-({2-({3-[(1-carboxiciclopropil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoico,
 ácido 4-{2-[4-({2-({3-[(1-carboxiciclopropil)(isopropil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoico,
 ácido 4-{{3-[(3-[(4-[2-(4-carboxifenil)etil]fenil]carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil}fenil)sulfonil](etil)amino}benzoico,
 ácido 4-{3-[4-({2-({3-[(4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]propil}benzoico,
 ácido 4-{2-[4-({2-({3-[(4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoico,
 ácido 4-{2-[4-({2-({3-[(4-carboxibutil)(ciclopropil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoico, o
 ácido 4-{3-[4-({2-({3-[(4-carboxiciclohexil)(propil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]propil}benzoico.

10. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es 4-{2-[4-({2-({3-[(4-carboxiciclohexil)(ciclopropil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoico.

11. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es 4-{2-[4-({2-({3-[(3-carboxipropil)(ciclopropil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoico.
- 5 12. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es 4-{3-[4-({2-({3-[(4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]propil}benzoico.
- 10 13. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es 4-{3-[4-({2-({3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]propil}benzoico.
- 15 14. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 15. La composición farmacéutica según la reivindicación 14 para su uso en un método de prevención o tratamiento de la hiperfosfatemia.
- 20 16. El compuesto según la reivindicación 9 o una sal del mismo para su uso en un método de tratamiento o prevención de la hiperfosfatemia.