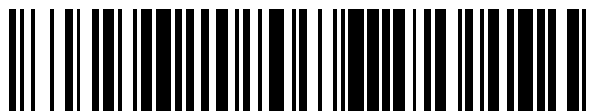


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 585 415**

51) Int. Cl.:

<b>C07D 333/68</b>	(2006.01)	<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 495/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/381</b>	(2006.01)	<b>A61P 19/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/439</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4436</b>	(2006.01)	<b>C07D 333/78</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)	<b>C07D 333/80</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4535</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)		
<b>A61P 7/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 453/02</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2012 E 12844048 (4)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2772490**

54) Título: **Derivado de N-tienilbenzamida sustituida con aminoalquilo**

30) Prioridad:

**27.10.2011 JP 2011236533**

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

**05.10.2016**

73) Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)  
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku  
Tokyo 103-8411, JP**

72) Inventor/es:

**MIURA, MASANORI;  
KAGA, DAISUKE;  
WATANUKI, SUSUMU;  
HACHIYA, SHUNICHIRO;  
OKUDA, TAKAO;  
SATO, IPPEI;  
ISOMURA, MAI;  
TERAI, KAZUHIRO y  
TERADA, YOH**

74) Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

ES 2 585 415 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivado de N-tienilbenzamida sustituida con aminoalquilo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de N-tienilbenzamida sustituida con aminoalquilo útil como un principio activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para tratar la hiperfosfatemia.

10

**Antecedentes de la técnica**

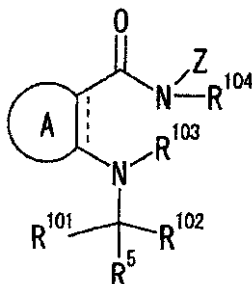
El fósforo es un elemento esencial en el mantenimiento de la vida y desempeña papeles muy importantes en diversas funciones fisiológicas. El fósforo se capta en forma de fosfato a través del tubo gastrointestinal desde los alimentos, y la mayoría del fósforo se excreta por incorporación en la orina, mediante lo cual se mantiene y regula su cantidad total en un ser vivo. Se sabe que, en el proceso de formación de orina, se filtra sustancialmente la mayor parte de fosfato en el glomérulo y solamente una cantidad necesaria del mismo se reabsorbe en los túbulos. Por consiguiente, si la capacidad de filtración del glomérulo disminuye según progresa el fallo renal, la excreción de fósforo se vuelve insuficiente, y provoca aumento anormal en el nivel de fósforo en suero, es decir, hiperfosfatemia. Por tanto, la hiperfosfatemia que induce diversas complicaciones de fallo renal se considera un factor que reduce la QOL de un paciente con fallo renal por fracturas y dolor de huesos, o un factor de muerte de un paciente con fallo renal por enfermedades cardiovasculares resultantes de calcificación cardiovascular. Por consiguiente, la hiperfosfatemia es una cuestión muy importante en la práctica clínica ("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)).

Actualmente, para el tratamiento de hiperfosfatemia, se usan aglutinantes de fosfato, por ejemplo, diversas preparaciones de sal de calcio representadas por carbonato de calcio precipitado, polímeros representados por clorhidrato de sevelamer, o preparaciones de sal metálica tal como carbonato de lantano, hidróxido de aluminio, y preparaciones de hierro. Sin embargo, estos fármacos tienen diversos problemas, tales como mala adherencia de dosis debido a la necesidad de varios gramos por día, síntomas gastrointestinales tales como estreñimiento y diarrea, aumento en los niveles de calcio en suero, y acumulación de diversos metales. Por lo tanto, se requiere el desarrollo de un agente novedoso para tratar la hiperfosfatemia que mejore los factores anteriores (*ibid*).

Los transportadores de fosfato presentes en la membrana con borde en cepillo del tubo gastrointestinal y los túbulos renales se consideran implicados en la absorción y excreción del fósforo. Hasta ahora, se ha informado de una gran cantidad de transportadores de fosfato. Entre estos, NPT-IIb desempeña un papel principal en la absorción de fosfato en el tubo gastrointestinal, y NPT-IIa desempeña un papel principal en la reabsorción de fosfato en los riñones. Además, se ha informado de que estas moléculas son cotransportadores de sodio y fosfato. A este respecto, se ha señalado que si se inhibe la función del NPT-IIb, puede suprimirse la absorción de fósforo desde el tubo gastrointestinal (*Journal of the American Society of Nephrology*, 20: pág. 2348-2358 (2009)).

Se está estudiando un fármaco para tratar la hiperfosfatemia basado en este mecanismo de acción y, por ejemplo, se ha informado de un compuesto representado por la siguiente fórmula general como un compuesto que tiene acción inhibitoria de NPT-IIb (documento de patente 1).

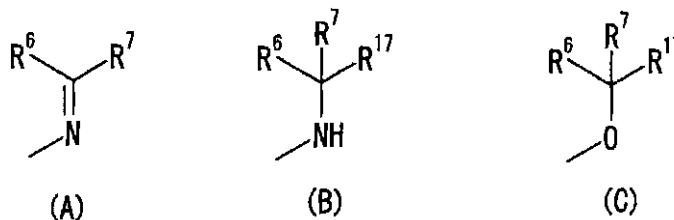
[Fórmula 1]



(En la fórmula, A representa una porción carbociclo insaturada de 5 a 9 miembros o una porción de heterociclo insaturada; cuando la porción carbociclo o la porción heterociclo representada por A está sustituida con dos grupos alquilo C<sub>1-6</sub> o grupos alquenilo C<sub>2-6</sub>, estos grupos alquilo o grupos alquenilo pueden formar un carbociclo insaturado de 5 a 7 miembros junto con los átomos de carbono a los que estos grupos se unen; R<sup>5</sup> representa un grupo arilo o similar que puede estar sustituido; R<sup>101</sup> y R<sup>102</sup> en combinación representan =O, R<sup>103</sup> y R<sup>104</sup> representan un átomo de hidrógeno o similar; y Z representa la siguiente Fórmula (A), (B) o (C) en las que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, un grupo arilo, o similares, y R<sup>17</sup> representa un átomo de hidrógeno. Con respecto a otros símbolos en la fórmula, véase el diario correspondiente).

55

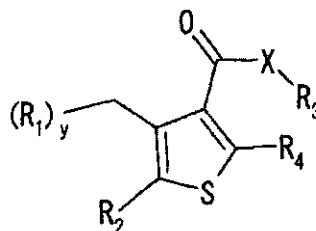
[Fórmula 2]



5 Además, como compuestos que tienen la acción inhibitoria de NPT-IIb y se usan para prevenir o tratar hiperfosfatemia, se han desvelado un compuesto de triazol (Documento de Patente 2) y un compuesto de quinazolona (Documento de Patente 3).

10 Además, se ha indicado un derivado de tetrahidrobenzotiofeno que tiene un grupo carbonilamino en una posición 2 y un grupo carbamoilo en una posición 3. Por ejemplo, se indica que un compuesto tetrahidrobenzotiofeno representado por la siguiente fórmula general tiene una acción antivirica (Documento de Patente 4).

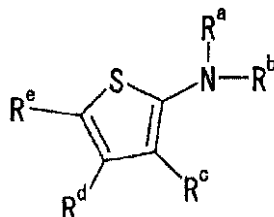
[Fórmula 3]



15 (En la fórmula, X representa N(R') o un átomo de oxígeno, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman un anillo junto con átomos unidos a los mismos, y representa de 0 a 3, R<sub>3</sub> representa un carbociclo o heterociclo sustituido, o similares, R<sub>4</sub> representa -N(R')-C(O)-R<sub>7</sub> o similar, R<sub>7</sub> representa un carbociclo o heterociclo sustituido, o similares, y R' representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior. Con respecto a otros símbolos en la fórmula, véase el diario correspondiente).

20 Se ha reportado que un compuesto tetrahidrobenzotiofeno representado por la siguiente fórmula general tiene una acción antivirica (Documento de Patente 5).

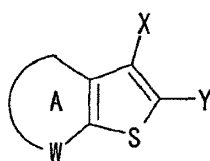
[Fórmula 4]



25 (En la fórmula, R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o similares que pueden estar sustituidos, R<sup>b</sup> representa -C(O)-R<sup>b1</sup> o similar que puede estar sustituido, R<sup>b1</sup> representa amino, aminoalquilo, un carbociclo, un heterociclo, o similar que puede estar sustituido, R<sup>c</sup> representa -C(O)-R<sup>b1</sup> o similar que puede estar sustituido, y R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> representan un carbociclo, un heterociclo, formados junto con átomos unidos a los mismos o similares que pueden estar sustituidos. Con respecto a otros símbolos en la fórmula, véase el diario correspondiente).

30 Se ha reportado que un compuesto tetrahidrobenzotiofeno representado por la siguiente fórmula general tiene una acción antitumoral (Documento de Patente 6).

35 [Fórmula 5]



(En la fórmula, W representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, A representa cicloalquilo, heteroarilo, de 5 a 14 miembros o similares que pueden estar sustituidos, Y representa -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> o similar, X representa -

C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> o similar, R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>2</sub> representa -C(O)R<sup>10</sup> o similar, R<sup>10</sup> representa arilo, heteroarilo o similar que pueden estar sustituidos, R<sup>5</sup> representa arilo, heteroarilo, o similares que pueden estar sustituidos, y R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o similar. Con respecto a otros símbolos en la fórmula, véase el diario correspondiente).

Sin embargo, ninguno de los documentos de patente 4 a 6 describe o sugiere que estos compuestos tengan una acción inhibitoria de NPT-IIb o puedan usarse para prevenir o tratar la hiperfosfatemia.

**Técnica relacionada**

Documento de patente

- [Documento de patente 1] Folleto de publicación internacional WO2004/085382
- [Documento de patente 2] Folleto de publicación internacional WO2003/048134
- [Documento de patente 3] Documento JP-A-2007-131532
- [Documento de patente 4] Folleto de publicación internacional WO2006/026619
- [Documento de patente 5] Folleto de publicación internacional WO2006/093518
- [Documento de patente 6] Folleto de publicación internacional WO2006/044826

**Descripción de la invención**

Problemas a resolver por la invención

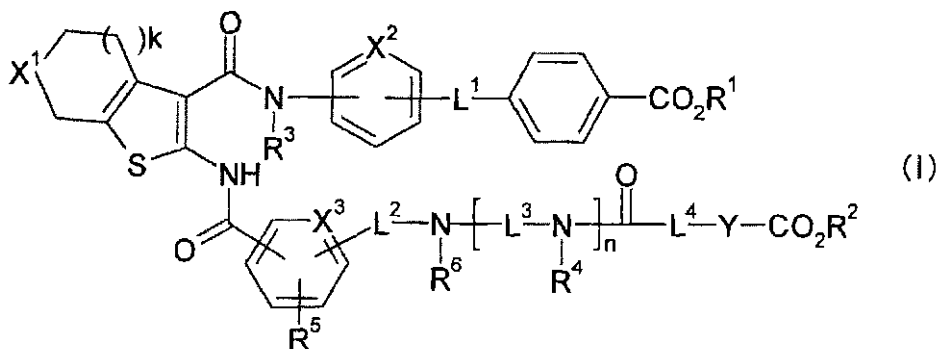
La presente invención proporciona un derivado de N-tienilbenzamida sustituida con aminoalquilo útil como un principio activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para tratar la hiperfosfatemia.

Medio para resolver los problemas

Los presentes inventores realizaron una investigación minuciosa dirigida a crear un compuesto que tenga una acción inhibitoria de NPT-IIb. Como resultado, descubrieron que un compuesto de N-tienilbenzamida que tiene un sustituyente característico en un anillo aromático de benzamida tiene una acción inhibitoria de NPT-IIb y una acción de inhibición de la absorción del fósforo desde el tubo intestinal, completando de ese modo la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo y a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente.

[Fórmula 6]



(En la fórmula,

- X<sup>1</sup> representa CH<sub>2</sub> u O,
- k representa 1, 2 o 3,
- R<sup>3</sup> representa H o alquilo inferior,
- X<sup>2</sup> representa CH o N,
- L<sup>1</sup> representa alquileo inferior,
- R<sup>1</sup> representa H o alquilo inferior,
- X<sup>3</sup> representa CH o N,
- L<sup>2</sup> representa alquileo inferior,
- R<sup>5</sup> representa H o alquilo inferior,
- R<sup>6</sup> representa H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno a dos de -OR<sup>0</sup>, -C(O)-alquilo inferior, -S(O)<sub>m</sub>-alquilo inferior, -alquileo inferior-N(alquil inferior)<sub>2</sub>, -R<sup>00</sup>-heterociclo, -R<sup>00</sup>-fenilo o -R<sup>00</sup>-cicloalquilo, en la que el heterociclo, fenilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno a dos alquilo inferior o C(O)-alquilo inferior, y -R<sup>00</sup>

puede estar sustituido con un  $-OR^0$ ,  
 $R^{00}$  representa un enlace o alquileo inferior,  
 $R^0$  representa H o alquilo inferior,

5  $m$  representa 0, 1 ó 2,

$L^3$  representa alquileo inferior,

$n$  representa 0 ó 1,

$R_4$  representa H, alquilo inferior, -alquileo inferior-COO- $R^0$ , -alquileo inferior-OR<sup>0</sup>, -alquileo inferior-NHR<sup>0</sup>, -  
alquileo inferior-N(alquil inferior)<sub>2</sub>, o cicloalquilo,

$L^4$  representa un enlace, O o -NR<sup>0-</sup>,

10  $Y$  representa -R<sup>00</sup>-heterociclo monocíclico-R<sup>00-</sup>, -R<sup>00</sup>-fenil-R<sup>00-</sup>, -alquileo inferior-NR<sup>0</sup>-alquileo inferior-, alquileo inferior-O-alquileo inferior-, o alquileo inferior que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, y

$R_2$  representa H o alquilo inferior).

15 Además, a menos que se indique otra cosa, cuando los símbolos en una determinada fórmula química en la presente memoria descriptiva también se usan en otra fórmula química, el mismo símbolo representa el mismo significado.

20 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente, a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de la hiperfosfatemia. Además, la composición farmacéutica incluye un agente para su uso en el tratamiento de la hiperfosfatemia que contiene el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Además, la presente invención se refiere al uso del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir la hiperfosfatemia, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la hiperfosfatemia, que incluye administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. Además, el "sujeto" se refiere a un ser humano u otros animales que requieren el tratamiento o prevención de la hiperfosfatemia, y como una cierta realización, el "sujeto" se refiere a un ser humano que requiere la prevención o tratamiento de la hiperfosfatemia.

Efectos de la invención

35 El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una acción inhibidora de NPT-IIb y puede usarse como agente para prevenir y/o tratar la hiperfosfatemia, insuficiencia renal, o anomalía en el metabolismo de los huesos causado por insuficiencia renal.

### Realizaciones para realizar la invención

40 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle.

45 En la presente memoria descriptiva, "alquilo inferior" se refiere a alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (a continuación en el presente documento, abreviado C<sub>1-6</sub>), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, o similares. Según otra realización, el alquilo es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, o 1-etilpropilo, y como otra realización más, el alquilo es metilo o 1-etilpropilo.

50 "Alquileo inferior" se refiere a alquileo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1,2,2-tetrametiletileno, o similar. Según otra realización, el alquileo inferior es metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, o pentametileno, y como otra realización más, el alquileo inferior es metileno, etileno o trimetileno.

55 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo anillo hidrocarburo C<sub>3-10</sub> saturado que puede tener uno o más puentes, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo o similares. Según otra realización, el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

60 Un grupo "heterocíclico" se refiere a un grupo heterocíclico mono a tricíclico de 3 a 15 miembros, o, según otra realización, de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. El grupo heterocíclico incluye un anillo saturado, un anillo aromático y un anillo aromático parcialmente hidrogenado. El azufre o nitrógeno como un átomo del anillo puede oxidarse para formar óxido o dióxido. El grupo heterocíclico es heteroarilo específicamente monocíclico, tal como piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tienilo o furilo; heteroarilo bicíclico, tal como indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo o benzotienilo; heteroarilo tricíclico, tal como carbazolilo, dibenzo[b,d]furanilo o dibenzo[b,d]tienilo; un heterociclo monocíclico no aromático, tal como azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo,

5 azepanilo, diazepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiridinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidropiranilo, dioxolanilo, dioxanilo o tetrahidrotiopiranilo; un heterociclo bicíclico no aromático, tal como indolinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidrobencimidazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahydroquinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobenzofurilo, cromanilo, cromenilo, metilenodioxifenilo o etilenodioxifenilo; o un heterociclo puenteado, tal como quinuclidinilo. Según otra realización, el grupo heterocíclico es piridilo, tiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furilo, tienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranoílo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o quinuclidinilo. Según otra realización más, el grupo heterocíclico es piridilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidropiranilo o piperazinilo.

10 En la presente memoria descriptiva, por comodidad, un grupo cíclico divalente o multivalente, que es el grupo que tiene una pluralidad de sustituyentes, también se expresa como un grupo monovalente, tal como arilo, cicloalquilo o un heterociclo.

15 Algunas realizaciones de la presente invención contienen los compuestos de Fórmula (I) que se describen a continuación, o una sal de los mismos:

- (1) Un compuesto de Fórmula (I), en la que  $X^1$  representa  $CH_2$ , según otra realización, un compuesto en el que  $X^1$  representa O,
- 20 (2) Un compuesto de Fórmula (I), en la que k representa 1, y según otra realización, k representa 2 ó 3,
- (3) Un compuesto de Fórmula (I), en la que  $R^3$  representa H,
- (4) Un compuesto de Fórmula (I), en la que  $X^2$  representa CH,
- (5) Un compuesto de Fórmula (I), en la que  $L^1$  representa etileno o trimetileno, y según otra realización,  $L^1$  representa etileno,
- 25 (6) Un compuesto de Fórmula (I), en la que  $R^1$  representa H,
- (7) Un compuesto de la Fórmula (I), en la que  $X^3$  representa CH,
- (8) Un compuesto de Fórmula (I), en la que  $R^5$  representa H,
- (9) Un compuesto de Fórmula (I), en la que  $L^2$  representa metileno,
- 30 (10) Un compuesto de Fórmula (I), en la que  $R^6$  representa H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno a dos de  $-OR^0$ ,  $-N(\text{alquil inferior})_2$ ,  $-C(O)$ -alquilo inferior,  $-S(O)_2$ -alquilo inferior,  $-alquilenilo inferior-N(\text{alquil inferior})_2$ ,  $-R^{00}$ -heterociclo,  $-R^{00}$ -fenilo, o  $-R^{00}$ -cicloalquilo, en la que el heterociclo, fenilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno a dos alquilo inferior o  $C(O)$ -alquilo inferior; según otra realización, un compuesto en el que  $R^6$  representa alquilo inferior o cicloalquilo; según otra realización más, un compuesto en el que  $R^6$  representa 1-etilpropilo o ciclopropilo; una realización del heterociclo anterior consiste en morfolinilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidropiranilo, quinuclidinilo, piridilo, piperidilo o piperazinilo,
- 35 (11) Un compuesto de Fórmula (I), en la que  $L^3$  representa etileno o trimetileno,
- (12) Un compuesto de Fórmula (I), en la que  $R^4$  representa H, alquilo inferior,  $-alquilenilo inferior-OR^0$  o  $-alquilenilo inferior-COO-R^0$ ; según otra realización, un compuesto en el que  $R^4$  representa H, alquilo inferior o alquilenilo inferior- $OR^0$ ,
- (13) Un compuesto de Fórmula (I), en la que n representa 0; según otra realización, un compuesto en el que n representa 1,
- 40 (14) Un compuesto de Fórmula (I), en la que  $L^4$  representa un enlace u O,
- (15) Un compuesto de Fórmula (I), en la que Y representa  $-R^{00}$ -fenil- $R^{00}$ -; según otra realización, un compuesto en el que Y representa alquilenilo inferior que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo,  $-R^{00}$ -heterociclo monocíclico- $R^{00}$ -,  $-alquilenilo inferior-NR^0$ -alquilenilo inferior- o alquilenilo inferior-O-alquilenilo inferior-; según otra realización más, un compuesto en el que Y representa alquilenilo inferior que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo o  $-alquilenilo inferior-NR^0$ -alquilenilo inferior-; según otra realización, un compuesto en el que Y representa alquilenilo inferior que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; una realización del heterociclo monocíclico anterior consiste en piperazinilo, piridilo o piperidilo,
- 45 (16) Un compuesto de la Fórmula (I), en la que  $R^2$  representa H,
- 50 (17) Un compuesto que tiene uno de los grupos de acuerdo con las realizaciones anteriores (1) a (16) o es una combinación de dos o más de los grupos.

Con respecto a la realización anterior (17), se ilustran a continuación algunas realizaciones de la presente invención relacionadas con la Fórmula (I):

- 55 (18) Un compuesto de Fórmula (I), en la que  $R^6$  representa alquilo inferior o cicloalquilo,
- (19) El compuesto de acuerdo con la realización (18), en el que n representa 1, y  $R^4$  representa H, alquilo inferior o alquilenilo inferior- $OR^0$ ,
- (20) El compuesto de acuerdo con la realización (19), en el que Y representa alquilenilo inferior que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo,
- 60 (21) El compuesto de acuerdo con la realización (20), en el que  $X^1$  representa  $CH_2$  y k representa 1,
- (22) El compuesto de acuerdo con la realización (21) en el que tanto  $X^2$  como  $X^3$  son CH,
- (23) El compuesto de acuerdo con la realización (18), en el que n representa 0.

65 A continuación se ilustran ejemplos específicos de los compuestos incluidos en la presente invención.

ácido 4-(2-{4-[(2-[(3-[(3-carboxipropanoil)(metil)amino]etil)(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico,  
 ácido 4-(2-{4-[(2-[(3-[(2-[(carboximetoxi)carbonil)(metil)amino]etil)(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico,  
 ácido 4-(2-{4-[(2-[(3-[(2-[(4-carboxi-4-metilpentanoil)(metil)amino]etil)(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico,  
 ácido 4-(2-{4-[(2-[(3-[(3-carboxipropanoil)(metil)amino]propil)(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico,  
 ácido 4-(2-{4-[(2-[(3-[(2-[(3-carboxipropanoil)(2-metoxietil)amino]etil)(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico,  
 ácido 4-(2-{4-[(2-[(3-[(4-carboxi-4-metilpentanoil)(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico,  
 ácido 4-(2-{4-[(2-[(3-[(4-carboxi-3,3-dimetilbutanoil)(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico,

o una sal de los mismos.

El compuesto de Fórmula (I) tiene un tautómero o un regioisómero dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, cuando un compuesto de la Fórmula (I) se describe en una única forma de sus isómeros, la presente invención incluye otros isómeros, forma separada de estos isómeros, o una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto de Fórmula (I) tiene átomos de carbono asimétricos o quiralidad de eje en algunos casos, y puede haber isómeros ópticos en base a estas quiralidades. La presente invención incluye isómeros ópticos separados del compuesto de Fórmula (I) o una mezcla de los mismos.

Además, la presente invención incluye profármacos farmacéuticamente aceptables del compuesto representado por la Fórmula (I). Los profármacos farmacéuticamente aceptables se refieren a compuestos que tienen un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similares por solvólisis o en condiciones fisiológicas. Ejemplos de los grupos que forman los profármacos incluyen los grupos desvelados en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) o en "Pharmaceutical Research and Development", (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Drug Design 163-198.

La sal del compuesto de Fórmula (I) se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I), y una sal de adición de ácidos, o una sal con una base, se forma dependiendo del tipo de sustituyentes. Los ejemplos específicos de la sal incluyen sales de adición de ácidos con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico o ácido glutámico, sales inorgánicas con un metal tal como litio, sodio, potasio, magnesio, calcio o aluminio, o con una base orgánica tal como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, arginina, histidina, meglumina, trometamina u ornitina, sales con diversos aminoácidos y derivados aminoacídicos, tales como acetilileucina, sales de amonio, y similares.

La presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos y sustancias polimórficas del compuesto de Fórmula (I) y una sal del mismo. Además, la presente invención incluye compuestos marcados con diversos radioisótopos o isótopos no radioactivos.

(Proceso de preparación)

El compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, puede prepararse aplicando diversos procesos de síntesis conocidos, usando características en base a la estructura básica del mismo o el tipo de sustituyentes. En este momento, dependiendo del tipo de grupos funcionales, es en algunos casos eficaz cambiar el grupo funcional para avanzar con un grupo protector apropiado (grupo que puede convertirse fácilmente en dicho grupo funcional) en alguna fase entre un material de partida y un intermedio final. Los ejemplos del grupo protector incluyen los desvelados en Wuts (P. G. M. Wuts) y Greene (T. W. Greene), "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)", y similares. El grupo protector puede seleccionarse apropiadamente y usarse de acuerdo con las condiciones de reacción de la reacción diana. Después de introducir el grupo protector como se ha descrito anteriormente, la reacción se realiza, y después el grupo protector se elimina apropiadamente, por lo que puede obtenerse un compuesto deseado.

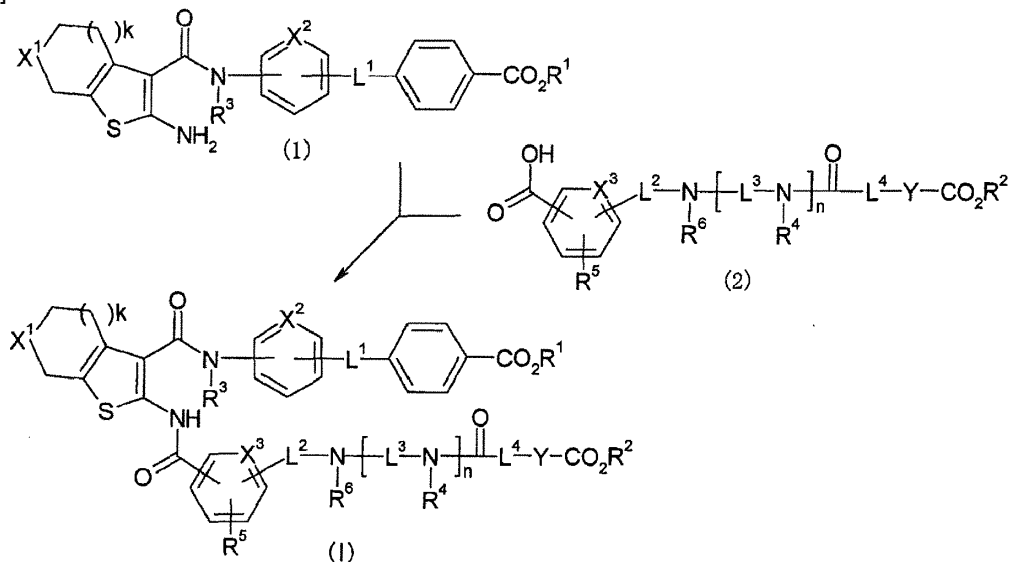
Además, puede prepararse un profármaco del compuesto de Fórmula (I) introduciendo un grupo específico en alguna fase entre un material de partida y un intermedio de una manera similar como se ha descrito en el grupo protector anterior, o introduciendo tal grupo en el compuesto obtenido de la Fórmula (I). La reacción puede realizarse aplicando procedimientos conocidos por un experto en la técnica, tal como esterificación, amidación y

deshidratación.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirá un proceso de preparación típico del compuesto de Fórmula (I). Cada proceso de preparación puede realizarse con referencia a las bibliografías citadas en la descripción correspondiente. Además, el proceso de preparación de la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

Proceso de preparación 1

[Fórmula 7]



En el siguiente esquema de reacción, un compuesto (I) se describe simplemente como (I).

El compuesto (I) de la presente invención puede obtenerse a partir de una reacción entre un compuesto (1) y un compuesto (2).

En esta reacción, ambos compuestos (1) y (2) se usan en una cantidad equivalente, o uno de los compuestos se usa en una cantidad mayor que el otro. Una mezcla de estos compuestos se agita generalmente durante 0,1 horas a 5 días de refrigeración hasta calentamiento preferiblemente de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un disolvente inactivo para la reacción en presencia de un agente de condensación. Aunque no se limita particularmente, los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano y dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, agua, y una mezcla de estos. Los ejemplos del agente de condensación incluyen 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), dicitlohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, difenilfosforil azida y oxiclورو de fósforo (HOBt) en algunos casos para la reacción. Es preferible usar un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt)) en algunos casos para la reacción. Es ventajoso realizar la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como carbonato potásico, carbonato sódico o hidróxido potásico, en cuanto a hacer que la reacción avance sin dificultades.

Además, también es posible usar un procedimiento de conversión de ácido carboxílico (2) en un derivado reactivo y después hacer reaccionar éste con amina (1). Los ejemplos del derivado reactivo de ácido carboxílico incluyen haluros de ácido obtenidos cuando el ácido carboxílico reacciona con un agente de halogenación, tal como oxiclورو de fósforo o cloruro de tionilo, anhídridos de ácido mixtos obtenidos cuando el ácido carboxílico reacciona con cloroformiato de isobutilo o similares, y ésteres activos obtenidos cuando el ácido carboxílico se condensa con 1-hidroxibenzotriazol o similar. La reacción entre estos derivados reactivos y el compuesto (1) puede realizarse en un disolvente inactivo para la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, o éteres, de refrigeración a calentamiento preferiblemente de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

[Documento]

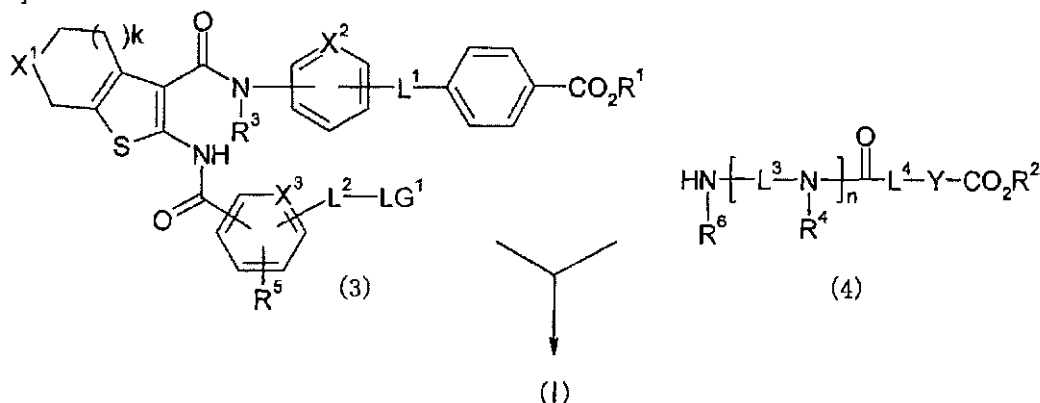
S. R. Sandler y W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2ª edición, Vol. 1, Academic Press Inc. 1991  
The Chemical Society of Japan., "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición)", Vol. 16, (2005) (MARUZEN Co., Ltd.).



En la Fórmula (I), el compuesto que tiene un enlace en L<sup>4</sup> puede prepararse mediante una reacción de amidación similar usando un ácido carboxílico correspondiente y compuestos amina como materiales de partida.

Proceso de preparación 2

5 [Fórmula 8]



(En la fórmula, LG<sup>1</sup> representa un grupo saliente).

10 El compuesto (I) de la presente invención puede obtenerse a partir de una reacción entre un compuesto (3) y un compuesto (4). En el presente documento, ejemplos del grupo saliente incluyen grupos halógeno, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, y similares.

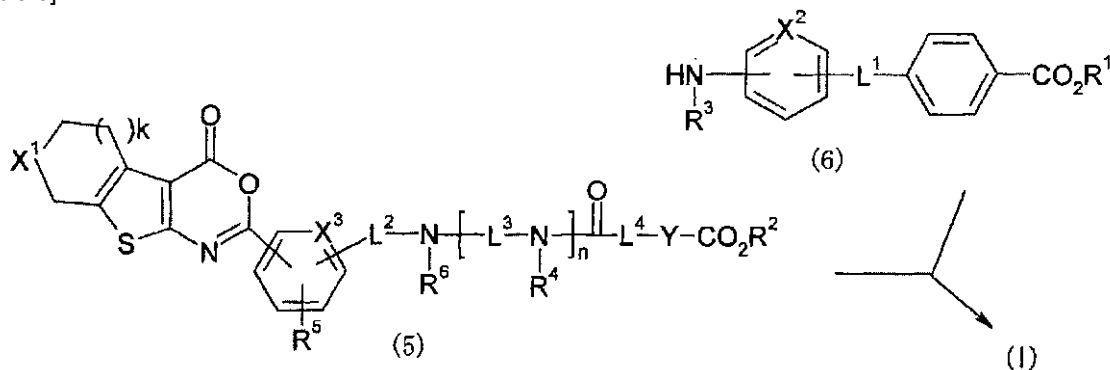
15 En esta reacción, ambos compuestos (3) y (4) se usan en una cantidad equivalente, o uno de los compuestos se usa en una cantidad mayor que el otro. Una mezcla de estos se agita generalmente durante 0,1 horas a 5 días de refrigeración hasta calentamiento a reflujo preferiblemente de 0 °C a 80 °C en un disolvente inactivo para la reacción o sin usar un disolvente. Aunque no se limita particularmente, los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de estos. Es ventajoso realizar la reacción en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica, tal como carbonato potásico, carbonato sódico o hidróxido potásico, en cuanto a hacer que la reacción avance sin dificultades.

[Documento]

25 S. R. Sandler y W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2ª edición, Vol. 1, Academic Press Inc. 1991  
The Chemical Society of Japan., "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición)", Vol. 14, (2005) (MARUZEN Co., Ltd.).

30 Proceso de preparación 3

[Fórmula 9]



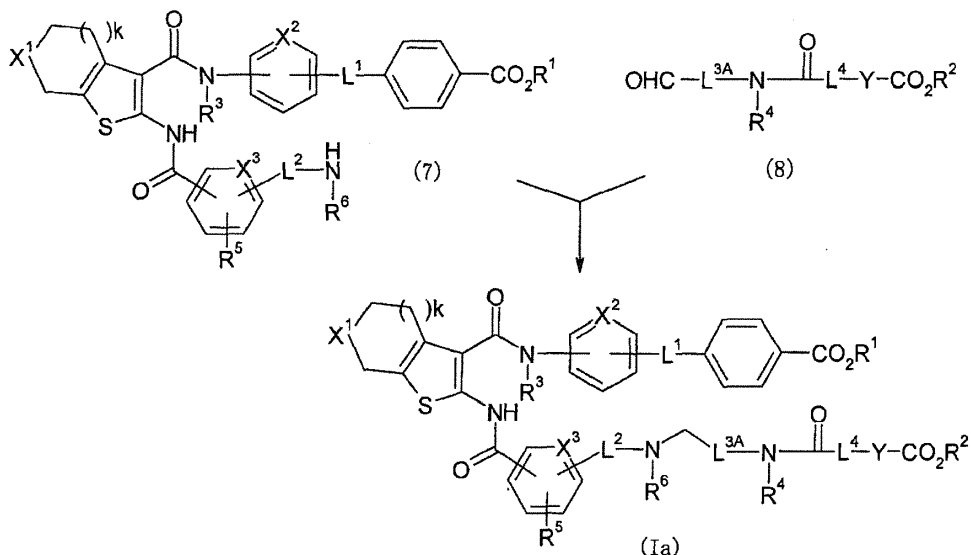
35 El compuesto (I) de la presente invención puede obtenerse a partir de una reacción entre un compuesto (5) y un compuesto (6).

40 En esta reacción, ambos compuestos (5) y (6) se usan en una cantidad equivalente, o uno de los compuestos se usa en una cantidad mayor que el otro. Una mezcla de estos se agita generalmente durante 0,1 horas a 5 días de refrigeración hasta calentamiento a reflujo preferiblemente de -78 °C a 60 °C en un disolvente inactivo para la

reacción o sin usar un disolvente en presencia de una base. Aunque no se limita particularmente, ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres, y una mezcla de estos. Como la base, pueden usarse butil-litio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida potásica, hexametildisilazida sódica, hidruro de diisobutilaluminio o piridina.

5 Proceso de preparación 4

[Fórmula 10]



10 (En la fórmula,  $L^{3A}$  representa alquileno inferior que es un grupo que forma  $L^3$  de Fórmula (I) junto con un grupo metileno adyacente en la Fórmula (Ia)).

Un compuesto (Ia) en el que n representa 1 y  $L^3$  representa  $-\text{CH}_2-\text{L}^{3A}$  en el compuesto (I) de la presente invención puede obtenerse a partir de una reacción entre un compuesto (7) y un compuesto (8).

15 En esta reacción, ambos compuestos (7) y (8) se usan en una cantidad equivalente, o uno de los compuestos se usa en una cantidad mayor que el otro. Una mezcla de estos se agita generalmente durante 0,1 horas a 5 días de  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  a calentamiento hasta reflujo preferiblemente de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente en un disolvente inactivo para la reacción en presencia de un agente reductor. Aunque no se limita particularmente, ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen alcoholes, éteres, hidrocarburos halogenados, y una mezcla de estos. Ejemplos del agente reductor incluyen cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, y similares. Es preferible realizar la reacción en presencia de un agente deshidratante, tal como tamices moleculares, o un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico, o un complejo de isopropóxido de titanio (IV) en algunos casos. Dependiendo de la reacción, se genera una imina por la condensación de los compuestos (7) y (8) y puede aislarse como un intermedio estable en algunos casos. En este caso, el compuesto (Ia) puede obtenerse por una reacción de reducción del intermedio imina. Además, en lugar de tratar los compuestos con el agente reductor, es posible realizar la reacción en un disolvente tal como metanol, etanol o acetato de etilo en presencia o ausencia de un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico usando un catalizador de reacción (por ejemplo, paladio sobre carbono o níquel Raney). En este caso, es preferible realizar la reacción en una atmósfera de hidrógeno de presión normal a 50 atm, de refrigeración hasta calentamiento.

[Documento]

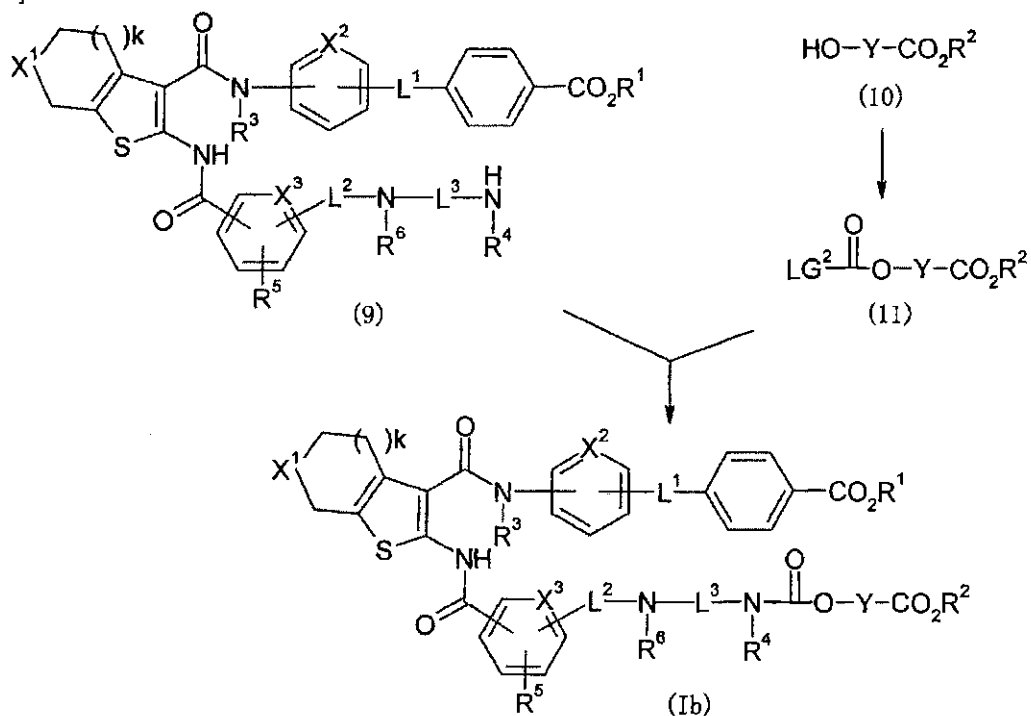
A. R. Katritzky y R. J. K. Taylor, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations II", Vol. 2, Elsevier Pergamon, 2005

35 The Chemical Society of Japan., "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición)", Vol. 14, (2005) (MARUZEN Co., Ltd.).

Proceso de preparación 5

40

[Fórmula 11]



(En la fórmula,  $LG^2$  representa un grupo saliente).

5 Un compuesto (Ib) en el que n representa 1 y  $L^4$  representa 0 en el compuesto (I) de la presente invención puede obtenerse convirtiendo un compuesto (10) en un derivado de éster de carbonato (11) y después haciéndolo reaccionar con un compuesto amina (9). Ejemplos del grupo saliente incluyen grupos Cl, imidazolilo, fenoxi y 4-nitrofenoxi.

10 La primera etapa se realiza haciendo reaccionar el compuesto (10) con un reactivo de carbonilación en una cantidad equivalente o con un reactivo de carbonilación que se usa en una cantidad mayor que el compuesto (10) generalmente durante aproximadamente 0,1 horas a 1 día de refrigeración hasta calentamiento preferiblemente de -20 °C a 80 °C en un disolvente inactivo para la reacción en presencia de una base. En la siguiente etapa, sin interrumpir la primera etapa de reacción, a la mezcla de reacción se le añade una cantidad equimolar o cantidad en exceso del compuesto amina (9), y esta mezcla se agita durante aproximadamente 0,1 horas a 1 día de refrigeración hasta calentamiento preferiblemente de -20 °C a 80 °C. Aunque no se limita particularmente, los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de estos. Ejemplos del reactivo de carbonilación incluyen difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol, cloroforniato de 4-nitrofenilo y cloroforniato de fenilo. En el caso de un intermedio de carbonato de fenilo que sea estable, éste puede aislarse en primer lugar, y después puede realizarse la siguiente reacción.

[Documento]

25 S. R. Sandler y W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2ª edición, Vol. 2, Academic Press Inc. 1991.

30 Un compuesto de Fórmula (I), en la que n representa 1 y  $L^4$  representa  $-NR^0$  también puede prepararse por reacción de ureación usando el compuesto (9) y un compuesto ( $HNR^0-Y-CO_2R^2$ ) correspondiente al compuesto (10) como materiales de partida en condiciones similares a las que se han descrito anteriormente.

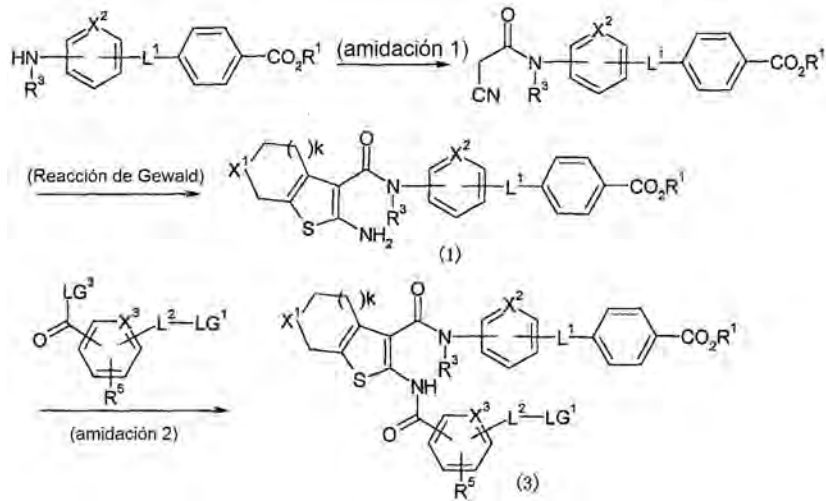
## Proceso de preparación 6

35 En el compuesto (I) de la presente invención, un compuesto que tiene un grupo carboxilo en una molécula puede prepararse preparando un precursor en el que el carboxilo se protegió en el procedimiento que se ha descrito anteriormente seguido de desprotección del precursor. Esta reacción puede realizarse con referencia a Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ª edición, John Wiley & Sons Inc, 1999.

## Proceso de preparación del compuesto de partida

40

[Fórmula 12]

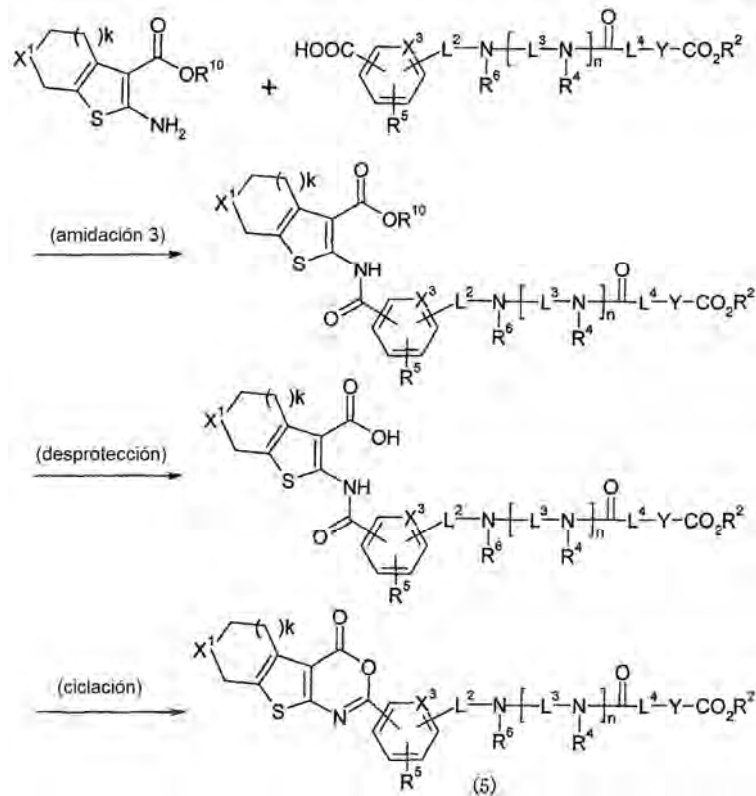


(En la fórmula,  $LG^3$  representa halógeno).

5 Los compuestos de partida (1) y (3) en los Procesos de preparación 1 y 2 pueden prepararse por la reacción que se ha descrito anteriormente. En la descripción anterior, la amidación 1 puede realizarse particularmente mediante un procedimiento usando un agente de condensación en las condiciones del Proceso de preparación 1. La amidación 2 puede realizarse usando las condiciones similares a un determinado caso del Proceso de preparación 1 en el que un compuesto de ácido carboxílico se transforma en un derivado reactivo, y después el derivado se hace reaccionar con un compuesto amina. Puede realizarse la reacción de Gewald con referencia a K. Gewald, "Chem. Ber., 98 (1965), 3571".

15 Los compuestos de partida de los Procesos de preparación 4 a 6 que se han mencionado anteriormente también pueden prepararse por el proceso de preparación anterior, de otro modo, en algunos casos, combinando los Procesos de preparación 1 y 2. Por ejemplo, el compuesto de partida (7) del Proceso de preparación 4 puede prepararse usando el material de partida (3) y  $R^6NH_2$ , en las condiciones similares al Proceso de preparación 2.

[Fórmula 13]



20

(En la fórmula, R<sup>10</sup> representa un grupo protector de un grupo carboxilo).

5 El compuesto de partida (5) en el Proceso de preparación 3 puede prepararse por la reacción anterior. En la fórmula anterior, la amidación 3 puede realizarse usando las condiciones del Proceso de preparación 1. La desprotección puede realizarse con referencia a Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons Inc, 1999. La ciclación puede realizarse con referencia a I. A. Kharizomenova, "Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1980, vol. 16, 36".

10 El compuesto de Fórmula (I) se aísla y se purifica como un compuesto libre, una sal del mismo, hidrato, solvato o sustancia polimórfica. La sal del compuesto de Fórmula (I) puede prepararse por una reacción de preparación de sal usando un procedimiento común.

15 El aislamiento y la purificación se realizan aplicando operaciones químicas convencionales, tales como extracción, cristalización fraccionada, y diversos tipos de cromatografía de fraccionamiento.

20 Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando los compuestos de partida apropiados, o pueden separarse usando diferencias en las características fisicoquímicas entre isómeros. Por ejemplo, se obtiene un isómero óptico mediante la resolución óptica general de un racemato (por ejemplo, cristalización fraccionada o sal diastereomérica con una base o ácido quiral, de otro modo, cromatografía usando una columna quiral), o puede prepararse a partir de un compuesto de partida apropiado que sea ópticamente activo.

La actividad farmacológica del compuesto de Fórmula (I) se confirmó con el siguiente ensayo.

25 Ejemplo de ensayo 1: Acción inhibitoria contra la captación de <sup>33</sup>P-fosfato en célula de expresión de NPT-IIb de rata.

(1) Preparación de la célula de expresión de NPT-IIb de rata

30 Se usó una biblioteca de ADNc de intestino delgado de rata como molde, y se clonó una ORF de NPT-IIb de rata en p3xFLAG-CMV-10 por PCR de acuerdo con el procedimiento prescrito. Después de ello se transfectaron células 293 con el plásmido de expresión de NPT-IIb de rata clonado, obteniendo de ese modo una línea celular de expresión estable de NPT-IIb de rata usando G418.

(2) Sistema de evaluación para la inhibición de la captación de fosfato en célula de expresión de NPT-IIb de rata.

35 Las células de expresión de NPT-IIb de rata se sembraron en una placa de 96 pocillos, seguido por incubación durante una noche. Después de ello, se retiró el medio de cultivo, se lavó la placa con tampón A (N-metil-D-glucamina 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,8 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,2 mM, y HEPES 10 mM (ajustado a pH 7,4 usando HCl)), y después se añadió a la misma tampón B (NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,8 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,2 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,1 mM, y HEPES 10 mM (ajustado a pH 7,4 usando KOH)). Posteriormente, se preparó un compuesto con una  
40 concentración de 10 veces la concentración de evaluación por dilución con el tampón B y se añadió a la misma. Después se incubó el resultante en una incubadora de CO<sub>2</sub>, se añadió a la misma el tampón B suplementado con 50 µCi/ml de <sup>33</sup>P, y después se incubó el resultante de nuevo en una incubadora de CO<sub>2</sub>. Después de la reacción, se retiró el tampón y se lavó la placa con tampón C (NaCl 137 mM, Tris/HCl 10 mM, pH 7,2). Después de ello se añadió MicroScint-20 a la misma, y se midió la captación de <sup>33</sup>P usando TopCount. Se calculó una tasa de inhibición  
45 mediante la siguiente fórmula.

Tasa de inhibición (%) = (1 - (captación de <sup>33</sup>P de pocillo tratado con agente químico) / (captación de <sup>33</sup>P de pocillo con DMSO añadido)) x 100

50 La Tabla 1 ilustra ejemplos de la tasa de inhibición (Int. 1) de la captación de <sup>33</sup>P-fosfato en NPT-IIb de rata en algunos de los compuestos de la presente invención a una concentración de evaluación de eficacia de fármaco de 1 µM. Aquí, Ej. representa el número de compuestos ejemplo descritos posteriormente (lo mismo se aplicará a partir de ahora en este documento).

55

[Tabla 1]

Ej.	Int. 1 (%)
2	87
4	77
3 1	87
3 7	77
3 8	61
4 1	73

Ej.	Int. 1 (%)
6 6	76
6 7	89
7 0	60
7 9	75
9 6	70
9 9	71

4 3	65
5 3	85
6 0	86

1 0 9	86
1 2 1	79
1 7 2	48

Ejemplo de ensayo 2: Acción de inhibición del aumento en la radiactividad en sangre en rata administrada por vía oral con <sup>32</sup>P-fosfato (acción inhibitoria de la absorción de fosfato)

5 Se dejaron en ayunas ratas Wistar macho (6 a 7 semanas de edad) durante 24 horas y después se usaron como animales experimentales. El compuesto se suspendió o se disolvió con un disolvente, y se usó a una concentración de 0,6 mg/ml. El compuesto se administró por vía oral de forma forzada a una dosis de 3 mg/kg a los animales de un grupo de compuesto administrado. A los animales del grupo de control se les administró un disolvente que no contenía compuesto a una dosis de 5 ml/kg. Después de 5 minutos desde la administración del compuesto o el disolvente, se administró por vía oral una solución de fosfato que contenía <sup>32</sup>P (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 8,3 mM) al mismo a una dosis de 7,2 ml/kg. Después de 15 minutos y 30 minutos, se recogió sangre del plexo venoso orbital y se recogió el suero. Se midió la radiactividad en 0,1 ml del suero por un contador de centelleo líquido. Se consideró la AUC<sub>0-30 min</sub> calculada a partir de los recuentos medidos como una cantidad de absorción de fosfato. La tasa inhibitoria de absorción de fosfato se determinó a partir del valor de AUC<sub>0-30 min</sub> de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$\text{Tasa de inhibición de la absorción de fosfato (\%)} = (1 - \text{recuento de absorción de fosfato del grupo de compuesto administrado} / \text{recuento de absorción de fosfato del grupo normal}) \times 100$$

La Tabla 2 ilustra ejemplos de la tasa de inhibición (Int. 2) de la absorción de fosfato con respecto a algunos de los compuestos de Fórmula (I).

[Tabla 2]

Ej.	Int. 2 (%)
2	>60
4	53
6 0	56
6 6	59

Como se ha descrito anteriormente, se descubrió que el compuesto de la presente invención tiene una acción de inhibición de la captación de fosfato mediada por NPT-IIb y muestra acción de inhibición de la absorción de fosfato desde el tubo intestinal incluso *in vivo*. Por consiguiente, el compuesto de Fórmula (I) puede usarse para el tratamiento y similares de la hiperfosfatemia y similares.

La composición farmacéutica que contiene uno o dos o más tipos del compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo como un principio activo puede prepararse usando excipientes usados generalmente en la técnica relacionada, es decir, usando excipientes o vehículos para medicaciones, por procedimientos generalmente usados.

La composición puede administrarse en cualquier forma tal como administración oral usando un comprimido, una píldora, una cápsula, gránulos, polvo o líquido, y administración parenteral usando una preparación para inyección tal como inyección intraarticular, inyección intravenosa e inyección intramuscular, un supositorio, un colirio, una pomada para los ojos, un líquido transdérmico, una pomada, un parche transdérmico, un líquido transmucosa, un parche transmucosa o una inhalación.

Como una composición sólida para administración oral, se usan un comprimido, polvo, gránulos, y similares. En dicha composición sólida, se mezclan uno o dos o más tipos de principios activos con al menos un tipo de excipiente inactivo. La composición puede contener aditivos inactivos, por ejemplo, un lubricante, un agente disgregante, un estabilizante y un adyuvante de disolución de acuerdo con procedimientos comunes. El comprimido o la píldora puede recubrirse opcionalmente con azúcar o con película de un material gástrico o entérico.

Una composición líquida para administración oral incluye una emulsión, solución, suspensión, jarabe, elixir, o similar, farmacéuticamente aceptable y contiene un diluyente inactivo generalmente usado, por ejemplo, agua purificada o etanol. La composición líquida puede contener un agente auxiliar tal como un solubilizante, un humectante o una suspensión, un edulcorante, un saporífero, un aromático y un conservante, además del diluyente inactivo.

La preparación de inyección para administración parenteral contiene una solución acuosa o no acuosa estéril, una suspensión, o una emulsión. Ejemplos de la solución acuosa incluyen agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Ejemplos de la solución no acuosa incluyen alcoholes tales como etanol. Estas composiciones pueden contener adicionalmente un agente de tonicidad, un conservante, un humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizante o un solubilizante. Estos se esterilizan por, por ejemplo, filtración, en la que se filtran a

través de un filtro de retención de bacterias, por mezcla con un germicida, o por irradiación. Además, estos pueden usarse por preparación como una composición sólida estéril y disolverse o suspenderse en agua estéril o un vehículo estéril para inyección antes de su uso.

5 Ejemplos de agentes para uso externo incluyen una pomada, un emplasto, una crema, una gelatina, un cataplasma, un pulverizador, una loción, colirios, una pomada para los ojos y similares. El agente para uso externo contiene sustratos de pomadas y lociones usados generalmente, una formulación líquida acuosa o no acuosa, una suspensión, una emulsión, y similares.

10 Los agentes transmucosa tales como un agente de inhalación y un agente transnasal se usan en forma de un sólido, un líquido o un semisólido, y pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica relacionada. Por ejemplo, puede añadirse apropiadamente a los mismos un excipiente conocido, un ajustador del PH, un conservante, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizante, un espesante o similares. Para su administración, pueden usarse dispositivos apropiados para inhalación o insuflación. Por ejemplo, usando un dispositivo conocido tal como un inhalador de dosis medida o un atomizador, puede administrarse el compuesto en solitario o puede administrarse como un polvo de una mezcla formulada o como una solución o suspensión que es una combinación del compuesto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un inhalador de polvo seco y similar puede ser para administración única o administración múltiple, y puede usarse polvo seco o cápsulas que contienen polvo. Como alternativa, el compuesto puede administrarse en forma de un pulverizador de aerosol presurizado usando un agente de expulsión apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, o dióxido de carbono.

25 En líneas generales, en el caso de administración oral, una dosis diaria apropiada es de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg en términos de peso corporal, preferiblemente de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg, y más preferiblemente 0,1 mg/kg a 10 mg/kg, que se administra una vez o dos a cuatro veces en dosis separadas. En el caso de administración intravenosa, una dosis diaria apropiada es de aproximadamente 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg en términos de peso corporal, que se administra una vez o múltiples veces en dosis separadas. Además, el agente transmucosa se administra una vez al día o múltiples veces al día en dosis separadas, en una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg en términos de peso corporal. La dosis se determina apropiadamente caso por caso en consideración de los síntomas, edad, sexo y similares.

30 La composición farmacéutica de la presente invención contiene uno o más tipos del compuesto de Fórmula (I) y una sal del mismo como un principio activo, en una cantidad del 0,01 % en peso al 100 % en peso, y del 0,01 % en peso al 50 % en peso como una realización, aunque la cantidad varía con la vía de administración, las formas de dosificación, el sitio de administración, y el tipo de excipiente o aditivo.

35 El compuesto de Fórmula (I) puede usarse de forma concurrente con un agente para tratar o prevenir diversas enfermedades consideradas como enfermedades para las cuales el compuesto de Fórmula (I) es eficaz. En uso concurrente, el compuesto y el agente pueden administrarse de forma simultánea, administrarse de forma secuencial uno por uno, o administrarse a un intervalo deseado de tiempo. La preparación para administración simultánea puede ser un fármaco de combinación o preparaciones individuales.

#### [Ejemplos]

45 En lo sucesivo en el presente documento, el proceso de preparación del compuesto de Fórmula (I) se describirá en detalle en base a los ejemplos, pero la presente invención no se limita al compuesto descrito en los siguientes ejemplos. Además, el proceso de preparación de los compuestos de partida se mostrará respectivamente en los ejemplos de preparación. El proceso de preparación del compuesto de Fórmula (I) no se limita a los procesos de preparación de los ejemplos específicos mostrados a continuación. El compuesto de Fórmula (I) puede prepararse combinando estos procesos de preparación, o mediante un procedimiento que se conoce claramente por un experto en la técnica.

50 Además, en los ejemplos, los ejemplos de preparación y las tablas que se describen más adelante, se usarán las siguientes abreviaturas en algunos casos.

55 Pr: Número de ejemplo de preparación, Ej: Número de ejemplo, Estr.: Fórmula estructural (en la fórmula estructural, un compuesto al que se une "\*" es un compuesto quiral en el que el átomo de carbono correspondiente es el centro quiral; en la fórmula estructural, si se representa un cierto enlace de un compuesto por dos líneas cruzadas, el enlace es un doble enlace, y el compuesto es una mezcla de un isómero E y un isómero Z); Sín.: Proceso de preparación (el número significa que el compuesto de ejemplo correspondiente se prepara en un proceso de preparación similar al del compuesto con el número de ejemplo), PSy: Procedimiento de preparación (el número significa que el compuesto del ejemplo de preparación correspondiente se prepara en un proceso de preparación similar al del compuesto con el número del ejemplo de preparación; además, en el caso en el que los compuestos tienen más de un número de ejemplo de preparación que se separa por ",", esto significa que el compuesto se prepara por procesos de preparación sucesivos similares a dichos ejemplos de preparación empezando por la izquierda), Datos: Datos fisicoquímicos, ESI+: un valor de m/z en espectrometría de masas (ionización ESI, (M+H)<sup>+</sup> a

menos que se indique otra cosa)), ESI-: un valor de m/z en espectrometría de masas (ionización ESI, (M-H)<sup>-</sup> a menos que se indique otra cosa), EI: un valor de m/z en espectrometría de masas (ionización EI, (M)<sup>+</sup> a menos que se indique otra cosa), FAB+: un valor de m/z en espectrometría de masas (ionización FAB, (M+H)<sup>+</sup> a menos que se indique otra cosa), FAB-: un valor de m/z en espectrometría de masas (ionización FAB, (M-H)<sup>-</sup> a menos que se indique otra cosa), APCI/ESI+: un valor de m/z en espectrometría de masas (la ionización APCI y ESI se realizan al mismo tiempo, (M+H)<sup>+</sup> a menos que se indique otra cosa), CI+: un valor de m/z en espectrometría de masas (ionización CI, (M+H)<sup>+</sup> a menos que se indique otra cosa), RMN:  $\delta$  (ppm) de los picos característicos del espectro de RMN <sup>1</sup>H medido en DMSO-d<sub>6</sub>. El espectro de RMN <sup>1</sup>H del Ejemplo 60 se midió a 80 °C.

10 HCl en la fórmula estructura significa que el compuesto se aísla como un clorhidrato.

Además, una concentración mol/l se representa por M por comodidad. Por ejemplo, una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico se refiere a una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico.

### 15 **Ejemplo de Preparación 1**

A una mezcla de 6,2 ml de 2-(metilamino)etanol, 6,48 g de hidrogenocarbonato sódico, 60 ml de THF y 30 ml de agua se le añadieron gota a gota 10 ml de succinilcloruro de etilo durante 30 minutos en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4), obteniendo de esta manera 12,0 g de 4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-4-oxobutanoato de etilo.

### **Ejemplo de Preparación 2**

25 A una mezcla de 11,9 g de 4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-4-oxobutanoato de etilo y 120 ml de cloruro de metileno se le añadieron lentamente 26,0 g de Peryodinano de Dess-Martin en refrigeración con hielo, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa de tiosulfato sódico seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno, las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4), obteniendo de esta manera 4,48 g de 4-[metil(2-oxoetil)amino]-4-oxobutanoato de etilo.

### **Ejemplo de Preparación 3**

35 Usando 2,55 g de bromhidrato de 2-(ciclopropilamino)etanol y 3,54 g de hidrogenocarbonato sódico, se obtuvieron 0,60 g de 4-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]-4-oxobutanoato de etilo mediante el procedimiento similar al Ejemplo de Preparación 1.

### **Ejemplo de Preparación 4**

45 A una mezcla de 1,0 g de N'-(2,2-dimetoxietil)-N,N-dietiletano-1,2-diamina, 0,84 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, y 10 ml de cloruro de metileno se le añadieron 0,70 ml de succinilcloruro de etilo en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 1 hora en refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la mezcla se le añadieron acetato de etilo y agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de concentración a presión reducida, obteniendo de esta manera 1,2 g en forma de un producto oleoso. Una mezcla de 1,2 g del producto oleoso obtenido, 12 ml de cloruro de metileno, y 12 ml de ácido trifluoroacético (TFA) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la misma se le añadieron una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de concentración a presión reducida, obteniendo de esta manera 0,78 g de 4-[[2-(dietilamino)etil](2-oxoetil)amino]-4-oxobutanoato de etilo.

### **Ejemplo de Preparación 5**

60 A una mezcla de 50,1 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 10,3 g de paladio al 10 % sobre carbono (humedecido con H<sub>2</sub>O al 55 %), seguido de agitación durante 8 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El interior del recipiente de reacción se purgó con argón, y después el material insoluble se retiró por filtración usando celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadieron 1000 ml de agua seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 44,0 g de 4-[2-(4-aminofenil)etil]benzoato de metilo.

### **Ejemplo de Preparación 6**



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 WSC·clorhidrato en refrigeración con hielo. Después de agitar la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente, a la misma se le añadieron 450 ml de agua a temperatura ambiente seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, el precipitado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 54,2 g de 4-(2-{4-[(cianoacetil)amino]fenil}etil)benzoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 7

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. Un tubo de deshidratación de tipo Dean-Stark se fijó al reactor, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas con baño de aceite calentado a 120 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó adicionalmente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente seguido de concentración a presión reducida. A la misma se le añadieron 200 ml más de éter diisopropílico seguido de agitación durante 14 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 53,2 g de 4-[2-(4-{[ciano(ciclohexilideno)acetil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo. A una mezcla de este sólido, 4,5 g de azufre y 80 ml de DMF se le añadieron gota a gota 12,0 ml de morfolina a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 50 °C. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera saturada seguido de la extracción con acetato de etilo, y después la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro seguido de filtración, y después el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido de este modo se le añadió isopropanol, y el sólido precipitado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 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.

#### Ejemplo de Preparación 8

A una mezcla de 6,9 g de 4-[2-(4-{[(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo, 1,5 ml de piridina y 69 ml de cloruro de metileno se le añadieron gota a gota 3,27 g de cloruro de 3-(clorometil)benzoilo seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la misma se le añadió etanol, y el sólido precipitado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 9,27 g de 4-[2-(4-{[(2-{[3-(clorometil)benzoil]amino}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 9

Una mezcla de 8,00 g de 4-[2-(4-{[(2-{[3-(clorometil)benzoil]amino}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo, 4,8 ml de pentan-3-amina, 3,5 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 80 ml de DMF se agitó durante 13 horas a 80 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 %/cloroformo), obteniendo de esta manera 6,57 g de 4-[2-(4-{[2-{[3-(pentan-3-ilamino)metil]benzoil]amino}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 10

Usando 250 mg de 4-[2-(4-{[(2-{[3-(clorometil)benzoil]amino}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo y 0,25 ml de N,N'-diisopropiletilendiamina como materiales de partida, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 9, obteniendo de esta manera 220 mg de 4-[2-(4-{[(2-{[3-({isopropil[2-(isopropilamino)etil]amino)metil]benzoil]amino}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 11

Usando 1,0 g de (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo, 2,5 ml de pentan-3-amina y 10 ml de acetonitrilo como materiales de partida, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 9, obteniendo de esta manera 890 mg de [2-(pentan-3-ilamino)etil]carbamato de terc-butilo.

#### Ejemplo de Preparación 12

A una mezcla de 240 mg de 4-(2-{4-[(2-{[3-[(2-(terc-butoxicarbonil)amino]etil}(pentan-3-il)amino]metil]benzoil]amino}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo y 5,0 ml de cloruro de metileno se le añadieron 3,0 ml de TFA en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 1 hora a la misma temperatura y después agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la misma se le añadieron cloroformo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida, obteniendo de esta manera 210 mg de 4-(2-{4-[(2-{[3-[(2-

aminoetil)(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil)amino]fenil]etil]benzoato de metilo.

### Ejemplo de Preparación 13

5 A una mezcla de 210 mg de 4-[2-[4-[[2-[[3-[[2-aminoetil)(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil)amino]fenil]etil]benzoato de metilo, 0,10 ml de trietilamina, y 10 ml de cloruro de metileno se le añadieron 70 mg de succinilcloruro de etilo en refrigeración con hielo, y después la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la mezcla de reacción se le añadieron cloroformo y agua seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10 %/cloroformo), obteniendo de esta manera 170 mg de 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-etoxi-4-oxobutanoil)amino]etil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil)amino]fenil]etil]benzoato de metilo.

### Ejemplo de Preparación 14

20 A una mezcla de 800 mg de 4-[2-[4-[[2-[[3-[[pentan-3-ilamino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo, 257 mg de metil(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo, 7,5 mg de ácido acético y 16 ml de dicloroetano se le añadieron 372 mg de triacetoxiborohidruro sódico seguido de agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1), obteniendo de esta manera 908 mg de 4-[2-[4-[[2-[[3-[[2-[[terc-butoxicarbonil)(metil)amino]etil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil)amino]fenil]etil]benzoato de metilo.

### Ejemplo de Preparación 15

30 A una mezcla de 250 mg de 4-[2-[4-[[2-[[3-[[2-(metilamino)etil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo, 0,20 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 10 ml de THF en refrigeración con hielo se le añadieron 70 mg de (S)-(-)-2-isocianatopropionato de metilo seguido de agitación durante 1 hora a la misma temperatura y después durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10 %/cloroformo), obteniendo de esta manera 290 mg de 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4(S)-4,7-dimetil-3,6-dioxo-10-(pentan-3-il)-2-oxa-5,7,10-triazaundecan-11-il]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo.

### Ejemplo de Preparación 16

45 A una mezcla de 100 mg de ácido (2R)-4-metoxi-2-metil-4-oxobutanoico y 10 ml de cloruro de metileno se le añadieron 0,10 ml de cloruro de oxalilo y 0,020 ml de DMF en este orden en refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadieron 5,0 ml de una solución de cloruro de metileno a una mezcla de 200 mg de 4-[2-[4-[[2-[[3-[[2-(metilamino)etil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo, 0,10 ml de trietilamina, y 5,0 ml de cloruro de metileno en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 1 hora a la misma temperatura y después durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a la misma se le añadieron cloroformo y agua seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10 %/cloroformo), obteniendo de esta manera 230 mg de 4-[2-[4-[[2-[[3-[[2-[[2-(2R)-4-metoxi-2-metil-4-oxobutanoil](metil)amino]etil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo.

### Ejemplo de Preparación 17

60 A una mezcla de 220 mg de 4-[2-[4-[[2-[[3-[[2-(metilamino)etil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo, 0,20 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 5,0 ml de cloruro de metileno se le añadieron 100 mg de anhídrido 2,2-dimetilglutárico en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 1 hora a la misma temperatura y después durante un día a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 200 mg de carbonato potásico y 10 ml de DMF, al mismo se le añadieron 150 mg más de yoduro de metilo en refrigeración con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora en refrigeración con hielo y después durante un día a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua seguido de la extracción con acetato de

etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 %/cloroformo), obteniendo de esta manera 260 mg de 4-[2-(4-[[2-[[3-[[2-[[5-metoxi-4,4-dimetil-5-oxopentanoil)(metil)amino]etil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil)amino]fenil]etil]benzoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 18

A una mezcla de 1,0 g de 3-(metilamino)propan-1-ol y 10 ml de metanol se le añadieron 3,0 g de dicarbonato de di-terc-butilo en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 5 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:7), obteniendo de esta manera 2,05 g de (3-hidroxiopropil)metilcarbamato de terc-butilo.

#### Ejemplo de Preparación 19

A una mezcla de 1,5 g de 2-(3-bromofenil)etanol, 1,0 g de imidazol y 15 ml de DMF se le añadieron 2,8 g de terc-butil(cloro)difenilsilano en refrigeración con hielo, y seguido de agitación durante 1 hora a la misma temperatura y después durante un día a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron éter dietílico y agua seguido de la extracción con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3), obteniendo de esta manera 3,27 g de [2-(3-bromofenil)etoxi](terc-butil)difenilsilano.

#### Ejemplo de Preparación 20

A una mezcla de 3,27 g de [2-(3-bromofenil)etoxi](terc-butil)difenilsilano y 50 ml de THF se le añadieron lentamente 5,5 ml de butil-litio (solución 1,62 M en hexano) a -78 °C seguido de agitación durante 30 minutos a -78 °C. Además, en la mezcla de reacción se añadió por soplado dióxido de carbono a -78 °C, y la temperatura de la misma se aumentó lentamente a temperatura ambiente seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se neutralizó con 9,0 ml de ácido clorhídrico 1,0 M. A la misma se le añadió acetato de etilo para separar la capa orgánica, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:6), obteniendo de esta manera 1,45 g de ácido 3-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)benzoico.

#### Ejemplo de Preparación 21

A una mezcla de 480 mg de ácido 3-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)benzoico y 10 ml de cloruro de metileno se le añadieron 160 mg de 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron 10 ml de una solución de cloruro de metileno que contenía 450 mg de 4-[2-(4-[[2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil)amino]fenil]etil]benzoato de metilo y 0,20 ml de piridina en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 1 hora en refrigeración con hielo y después durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la misma se le añadieron acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y salmuera saturada en este orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1), obteniendo de esta manera 830 mg de 4-[2-(4-[[2-[[3-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil)amino]fenil]etil]benzoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 22

A una mezcla de 830 mg de 4-[2-(4-[[2-[[3-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil)amino]fenil]etil]benzoato de metilo y 10 ml de THF se le añadieron 1,5 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (solución 1,0 M en THF) en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 4 horas a temperatura ambiente y después durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10 %/cloroformo), obteniendo de esta manera 540 mg de 4-[2-(4-[[2-[[3-(2-hidroxi)etil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil)amino]fenil]etil]benzoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 23

Usando 250 mg de 4-[2-(4-[[2-[[3-(2-hidroxi)etil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil)amino]fenil]etil]benzoato de metilo y 450 mg de Peryodinano de Dess-Martin, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 2, y después se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 14, obteniendo de

esta manera 260 mg de 4-[2-[4-[[2-[(3-[2-(pentan-3-ilamino)etil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 24

5 Se añadió una mezcla de 640 mg de glicolato de metilo, 0,60 ml de piridina y 10 ml de cloruro de metileno a 10 ml de una solución de cloruro de metileno que incluía 1,44 g de cloroformiato de 4-nitrofenilo a temperatura ambiente seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadieron éter dietílico y agua y se separó una capa orgánica. La capa orgánica se lavó  
10 secuencialmente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (usando únicamente cloroformo), obteniendo de esta manera 320 mg de [[(4-nitrofenoxi)carbonil]oxi]acetato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 25

15 A una mezcla de 16,5 g de 1-(4-nitrofenil)etanona, 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 calentamiento a reflujo durante 8 horas. El precipitado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 24,6 g de un producto en bruto. El producto en bruto se suspendió en 100 ml de etanol seguido de calentamiento a reflujo durante 6 horas. El precipitado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 24,0 g de 4-[3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il]benzoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 26

25 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 en refrigeración con hielo. A la mezcla de reacción se le añadieron en una atmósfera de argón 500 mg de paladio al 10 % sobre carbono. Después de realizar una purga de hidrógeno (3 atm) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 24 horas. El material insoluble se retiró por filtración usando celite, y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al residuo en refrigeración con hielo para neutralizar el residuo, y después se realizó la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo), obteniendo de esta manera 2,9 g de 4-[3-(4-aminofenil)propil]benzoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 27

35 Una mezcla de 194 mg de 4-[2-[4-[[2-[(3-[(ciclopropil[2-(metilamino)etil]amino)metil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo, 0,050 ml de ácido (2-metoxietoxi)acético, 84 mg de WSC-clorhidrato, y 5,0 ml de DMF se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 %/cloroformo), obteniendo de esta manera 200 mg de 4-[2-[4-[[2-[(3-[(11-ciclopropil-8-metil-7-oxo-2,5-dioxa-8,11-diazadodecan-12-il]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 28

50 Usando 1,4 ml de ácido (2-metoxietoxi)acético y 1,0 g de 3-(metilamino)propan-1-ol como materiales de partida, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 16, obteniendo de esta manera 2,19 g de N-(3-hidroxipropil)-2-(2-metoxietoxi)-N-metilacetamida.

#### Ejemplo de Preparación 29

55 Usando 2,0 g de 4-[2-[4-[[2-[(3-(clorometil)benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo, 1,0 g de [2-(ciclopropilamino)etil]carbamato de terc-butilo, 0,76 g de carbonato potásico y 40 ml de DMF se obtuvieron 2,5 g de 4-(2-[4-[[2-[(3-[[2-[(terc-butoxicarbonil]amino]etil](ciclopropil)amino]metil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo mediante el procedimiento similar al Ejemplo de Preparación 9.

#### Ejemplo de Preparación 30

65 Una mezcla de 1,0 g de 4-(2-[4-[[2-[(3-[(2-aminoetil)(ciclopropil)amino]metil]benzoil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo, 0,20 ml de bromoacetato de etilo, 212 mg de carbonato potásico y 20 ml de DMF se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se

secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, obteniendo de esta manera 140 mg de 4-{2-[4-({2-({3-[(ciclopropil{2-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]etil}amino)metil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo.

### Ejemplo de Preparación 31

Usando 200 mg de (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y 421 mg de Peryodinano de Dess-Martin, se realizó una reacción mediante el procedimiento similar al Ejemplo de Preparación 2. Posteriormente, el producto de reacción se hizo reaccionar con 300 mg de 4-{2-[4-({2-({3-[(pentan-3-ilmino)metil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo mediante el procedimiento similar al Ejemplo de Preparación 14, obteniendo de esta manera 350 mg de (2S)-2-({3-({3-[(4-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}fenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil}bencil)(pentan-3-il)amino}metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

### Ejemplo de Preparación 32

A una mezcla de 200 mg de 4-{2-[4-({2-({3-[(2-(metilamino)etil)(pentan-3-il)amino}metil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo, 48 mg de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 4 ml de dioxano se le añadieron 44 mg de 3,3-dimetildihidrofuran-2,5-diona seguido de agitación durante la noche a 65 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se le añadieron acetato de etilo y agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, obteniendo de esta manera 200 mg de ácido 4-[(2-({3-({3-[(4-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}fenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil}bencil)(pentan-3-il)amino}etil)(metil)amino]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico.

### Ejemplo de Preparación 33

Usando 200 mg de 4-{2-[4-({2-({3-[(2-(metilamino)etil)(pentan-3-il)amino}metil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo, 60 mg de adipato de monoetilo y 0,10 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina como materiales de partida, y usando 142 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) como un agente de condensación, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 27, obteniendo de esta manera 200 mg de 4-{2-[4-({2-({3-[(2-({6-etoxi-6-oxohexanoil)(metil)amino}etil)(pentan-3-il)amino}metil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo.

### Ejemplo de Preparación 34

Usando 220 mg de 4-{2-[4-({2-({3-[(2-(cloroacetil)(metil)amino}etil)(pentan-3-il)amino}metil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo, 60 mg de clorhidrato de éster etílico de sarcosina, y 120 mg de carbonato potásico, se obtuvieron 200 mg de 4-{2-[4-({2-({3-[(5,8-dimetil-6,10-dioxo-2-(pentan-3-il)-11-oxa-2,5,8-triazatridec-1-il]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo mediante el procedimiento similar al Ejemplo de Preparación 9.

### Ejemplo de Preparación 35

A 4,8 g de etil 2,2'-piperazin-1,4-diildiacetato de terc-butilo se le añadieron 20 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrogeno/acetato de etilo seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. El material insoluble generado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 4,0 g de clorhidrato del ácido [4-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazin-1-il]acético.

### Ejemplo de Preparación 36

Usando 200 mg de 4-{2-[4-({2-({3-[(2-(metilamino)etil)(pentan-3-il)amino}metil]benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil}amino)fenil]etil}benzoato de metilo y 79 mg de 3-(bromometil)benzoato de metilo, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 30, obteniendo de esta manera 220 mg de 3-[(2-({3-[(4-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}fenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil}bencil)(pentan-3-il)amino}etil)(metil)amino]metil}benzoato de metilo.

### Ejemplo de Preparación 37

A 1,0 g de 2-(hidroximetil)isonicotinato de etilo se le añadieron 3,0 ml de cloruro de tionilo seguido de agitación durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron 4,0 ml de pentan-3-amina y 20 ml de DMF seguido de agitación durante la noche a 70 °C. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

silíce, obteniendo de esta manera 1,3 g de 2-[(pentan-3-ilamino)metil]isonicotinato de etilo.

#### Ejemplo de Preparación 38

5 Una mezcla de 1,9 g de 2-[[2-[(4-terc-butoxi-4-oxobutanoil)(metil)amino]etil](pentan-3-il)amino]metil]isonicotinato de etilo, 8,2 ml de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico, 8,0 ml de metanol y 16 ml de THF se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó usando ácido clorhídrico 1,0 M, a la misma se le añadió agua seguido de la extracción con cloroformo-metanol. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida, obteniendo de esta manera 1,5 g de ácido  
10 2-[[2-[(4-terc-butoxi-4-oxobutanoil)(metil)amino]etil](pentan-3-il)amino]metil]isonicotínico.

#### Ejemplo de Preparación 39

15 A 20 ml de una solución en dioxano que contenía 2,0 g de 2-bromo-5-nitropiridina se le añadieron 1,58 g de 4-etinilbenzoato de metilo, 4,1 ml de N-isopropilpropan-2-amina y 281 mg de yoduro de cobre (I), y a la misma se le añadieron 504 mg más de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) en una atmósfera de argón seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de acetato de etilo, el material insoluble precipitado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 2,45 g de 4-[(5-nitropiridin-2-il)etinil]benzoato de metilo.  
20

#### Ejemplo de Preparación 40

25 Usando 120 mg de 2-[[3-[(ciclopropilamino)metil]benzoil]amino]-N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida y 120 mg de 5-cloro-5-oxopentanoato de etilo, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 13, obteniendo de esta manera 105 mg de 5-(ciclopropil[3-[[3-[[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]bencil]amino)-5-oxopentanoato de etilo.

#### Ejemplo de Preparación 41

30 Usando 300 mg de 4-{2-[4-[[2-[[3-[(ciclopropilamino)metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil}benzoato de metilo, se obtuvieron 198 mg de ácido 5-{ciclopropil[3-[[3-[[4-2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]bencil]amino}-3,3-dimetil-5-oxopentanoico mediante el procedimiento similar al Ejemplo de Preparación 32.

#### Ejemplo de Preparación 42

35 A una mezcla de 150 mg de 4-{3-[4-[[2-[[3-[(isopropilamino)metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]propil}benzoato de metilo y 3,5 ml de THF se le añadieron 0,045 ml de trietilamina y 28 mg de trifosgeno en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadieron 0,080 ml de isonipecotato de etilo seguido de agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, y después la extracción se realizó usando cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (gel de sílice NH fabricado por FUJII SILYSIA CHEMICAL LTD. (gel de sílice de tipo amino (tratado con aminopropilo)), (hexano:acetato de etilo = 1:1)), obteniendo de esta manera 178 mg de 1-{isopropil[3-[[3-[[4-3-[4-(metoxicarbonil)fenil]propil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]bencil]carbamoil]piperidin-4-carboxilato de etilo.  
40  
45

#### Ejemplo de Preparación 43

50 Usando 116 mg de 4-{3-[4-[[2-[[3-[(isopropilamino)metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]propil}benzoato de metilo y 50 mg de ácido 6-(metoxicarbonil)piridin-2-carboxílico como materiales de partida, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 33, obteniendo de esta manera  
55 115 mg de 6-{isopropil[3-[[3-[[4-3-[4-(metoxicarbonil)fenil]propil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]bencil]carbamoil]piridin-2-carboxilato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 44

60 Usando 550 mg de 4-{2-[4-[[2-[[3-[(isopropilamino)metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil}benzoato de metilo y 200 mg de ácido 4-(dietoxifosforil)butanoico como materiales de partida, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 27, obteniendo de esta manera 600 mg de 4-[2-(4-[[2-[[3-[[4-(dietoxifosforil)butanoil](isopropil)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo.  
65

#### Ejemplo de Preparación 45

Usando 1,0 g de 4-[2-(4-[[2-[[3-(clorometil)benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo y 1,8 ml de amoniaco acuoso al 28 %, se obtuvieron 900 mg de 4-[2-(4-[[2-[[3-(aminometil)benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo mediante el procedimiento similar al Ejemplo de Preparación 9.

#### Ejemplo de Preparación 46

Usando 370 mg de 4-(2-[4-[[2-[[3-[[cloroacetil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo y 400 mg de isonipecotato de etilo, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 30, obteniendo de esta manera 380 mg de 1-(2-[[3-[[3-[[4-(2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]bencil](pentan-3-il)amino]-2-oxoetil)piperidin-4-carboxilato de etilo.

#### Ejemplo de Preparación 47

A una mezcla de 3,0 g de ácido 3-formilbenzoico y 30 ml de cloruro de metileno se le añadieron 1,7 ml de cloruro de oxalilo y 0,020 ml de DMF en este orden en refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una mezcla del resultante y 30 ml de cloruro de metileno a una mezcla de 2,8 ml de 2-(trimetilsilil)etanol, 1,6 ml de piridina y 30 ml de cloruro de metileno seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la misma se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), obteniendo de esta manera 3,5 g de 3-formilbenzoato de 2-(trimetilsilil)etilo.

#### Ejemplo de Preparación 48

Usando 500 mg de 3-formilbenzoato de 2-(trimetilsilil)etilo y 188 mg de 3-aminopiridina, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 14, obteniendo de esta manera 505 mg de 3-[[piridin-3-ilamino]metil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo.

#### Ejemplo de Preparación 49

Usando 375 mg de 3-[[5-etoxi-5-oxopentanoil](piridin-3-il)amino]metil]benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo y 1,0 ml de TBAF 1,0 M (solución en THF), se obtuvieron 160 mg de ácido 3-[[5-etoxi-5-oxopentanoil](piridin-3-il)amino]metil]benzoico mediante el procedimiento similar al Ejemplo de Preparación 22.

#### Ejemplo de Preparación 50

A una mezcla de 8,99 g de 2-[[3-[[pentan-3-ilamino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de terc-butilo y 100 ml de cloruro de metileno se le añadieron 30 ml de TFA seguido de agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se realizó una destilación azeotrópica usando tolueno. Al residuo se le añadieron 4,3 ml de cloruro de tionilo y 50 ml de tolueno, y al mismo se le añadieron gota a gota 0,10 ml de DMF seguido de agitación durante 1 hora a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la misma se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2), obteniendo de esta manera 7,05 g de 2-[[3-[[pentan-3-ilamino]metil]fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1]benzotieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona.

#### Ejemplo de Preparación 51

A una mezcla de 4,81 g de ácido 2,2-dimetil-5-oxo-5-[[3-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1]benzotieno[2,3-d][1,3]oxazin-2-il)bencil](pentan-3-il)amino]pentanoico y 50 ml de DMF se le añadieron 2,59 g de yoduro de metilo y 3,16 g de carbonato potásico, seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. A una mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol, obteniendo de esta manera 3,24 g de 2,2-dimetil-5-oxo-5-[[3-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1]benzotieno[2,3-d][1,3]oxazin-2-il)bencil](pentan-3-il)amino]pentanoato de metilo en forma de un sólido de color amarillento blanco.

#### Ejemplo de Preparación 52

Se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (1,0 M en THF) 1,1 ml a una mezcla de 200 mg de 2,2-dimetil-5-oxo-5-[[3-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1]benzotieno[2,3-d][1,3]oxazin-2-il)bencil](pentan-3-il)amino]pentanoato de

metilo, 90 mg de 4-[2-(morfolin-4-il)etil]anilina, y 5,0 ml de THF en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 30 minutos a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1), obteniendo de esta manera 164 mg de 2,2-dimetil-5-[[3-[[4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]bencil](pentan-3-il)amino]-5-oxopentanoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 53

Un complejo de borano-THF (solución 1,08 M en THF) de 23 ml se añadió gota a gota a una mezcla de 3,02 g de 4-[3-(4-nitrofenil)propanoil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y THF 40 ml en refrigeración con hielo en una atmósfera de argón seguido de agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente, y después el calentamiento a reflujo se realizó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y a la misma se le añadieron gota a gota 30 ml de metanol seguido de agitación durante 3 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadieron agua y acetato de etilo seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 %/cloroformo), obteniendo de esta manera 2,78 g de 4-[3-(4-nitrofenil)propil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

#### Ejemplo de Preparación 54

Usando 180 mg de 2,2-dimetil-5-oxo-5-[pentan-3-il(3-[[3-[[4-[3-(piperazin-1-il)propil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]bencil)amino]pentanoato de metilo y 0,06 ml de una solución acuosa al 37 % de formalina, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 14, obteniendo de esta manera 152 mg de 2,2-dimetil-5-[[3-[[4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]bencil](pentan-3-il)amino]-5-oxopentanoato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 55

A una mezcla de 680 mg de (5-nitropiridin-2-il)acetato de terc-butilo y 10 ml de DMF se le añadieron 373 mg de hidruro sódico (55 %, dispersión en parafina líquida) en refrigeración con hielo en una atmósfera de argón seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Además, a la misma se le añadieron gota a gota 0,62 ml de yoduro de metilo en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1), obteniendo de esta manera 582 mg de 2-metil-2-(5-nitropiridin-2-il)propanoato de terc-butilo.

#### Ejemplo de Preparación 56

A una mezcla de 200 mg de N-[4-(benciloxi)fenil]-2-[[3-(morfolin-4-ilmetil)benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida y 6,0 ml de TFA se le añadieron 255 mg de 1,2,3,4,5-pentametilbenceno seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a la misma se le añadieron acetato de etilo y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 3 %/cloroformo), obteniendo de esta manera 169 mg de N-(4-hidroxifenil)-2-[[3-(morfolin-4-ilmetil)benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida.

#### Ejemplo de Preparación 57

Usando 169 mg de N-(4-hidroxifenil)-2-[[3-(morfolin-4-ilmetil)benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida y 95 mg de 4-(bromometil)benzoato de metilo, se obtuvieron 193 mg de 4-[[4-[[2-[[3-(morfolin-4-ilmetil)benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenoxi]metil]benzoato de metilo mediante el procedimiento similar al Ejemplo de Preparación 30.

#### Ejemplo de Preparación 58

Usando 610 mg de 4-(2-{4-[[2-[[3-[[1-[N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicil]piperidin-4-il](ciclopropil)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo y 5,0 ml de TFA como materiales de partida, realizaron secuencialmente la reacción de desprotección similar al Ejemplo de Preparación 12 y la reacción de amidación similar al Ejemplo de Preparación 32 se, obteniendo de esta manera 240 mg de ácido 4-[[2-(4-{ciclopropil[3-[[3-[[4-[2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]bencil]amino]piperidin-1-il)-2-oxoetil](metil)amino]-4-oxobutanoico.



**Ejemplo de Preparación 59**

Usando 250 mg de 4-{2-[4-{{2-{{3-{{(ciclopropilamino)metil}benzoi}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil}amino}fenil}etil}benzoato de metilo y 153 mg de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo como materiales de partida, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 30, obteniendo de esta manera 307 mg de 2-{ciclopropil[3-{{3-{{4-{{2-{{4-{{(metoxicarbonil)fenil}etil}fenil}carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il}carbamoil}bencil}amino}pirimidin-5-carboxilato de etilo.

**Ejemplo de Preparación 60**

Una mezcla de 22,2 g de ácido 2-{{3-{{(morfolin-4-ilmetil}benzoi}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxílico y 230 ml de tolueno se calentó a 60 °C, y a la misma se le añadieron 20 ml de cloruro de tionilo seguido de agitación durante 1 hora a 60 °C. El material insoluble se recogió por filtración y se lavó con tolueno. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo al material recogido por filtración seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol, obteniendo de esta manera 18,9 g de 2-{{3-{{(morfolin-4-ilmetil}fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1]benzotieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona.

**Ejemplo de Preparación 61**

Usando 300 mg de 4-{2-[4-{{2-{{3-{{(ciclopropilamino)metil}benzoi}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil}amino}fenil}etil}benzoato de metilo y 289 mg de 4-bromobutirato de etilo, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 30, obteniendo de esta manera 201 mg de 4-(2-{{4-{{2-{{3-{{(ciclopropil(4-etoxi-4-oxobutil)amino}metil}benzoi}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil}amino}fenil}etil}benzoato de metilo.

**Ejemplo de Preparación 62**

A una mezcla de 5,27 g de 5-metiltiofeno-2-carboxilato de bencilo y 100 ml de tetracloruro de carbono se le añadieron 4,18 g de N-bromosuccinimida (NBS) y 142 mg de azobisisobutironitrilo (AIBN) seguido de agitación durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3), obteniendo de esta manera 4,44 g de 5-(bromometil)tiofeno-2-carboxilato de bencilo.

**Ejemplo de Preparación 63**

A una mezcla de 2,18 g de 5-(bromometil)tiofeno-2-carboxilato de bencilo y 26 ml de tolueno se le añadieron 1,86 g de trifetilfosfina seguido de agitación durante la noche a 80 °C. El material insoluble se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 2,89 g de bromuro de {{5-{{(benciloxi)carbonil}-2-tienil}metil}(trifenil)fosfonio.

**Ejemplo de Preparación 64**

Una mezcla de 3,01 g de 5-(morfolin-4-ilmetil)tiofeno-2-carboxilato de metilo y 30 ml de ácido clorhídrico 6,0 M se sometió a calentamiento a reflujo durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con acetonitrilo, obteniendo de esta manera 3,05 g de clorhidrato del ácido 5-(morfolin-4-ilmetil)tiofeno-2-carboxílico.

**Ejemplo de Preparación 65**

Usando 3,42 g de 6-metilpirazin-2-carboxilato de metilo y 4,40 g de NBS, se realizó una reacción de bromación mediante el procedimiento similar al Ejemplo de Preparación 62. Posteriormente, usando 10 ml de morfolina como amina, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 9, obteniendo de esta manera 987 mg de 6-(morfolin-4-ilmetil)pirazin-2-carboxilato de metilo.

**Ejemplo de Preparación 66**

Usando 1,2 g de 4-(4-etoxi-4-oxobutanoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 1,0 ml de una solución de cloruro de hidrogeno 4,0 M/acetato de etilo, se realizó la reacción similar al Ejemplo de Preparación 35, obteniendo de esta manera 900 mg de clorhidrato de 4-oxo-4-(piperazin-1-il)butanoato de etilo.

**Ejemplo de Preparación 67**

A una mezcla de 306 mg de clorhidrato de N-ciclopropil-N-{{3-{{4-{{2-{{4-{{(metoxicarbonil)fenil}etil}fenil}carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il}carbamoil}bencil}glicina y 5,0 ml de diclorometano se le añadieron 0,182 ml de trietilamina, 91 mg de clorhidrato de N-metilglicinato de metilo, 125 mg de WSC·clorhidrato y 88 mg de HOBt seguido de agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido

de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, obteniendo de esta manera 152 mg de N-ciclopropil-N-[3-((3-(4-(2-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)fenil)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)carbamoil)encil]glicil-N-metilglicinato de metilo.

#### Ejemplo de Preparación 68

Mediante un procedimiento similar al Ejemplo de Preparación 37, se hicieron reaccionar 197 mg de 4-(2-(4-((2-((3-((2-hidroxi)etil)(pentan-3-il)amino)metil)benzoil)amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil)amino)fenil)etil)benzoato de metilo con 0,10 ml de cloruro de tionilo, y después el resultante se hizo reaccionar con 325 mg de isonipeotato de etilo, obteniendo de esta manera 206 mg de 1-(2-((3-((3-(4-(2-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)fenil)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)carbamoil)encil)(pentan-3-il)amino)etil)piperidin-4-carboxilato de etilo.

#### Ejemplo de Preparación 69

A una mezcla de 2,88 g de bromuro de ((5-((benciloxi)carbonil)-2-tienil)metil)(trifenil)fosfonio, 823 mg de 4-nitrobenzaldehído y 30 ml de THF se le añadieron gota a gota 1,0 ml de una solución 5,0 M de metóxido sódico/metanol seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1,0 M, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:6). Al residuo obtenido se le añadieron 10 ml de metanol y 10 ml de THF, y al mismo se le añadieron 98 mg de paladio al 10 % sobre carbono en un flujo de argón seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró usando celite, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1), obteniendo de esta manera 765 mg de 5-[2-(4-aminofenil)etil]tiofeno-2-carboxilato de metilo.

Los compuestos de los Ejemplos de Preparación 70 a 315 mostrados en la siguiente tabla se prepararon de manera similar a los Ejemplos de Preparación 1 a 69. La siguiente tabla muestra la estructura, datos fisicoquímicos y proceso de preparación de los compuestos de los ejemplos de preparación.

#### Ejemplo 1

A una mezcla de 1,00 g de 4-(2-(4-((2-((3-((pentan-3-il)amino)metil)benzoil)amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil)amino)fenil)etil)benzoato de metilo, 1,00 g de triacetoxiborohidruro sódico, 0,50 ml de ácido acético y 20 ml de cloruro de metileno se le añadieron 473 mg de 4-[metil(2-oxoetil)amino]-4-oxobutanoato de etilo seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron 498 mg más de triacetoxiborohidruro sódico y 237 mg de 4-[metil(2-oxoetil)amino]-4-oxobutanoato de etilo seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo), obteniendo de esta manera 1,19 g de 4-(2-(4-((2-((3-((2-((4-etoxi-4-oxobutanoil)(metil)amino)etil)(pentan-3-il)amino)metil)benzoil)amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil)amino)fenil)etil)benzoato de metilo.

#### Ejemplo 2

Una mezcla de 1,18 g de 4-(2-(4-((2-((3-((2-((4-etoxi-4-oxobutanoil)(metil)amino)etil)(pentan-3-il)amino)metil)benzoil)amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil)amino)fenil)etil)benzoato de metilo, 5,0 ml de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico y 24 ml de etanol se sometió a calentamiento a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a la misma se le añadieron 4 ml de ácido clorhídrico 1,0 M. Después, a la misma se le añadieron 600 mg de ácido lactobiónico para neutralizar la mezcla, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10 %/cloroformo) para proporcionar 1,10 g de un producto. Se añadieron 3,0 ml de acetonitrilo y 0,40 ml de ácido clorhídrico 1,0 M a 300 mg de este producto, y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna ODS (acetonitrilo al 50 %/ácido clorhídrico 0,01 M) seguido de liofilización, obteniendo de esta manera 253 mg de clorhidrato del ácido 4-(2-(4-((2-((3-((2-((3-carboxipropanoil)(metil)amino)etil)(pentan-3-il)amino)metil)benzoil)amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil)amino)fenil)etil)benzoico.

#### Ejemplo 2A

A una mezcla de 100 mg del ácido 4-(2-(4-((2-((3-((2-((3-carboxipropanoil)(metil)amino)etil)(pentan-3-il)amino)metil)benzoil)amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil)amino)fenil)etil)benzoico que se obtuvo

por purificación cromatográfica como se describe en el Ejemplo 2, 3,0 ml de etanol, 1,5 ml de agua y 0,26 ml de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico se le añadieron gota a gota 1,3 ml de una solución acuosa 0,1 M de cloruro de magnesio. La mezcla de reacción se agitó durante una noche con calentamiento a reflujo, y después el sólido precipitado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 89 mg de un hidrato de 4-(2-{4-[[2-[(3-[[2-[(3-carboxilatopropanoil)(metil)amino]etil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino}fenil]etil]benzoato de magnesio en forma del cristal. ESI+:781.

### Ejemplo 3

Se añadió una mezcla de 100 mg de 4-(4-nitrofenoxi)carbonil]oxi]acetato de metilo y 5,0 ml de THF a una mezcla de 180 mg de 4-[2-(4-[[2-[(3-[[2-(metilamino)etil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil]etil]benzoato de metilo, 0,15 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 5,0 ml de THF en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (hexano:cloroformo = 4:6), obteniendo de esta manera 204 mg de 4-[2-(4-[[2-[(3-[[7-metil-3,6-dioxo-10-(pentan-3-il)-2,5-dioxa-7,10-diazaundecan-11-il]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino}fenil]etil]benzoato de metilo.

### Ejemplo 4

A una mezcla de 203 mg de 4-[2-(4-[[2-[(3-[[7-metil-3,6-dioxo-10-(pentan-3-il)-2,5-dioxa-7,10-diazaundecan-11-il]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino}fenil]etil]benzoato de metilo, 4,0 ml de metanol y 4,0 ml de THF se le añadieron 1,5 ml de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico a temperatura ambiente seguido de agitación durante 14 horas a 60 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico 1,0 M en refrigeración con hielo seguido de concentración a presión reducida. Al residuo se le añadió un disolvente mixto (metanol/cloroformo = 15/85), el material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 15%/cloroformo). Al producto obtenido se le añadió un disolvente mixto (acetoniitrilo/agua = 90/10), al mismo se le añadieron 0,5 ml de ácido clorhídrico 1,0 M en refrigeración con hielo, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se sometió a liofilización, obteniendo de esta manera 186 mg de clorhidrato del ácido 4-(2-{4-[[2-[(3-[[2-[[carboximetoxi]carbonil](metil)amino]etil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino}fenil]etil]benzoico.

### Ejemplo 4A

A una mezcla de 100 mg del ácido 4-(2-{4-[[2-[(3-[[2-[[carboximetoxi]carbonil](metil)amino]etil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino}fenil]etil]benzoico que se obtuvo por la purificación cromatográfica como se ha descrito en el Ejemplo 4 y 0,5 ml de etanol se le añadieron 0,26 ml de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico a temperatura ambiente seguido de agitación durante 15 minutos a 80 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota 1,3 ml de una solución acuosa 0,1 M de cloruro de magnesio, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos con calentamiento a reflujo. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,49 ml de agua seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora más. A la mezcla de reacción se le añadieron 1,5 ml de etanol seguido de agitación durante 1 hora más con calentamiento a reflujo, y después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 105 mg de un hidrato de 4-(2-{4-[[2-[(3-[[2-[[carboxilatometoxi]carbonil](metil)amino]etil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino}fenil]etil]benzoato de magnesio en forma del cristal. ESI+: 783.

### Ejemplo 5

Una mezcla de 195 mg de 4-[2-(4-[[2-[(3-[[11-ciclopropil-8-metil-7-oxo-2,5-dioxa-8,11-diazadodecan-12-il]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil]etil]benzoato de metilo, 1,0 ml de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico, y 5,0 ml de metanol se agitó durante 15 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se le añadieron 1,0 ml de ácido clorhídrico 1,0 M, y la extracción se realizó usando cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10%/cloroformo). El material tipo espuma obtenido se disolvió en 5,0 ml de acetato de etilo, y al mismo se le añadieron 0,13 ml de solución de cloruro de hidrogeno 4,0 M/acetato de etilo en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo seguido de secado a presión reducida, obteniendo de esta manera 108 mg de clorhidrato del ácido 4-[2-(4-[[2-[(3-[[11-ciclopropil-8-metil-7-oxo-2,5-dioxa-8,11-diazadodecan-12-il]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il)carbonil]amino}fenil]etil]benzoico.

**Ejemplo 6**

Una mezcla de 140 mg de 4-[2-[4-[[2-[[3-[[ciclopropil(2-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]etil)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo, 1,0 ml de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico, 1,0 ml de metanol, y 2,0 ml de THF se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron 1,0 ml de ácido clorhídrico 1,0 M. El sólido precipitado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 113 mg de ácido 4-(2-[4-[[2-[[3-[[2-[[carboximetil]amino]etil](ciclopropil)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoico.

**Ejemplo 7**

Usando 160 mg de 4-[2-[4-[[2-[[3-[[ciclopropil(2-(metilamino)etil)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo y 70 mg de 3-(bromometil)benzoato de metilo como materiales de partida, se realizaron secuencialmente la alquilación similar como en el Ejemplo de Preparación 30 y la hidrólisis similar al Ejemplo 2, obteniendo de esta manera 69 mg de diclorhidrato del ácido 3-[[2-[[3-[[4-[2-(4-carboxifenil]etil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]bencil](ciclopropil)amino]etil](metil)amino]metil]benzoico.

**Ejemplo 8**

Usando 320 mg de 4-(2-[5-[[2-[[2-[[4-terc-butoxi-4-oxobutanoil](metil)amino]etil](pentan-3-il)amino]metil]isonicotinoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]piridin-2-il]etil]benzoato de metilo como un material de partida, se realizaron la eliminación de un grupo terc-butilo con 3,0 ml de TFA en las condiciones similares al Ejemplo 10 como se describe más adelante, y la hidrólisis similar al Ejemplo 2, obteniendo de esta manera 279 mg de triclorhidrato del ácido 4-(2-[5-[[2-[[2-[[3-carboxipropanoil](metil)amino]etil](pentan-3-il)amino]metil]isonicotinoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]piridin-2-il]etil]benzoico.

**Ejemplo 9**

Una mezcla de 180 mg de ácido 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-(dietoxifosforil)butanoil](isopropil)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoico, 0,040 ml de bromotrimetilsilano, y 3,6 ml de cloroformo se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, obteniendo de esta manera 42 mg de ácido 4-(2-[4-[[2-[[3-[[4-[etoxi(hidroxi)fosforil]butanoil](isopropil)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoico.

**Ejemplo 10**

Una mezcla de 675 mg de 5-[[3-[[3-[[6-(1-terc-butoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)piridin-3-il]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]bencil](pentan-3-il)amino]-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de metilo, 10 ml de cloruro de metileno, y 1,3 ml de TFA se agitó 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10%/cloroformo), obteniendo de esta manera 550 mg de ácido 2-[5-[[2-[[3-[[5-metoxi-4,4-dimetil-5-oxopentanoil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]piridin-2-il]-2-metilpropanoico.

**Ejemplo 11**

A una mezcla de 410 mg de ácido 2-[5-[[2-[[3-[[5-metoxi-4,4-dimetil-5-oxopentanoil](pentan-3-il)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]piridin-2-il]-2-metilpropanoico, 75 mg de 4-metilmorfolina y 10 ml de THF se le añadieron 0,089 ml de clorofornio de isobutilo en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y después el filtrado se enfrió con hielo. A la misma se le añadieron 65 mg de borohidruro sódico y 1,0 ml de agua seguido de agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2), obteniendo de esta manera 155 mg de 5-[[3-[[3-[[6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]bencil](pentan-3-il)amino]-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de metilo.

**Ejemplo 12**

Una mezcla de 150 mg de ácido 4-[[2-[[3-(morfolin-4-ilmetil)benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]benzoico, 57 mg de N,N-dietil-p-fenilenodiamina, 61 mg de WSC-clorhidrato, 42 mg de HOBT, y 1,5 ml de cloruro de metileno se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 %/cloroformo), obteniendo de esta manera un material oleoso. A este material se le añadieron metanol y una solución de cloruro de hidrogeno 4,0 M/acetato de etilo, y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se trató con acetato de etilo, obteniendo de esta manera 85 mg de diclorhidrato de N-(4-[[4-(dietilamino)fenil]carbamoil]fenil)-2-[[3-(morfolin-4-ilmetil)benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-carboxamida.

**Ejemplo 13**

Usando 340 mg de 2-[[3-[[ciclopropil(piperidin-4-il)amino]metil]benzoil]amino]-N-[4-(dietilamino)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-carboxamida y 99 mg de bromoacetato de etilo, se realizó una reacción en las condiciones similares al Ejemplo de Preparación 30, obteniendo de esta manera 310 mg de [4-(ciclopropil{3-[[4-(dietilamino)fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)carbamoil]bencil]amino]piperidin-1-il]acetato de etilo.

**Ejemplo 14**

Usando 1,71 g de 3-(hidroximetil)-4-[3-[[3-[[2-[[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]carbamoil]bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 17 ml de TFA, se realizó una reacción en las condiciones similares al Ejemplo de Preparación 12, obteniendo de esta manera 1,38 g de 4-(2-[[2-[[3-[[4-(hidroximetil)piperazin-1-il]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo.

**Ejemplo 15**

A una mezcla de 200 mg de 2-[[3-(clorometil)benzoil]amino]-N-[4-(dietilamino)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-carboxamida y 8 ml de DMF se le añadieron 1,0 ml de morfolina seguido de agitación durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol:solución acuosa de amoniaco = 50:1:0,1). El residuo obtenido se disolvió en una solución mixta de acetato de etilo y etanol (4:1), y al mismo se le añadieron 1,0 ml más de una solución de cloruro de hidrogeno 4,0 M/acetato de etilo. El sólido precipitado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 183 mg de diclorhidrato de N-[4-(dietilamino)fenil]-2-[[3-(morfolin-4-ilmetil)benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-carboxamida.

**Ejemplo 16**

Usando 400 mg de 2-[[3-(clorometil)benzoil]amino]-N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-carboxamida y 819 mg de 4-(ciclopropilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo, se realizó la alquilación similar al Ejemplo de Preparación 30, y después se realizó la hidrólisis en las condiciones similares al Ejemplo 5, obteniendo de esta manera 261 mg de diclorhidrato del ácido 4-(ciclopropil{3-[[3-[[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)carbamoil]bencil]amino]ciclohexano-carboxílico.

**Ejemplo 17**

A una mezcla de 350 mg de 2-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1]benzotieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona, 150 mg de 2-N,2-N-dietilpirimidin-2,5-diamina y 5,0 ml de THF se le añadieron gota a gota 1,0 ml de hexametildisilazida de litio (1,0 M en THF) en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 1 hora a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo). Al residuo se le añadieron secuencialmente acetato de etilo y 0,5 ml de una solución de cloruro de hidrogeno 4,0 M/acetato de etilo seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. El material insoluble se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 174 mg de diclorhidrato de N-[2-(dietilamino)pirimidin-5-il]-2-[[3-(morfolin-4-ilmetil)benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-carboxamida.

**Ejemplo 18**

Usando 250 mg de 4-(2-[[4-[[2-[[3-[[cis-4-[(benciloxi)carbonil]ciclohexil](isopropil)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il]carbonil]amino]fenil]etil]benzoato de metilo y 10 mg de paladio al 10 % sobre carbono, se realizó una reducción de hidrógeno catalítica en las condiciones similares al Ejemplo de Preparación 5,

obteniendo de esta manera 88 mg de ácido cis-4-{isopropil[3-{{3-[[4-2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il}carbamoil}bencil}amino)ciclohexanocarboxílico.

#### Ejemplo 19

Usando 5,34 g de 2-{{3-(clorometil)benzoil}amino}-N-[4-(dietilamino)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-carboxamida y 13,1 g de 1-[4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il]etanona como materiales de partida, se realizó una reacción en las condiciones similares al Ejemplo de Preparación 29, obteniendo de esta manera 5,37 g de 2-{{3-{{1-acetilpiperidin-4-il}(ciclopropil)amino}metil}benzoil}amino}-N-[4-(dietilamino)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-carboxamida.

#### Ejemplo 20

Usando 23 mg de 4-[2-(4-{{2-{{3-(clorometil)benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil}amino}fenil}etil]benzoato de metilo y 19 mg de [(1-etilpropil)amino]acetato de metilo como materiales de partida, se realizó la alquilación en las condiciones similares al Ejemplo de Preparación 30, y después se realizó la hidrólisis en las condiciones similares al Ejemplo 6, obteniendo de esta manera 6,7 mg de ácido 4-(2-{4-{{2-{{3-{{(carboximetil)(pentan-3-il)amino}metil}benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil}amino}fenil}etil]benzoico.

#### Ejemplo 21

Usando 250 mg de 2-amino-N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-carboxamida y 244 mg de ácido 5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furoico como materiales de partida, se realizó una reacción de condensación en las condiciones similares al Ejemplo de Preparación 16, obteniendo de esta manera 307 mg de diclorhidrato de 2-{{5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furoil}amino}-N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-carboxamida.

#### Ejemplo 22

Se añadió una mezcla de 0,07 ml de hexametildisilazida de litio (1,0 M en THF) y 0,2 ml de THF a una mezcla de 11,5 mg de 2-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1]benzotieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona, 4,9 mg de 5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-amina, y 0,8 ml de THF seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron cloroformo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se separó la capa orgánica. Después de retirar el disolvente a presión reducida se purificó el residuo obtenido, obteniendo de esta manera 11,4 mg de N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-{{3-(morfolin-4-ilmetil)benzoil}amino}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-carboxamida.

#### Ejemplo 67A

A una mezcla de 90 mg de clorhidrato del ácido 4-(2-{4-{{2-{{3-{{2-{{(4-carboxi-4-metilpentanoil)(metil)amino}etil}(pentan-3-il)amino}metil}benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil}amino}fenil}etil]benzoico y 0,5 ml de etanol se le añadieron 0,32 ml de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico a temperatura ambiente seguido de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota 1,1 ml de una solución acuosa 0,1 M de cloruro de magnesio a 80 °C, y después a la misma se le añadieron 0,38 ml de agua seguido de agitación de nuevo durante 30 minutos a 80 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,4 ml de EtOH seguido de agitación de nuevo durante 14 horas a 80 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,9 ml de agua seguido de agitación durante 1 hora más a 80 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron 1,8 ml más de agua seguido de agitación de nuevo durante 2 horas a 80 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 86 mg de un hidrato de 4-(2-{4-{{2-{{3-{{2-{{(4-carboxilato-4-metilpentanoil)(metil)amino}etil}(pentan-3-il)amino}metil}benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil}amino}fenil}etil]benzoato de magnesio en forma del cristal. ESI+:823

#### Ejemplo 109A

A una mezcla de 80 mg de ácido 4-(2-{4-{{2-{{3-{{(4-carboxi-4-metilpentanoil)(pentan-3-il)amino}metil}benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil}amino}fenil}etil]benzoico y 0,4 ml de etanol se le añadieron 0,21 ml de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico a temperatura ambiente seguido de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron 1,0 ml de una solución acuosa 0,1 M de cloruro de magnesio a 80 °C, y después a la mezcla de reacción se le añadieron 0,39 ml de agua seguido de agitación de nuevo durante 30 minutos a 80 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,4 ml de etanol seguido de agitación de nuevo durante 30 minutos a 80 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,8 ml de agua seguido de agitación durante 14 horas a 80 °C, y después a la misma se le añadieron 0,8 ml más de agua seguido de agitación de nuevo durante 2 horas a 80 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración, obteniendo de esta manera 74 mg de un hidrato de 4-(2-{4-{{2-{{3-{{(4-carboxilato-4-metilpentanoil)(pentan-3-il)amino}metil}benzoil}amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-

il}carbonil)amino]fenil}etil]benzoato de magnesio en forma del cristal. ESI:-764,

#### Ejemplo 121A

5 A una mezcla de 80 mg de ácido 4-(2-{4-[[{2-[[3-[[4-carboxi-3,3-dimetilbutanoil)(pentan-3-  
 il)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil]benzoico y 0,4 ml de etanol  
 se le añadieron 0,21 ml de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico a temperatura ambiente seguido de  
 10 agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron 1,0 ml de una solución  
 acuosa 0,1 M de cloruro de magnesio a 80 °C, y después a la misma se le añadieron 0,39 ml de agua seguido de  
 agitación de nuevo durante 30 minutos a 80 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,4 ml de etanol seguido de  
 agitación de nuevo durante 30 minutos a 80 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,8 ml de agua seguido de  
 agitación durante 14 horas a 80 °C, y a la misma se le añadieron 0,8 ml más de agua seguido de agitación de nuevo  
 durante 2 horas a 80 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el precipitado se recogió  
 15 por filtración, obteniendo de esta manera 77 mg de un hidrato de 4-(2-{4-[[{2-[[3-[[4-carboxilato-3,3-  
 dimetilbutanoil)(pentan-3-il)amino]metil]benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-  
 il}carbonil)amino]fenil}etil]benzoato de magnesio en forma del cristal. ESI:-764.

#### Ejemplo 148

20 Usando 29 mg de 4-[2-(4-[[{2-[[3-(clorometil)benzoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-  
 il)carbonil]amino]fenil}etil]benzoato de metilo y 30 mg de clorhidrato de 3-(aminometil)benzoato de metilo como  
 materiales de partida, la aminación se realizó en las condiciones similares al Ejemplo de Preparación 30,  
 posteriormente se realizó la alquilación con MP-Triacetoxiborohidruo (Biotage) en las condiciones similares al  
 Ejemplo 1, y después se realizó la hidrólisis en las condiciones similares al Ejemplo 6, obteniendo de esta manera  
 25 15 mg de ácido 3-[[{3-[[{4-[2-(4-carboxifenil)etil]fenil]carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-  
 il]carbamoil]bencil}(isopropil)amino]metil]benzoico.

Los compuestos de los Ejemplos 23 a 246 mostrados en la siguiente tabla se prepararon de manera similar a los  
 Ejemplos 1 a 22. La siguiente tabla muestra la estructura, datos fisicoquímicos y proceso de preparación de los  
 30 compuestos ejemplo.

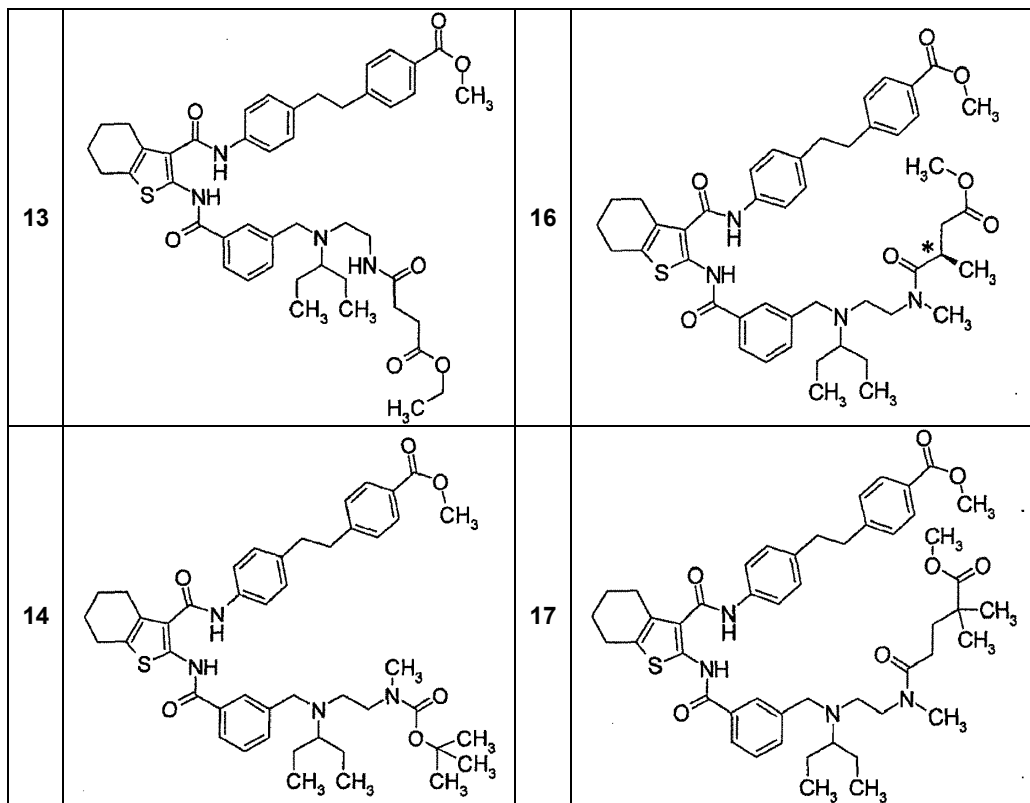
[Tabla 3]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
1		8	
2			
3		9	
4			
5		10	
6			
7		11	

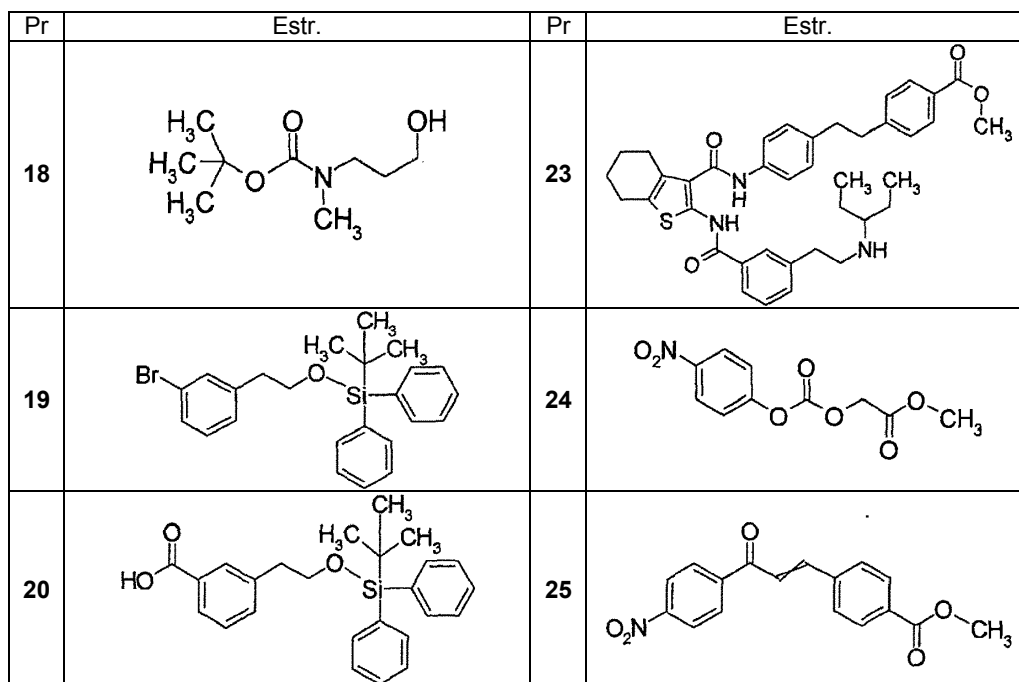
[Tabla 4]

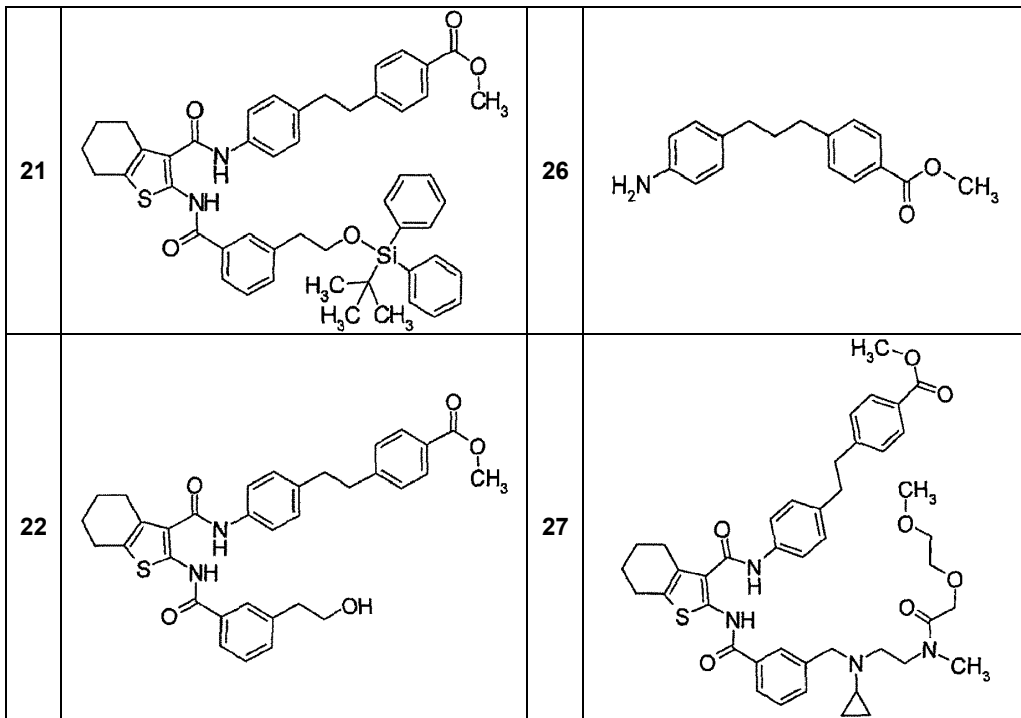
Pr	Estr.	Pr	Estr.
12		15	



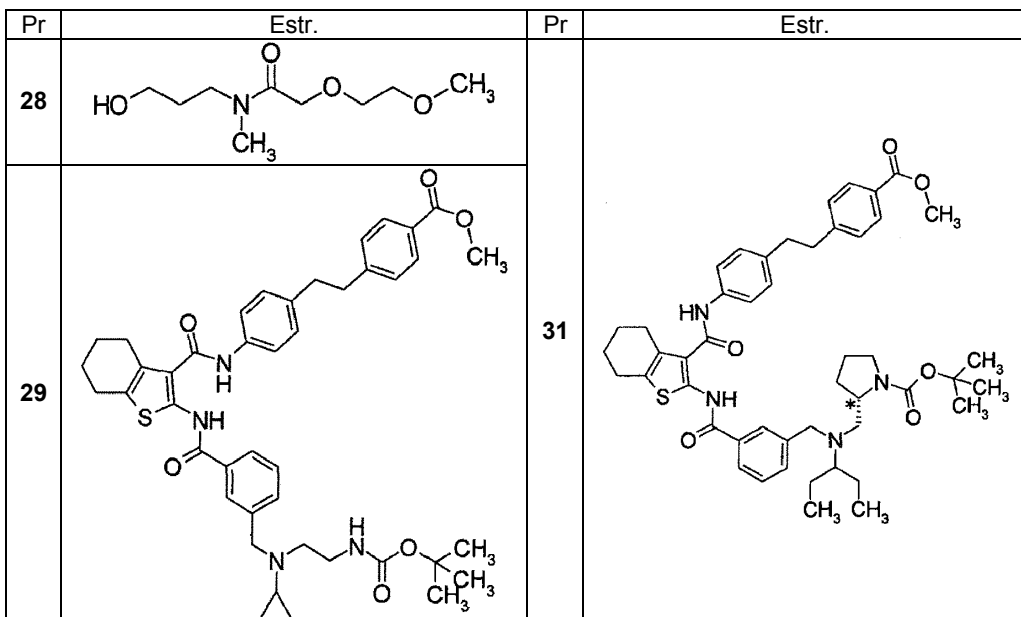


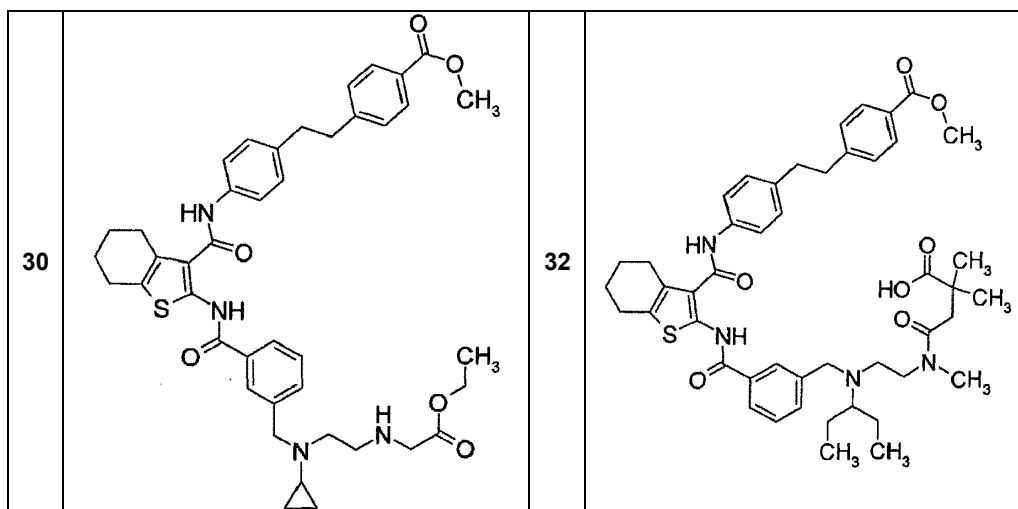
[Tabla 5]



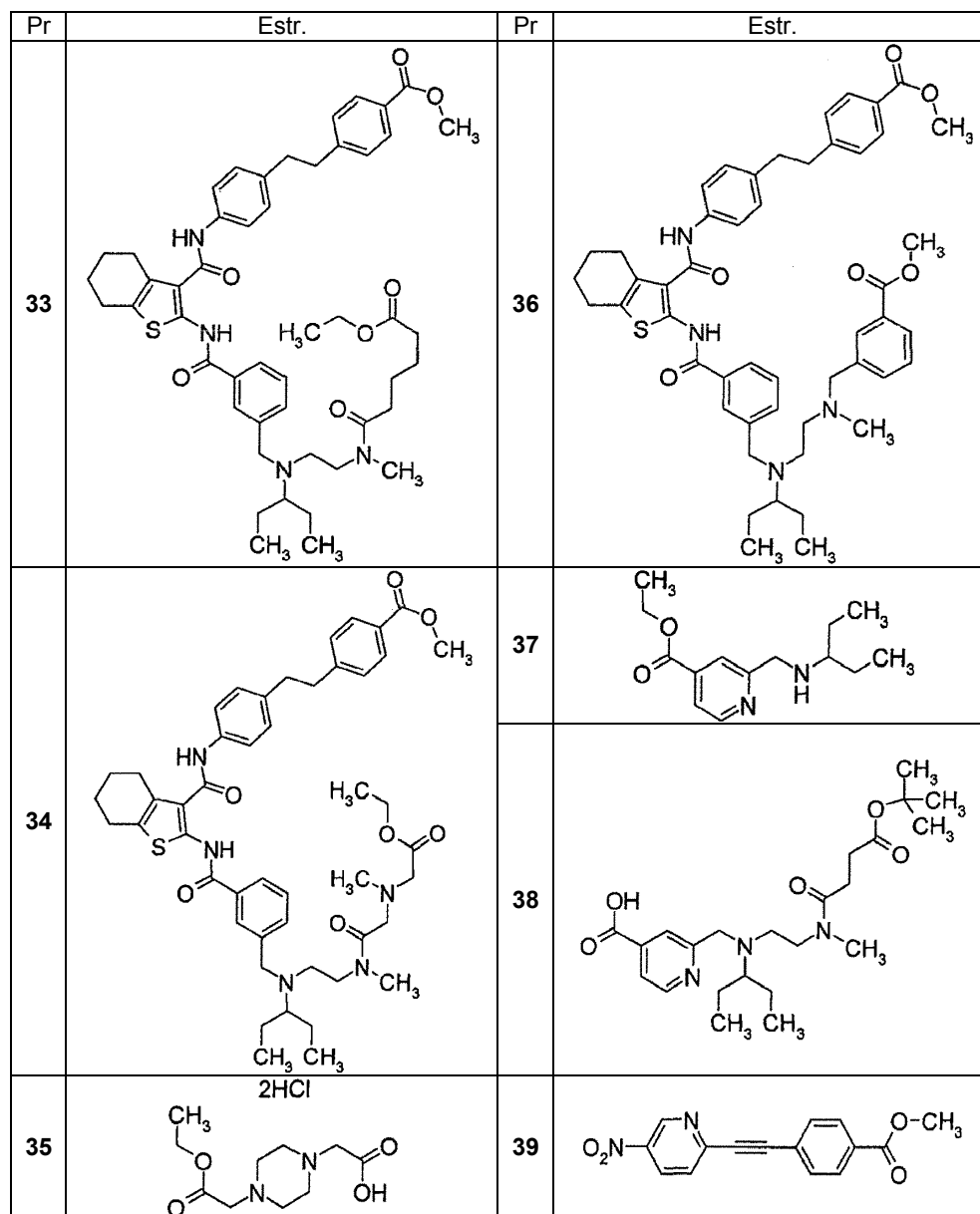


[Tabla 6]

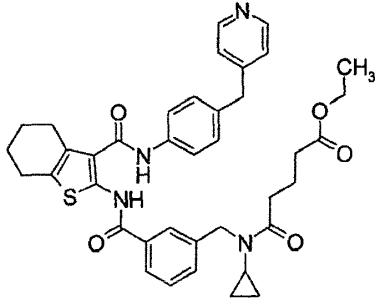
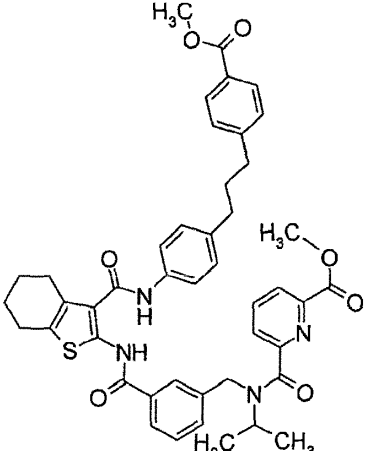
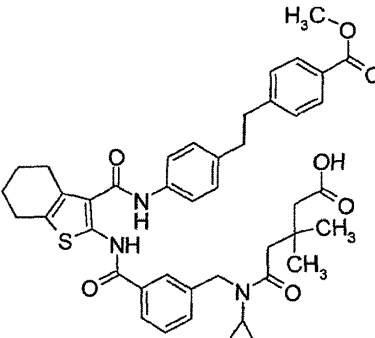
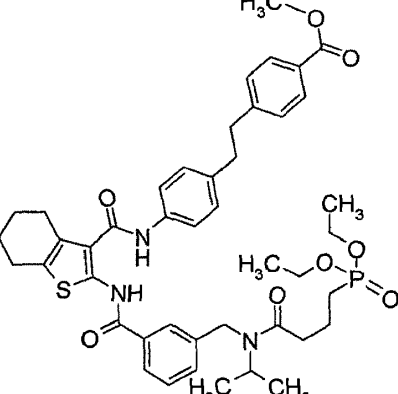
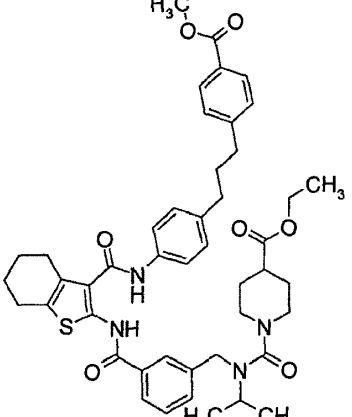
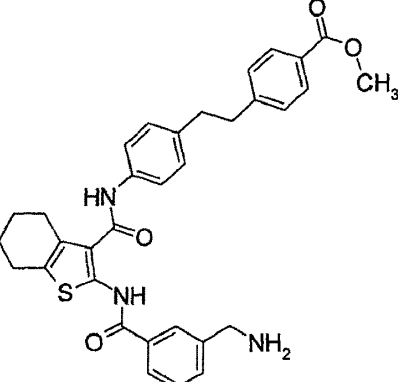




[Tabla 7]



[Tabla 8]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
40		43	
41		44	
42		45	

[Tabla 9]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
46		51	
47		52	
48		53	
49			
50			

[Tabla 10]

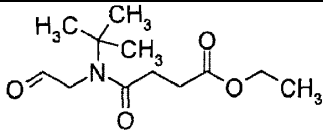
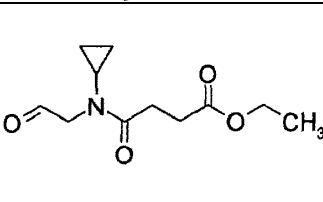
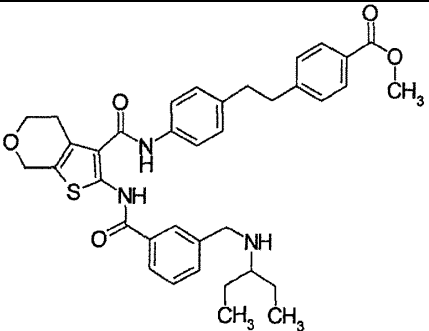
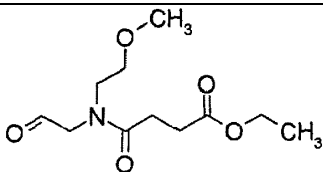
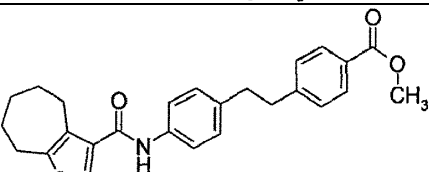
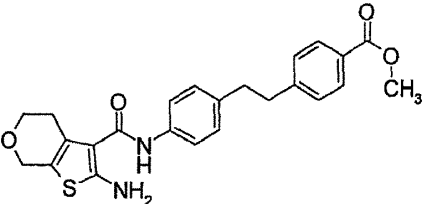
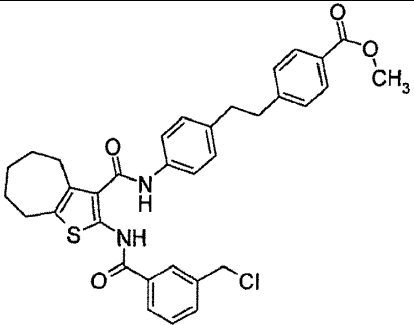
Pr	Estr.	Pr	Estr.
54		58	
55		59	
56		60	
57			

[Tabla 11]

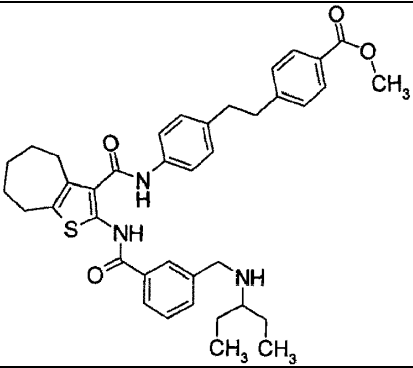
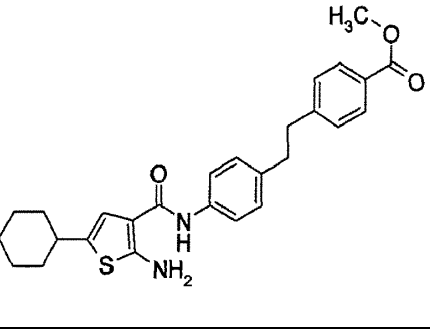
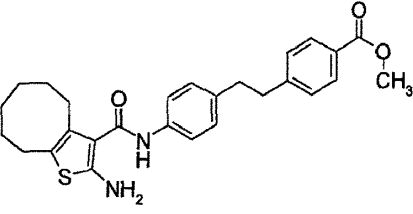
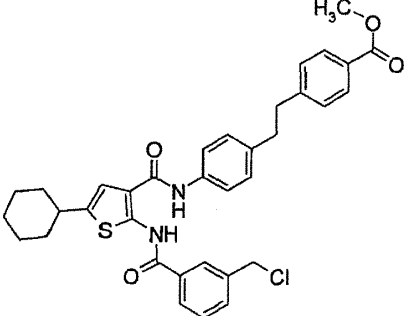
Pr	Estr.	Pr	Estr.
61		67	
62		68	
63		69	
64		70	
65			
66			

[Tabla 12]

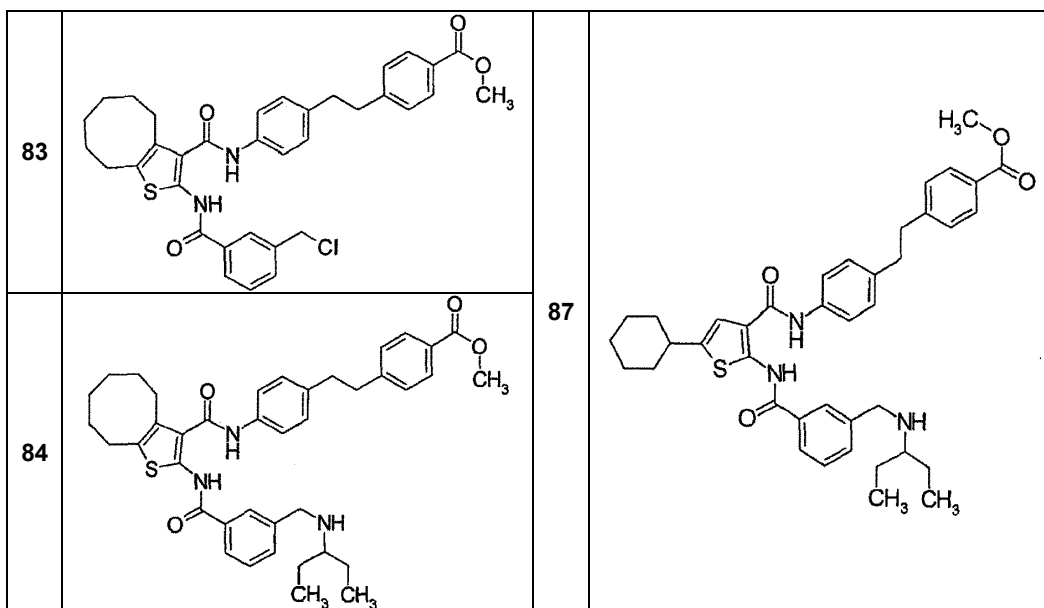
Pr	Estr.	Pr	Estr.
71		77	
72			

73			
74		78	
75		79	
76		80	

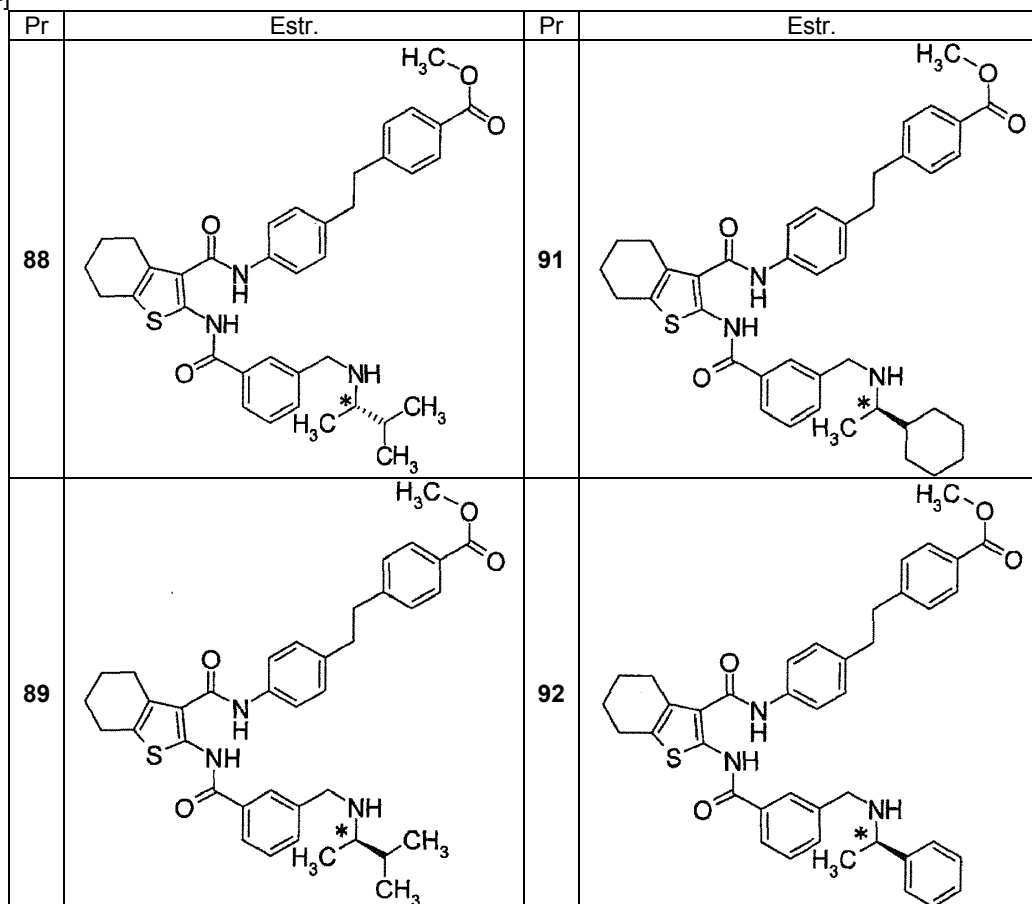
[Tabla 13]

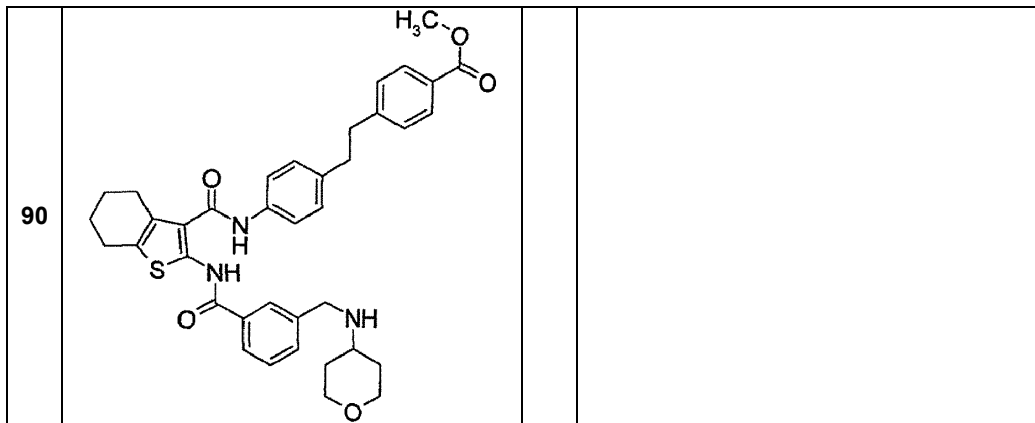
Pr	Estr.	Pr	Estr.
81		85	
82		86	



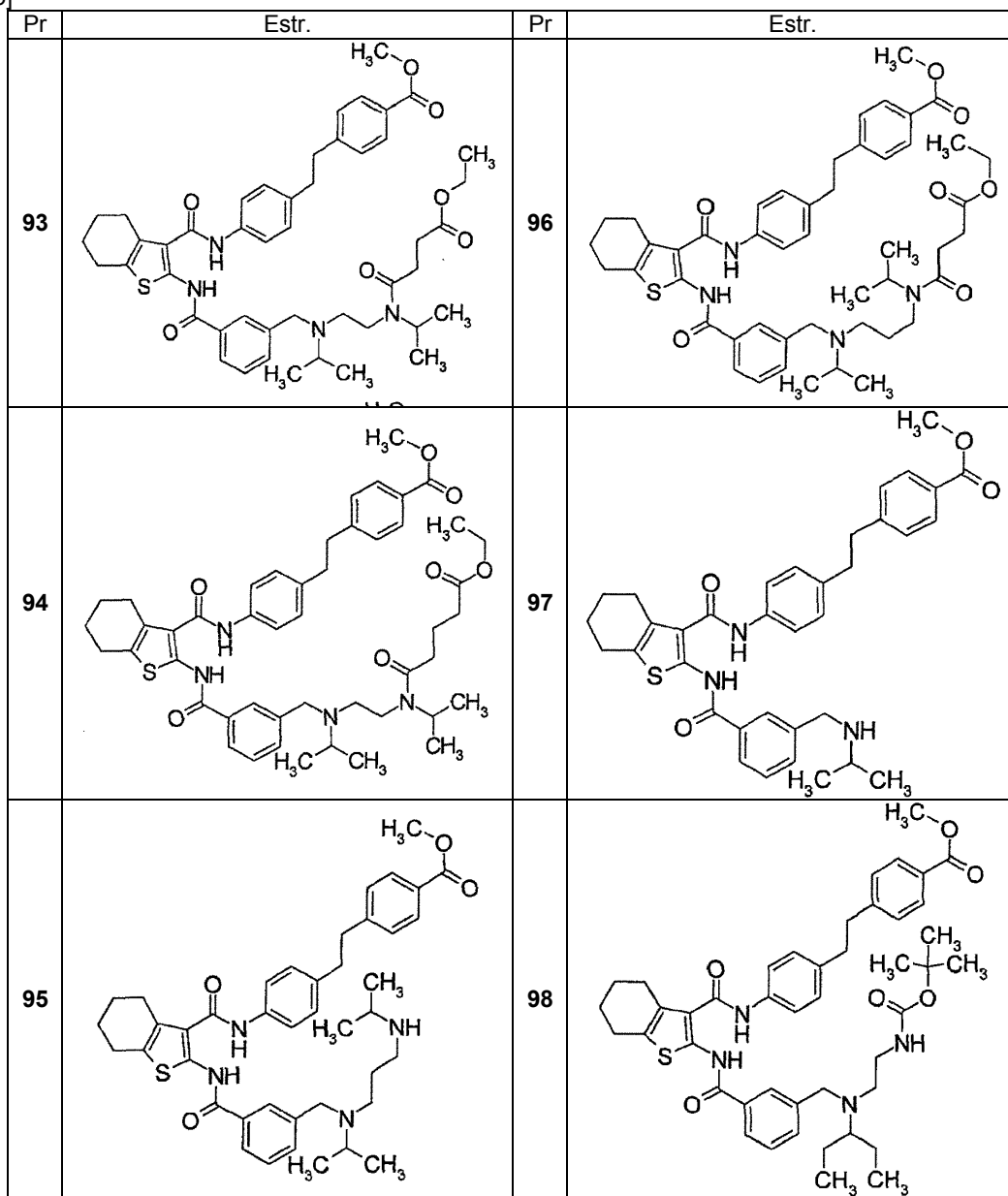


[Tabla 14]





[Tabla 15]

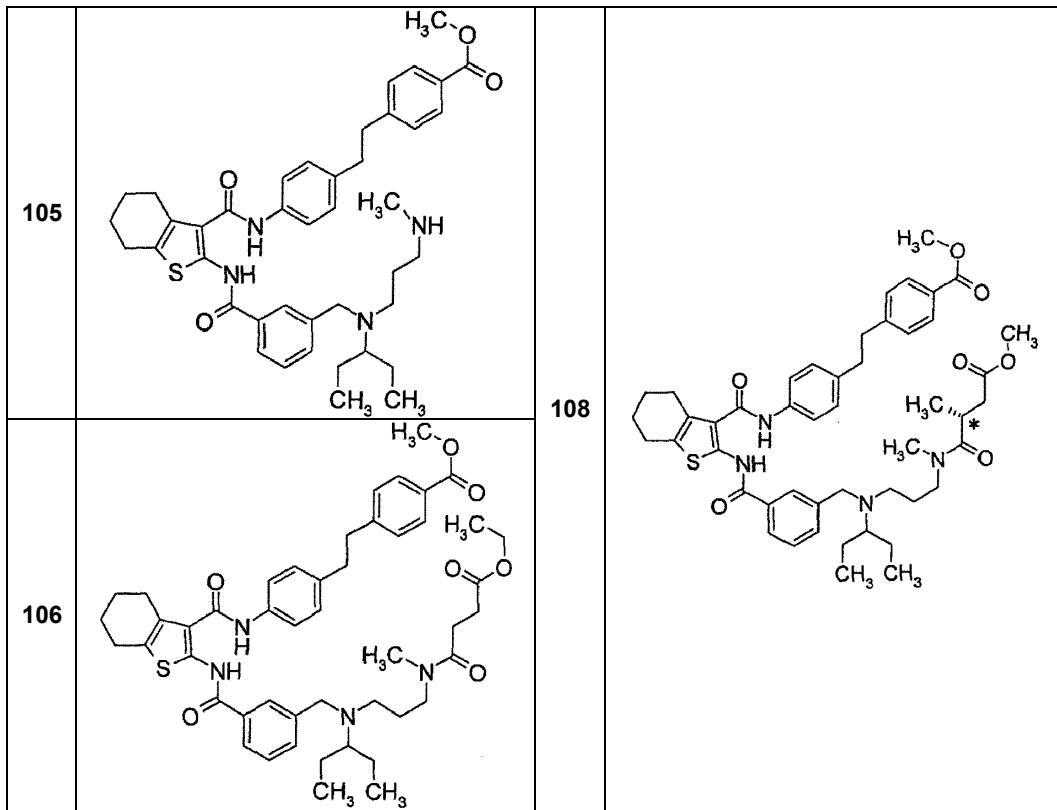


[Tabla 16]

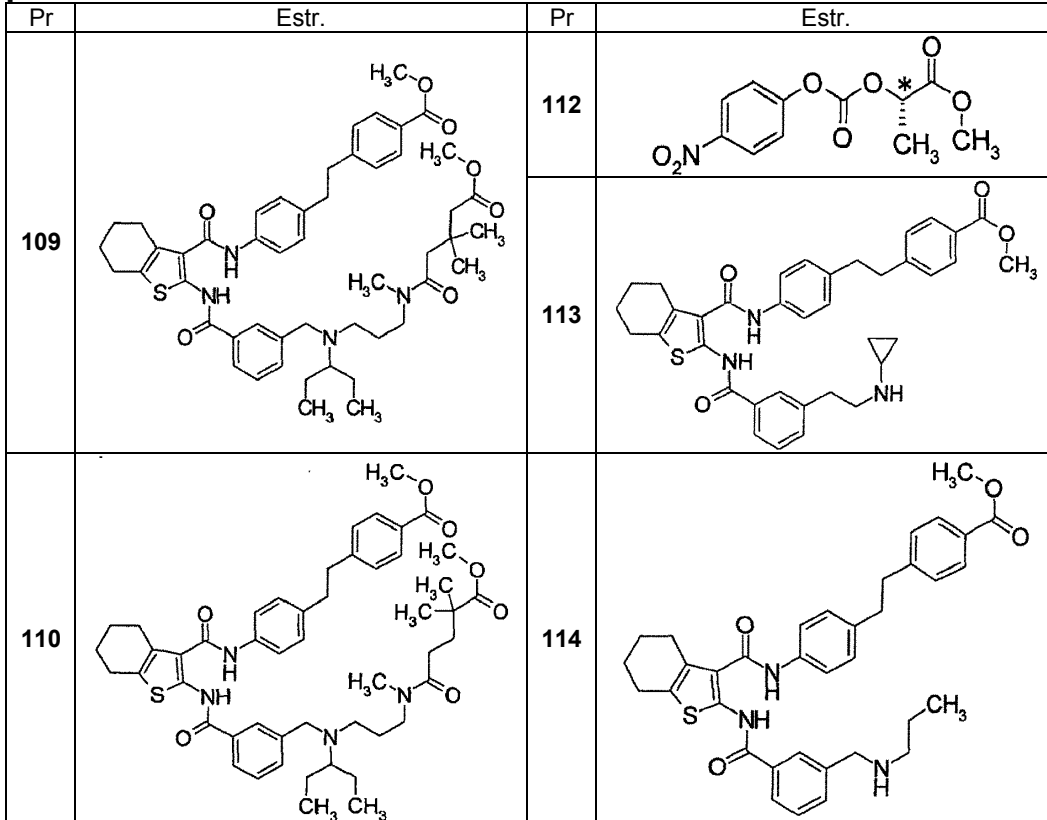
Pr	Estr.	Pr	Estr.
99		101	
100		102	
		103	

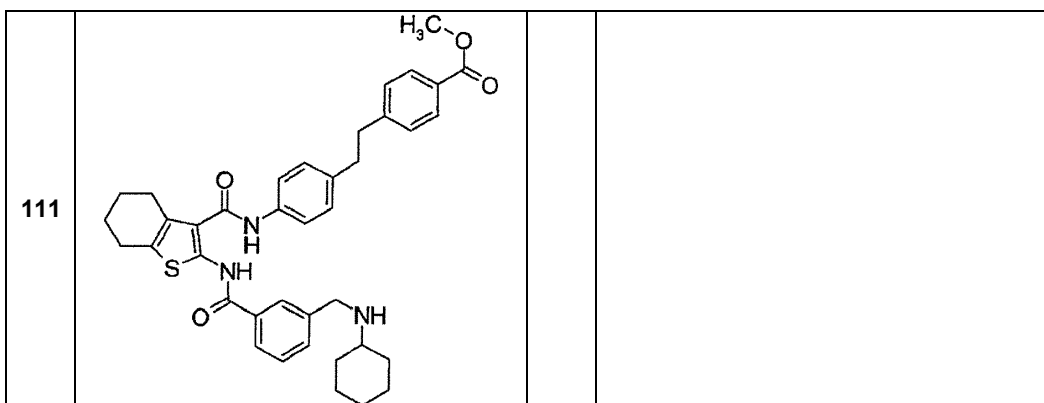
[Tabla 17]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
104		107	

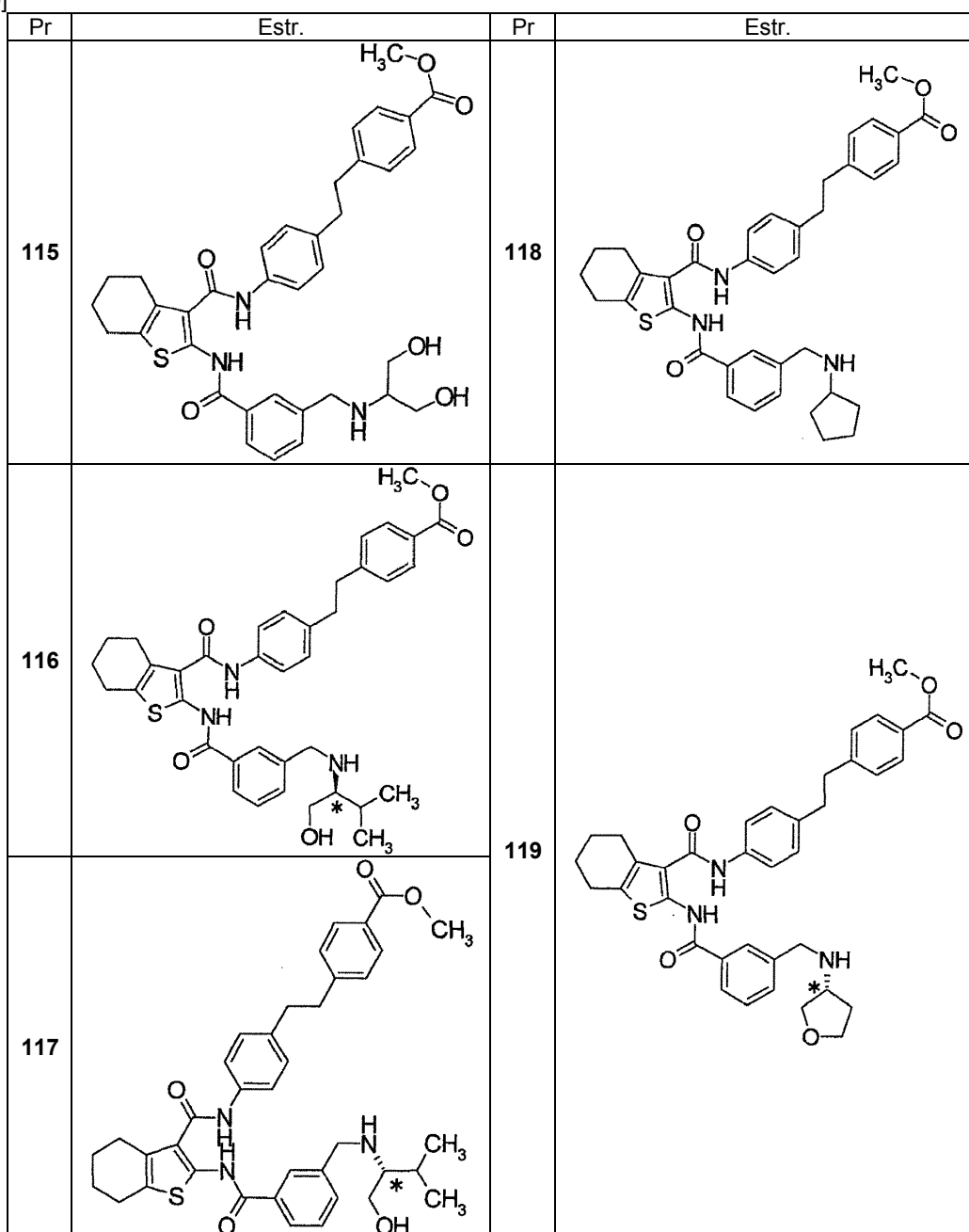


[Tabla 18]

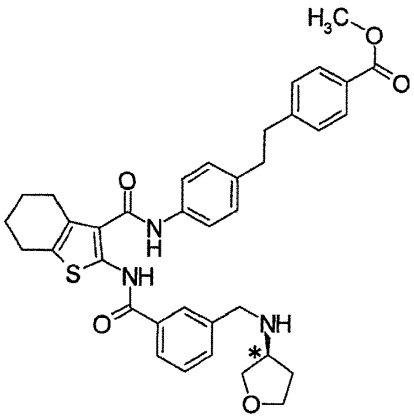
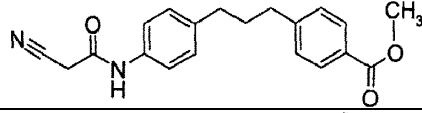
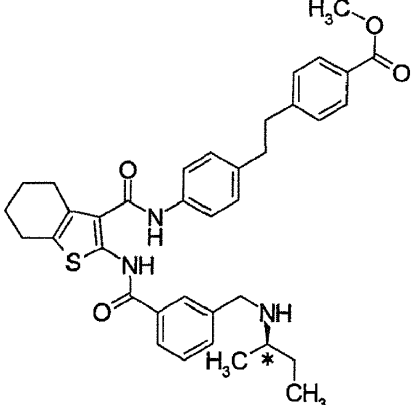
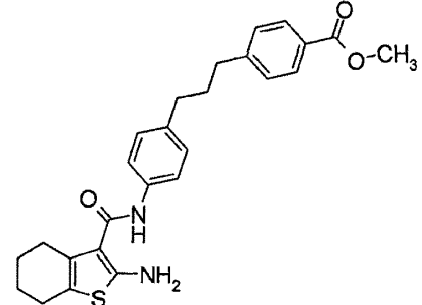
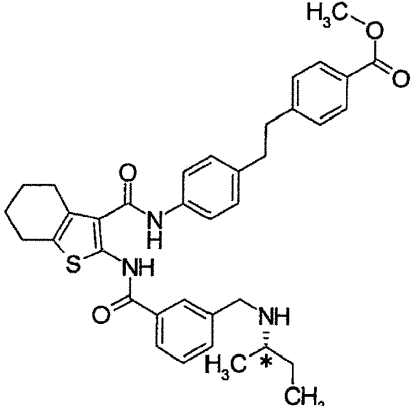
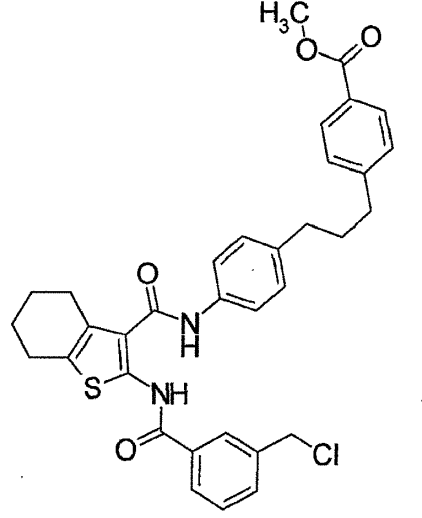




[Tabla 19]



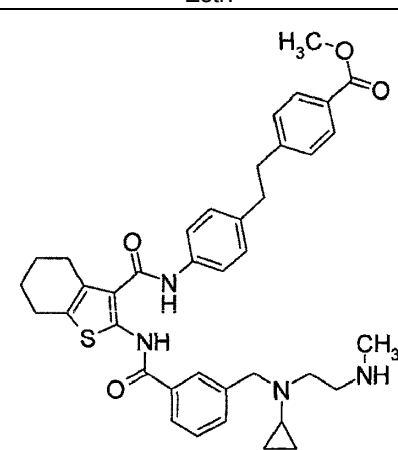
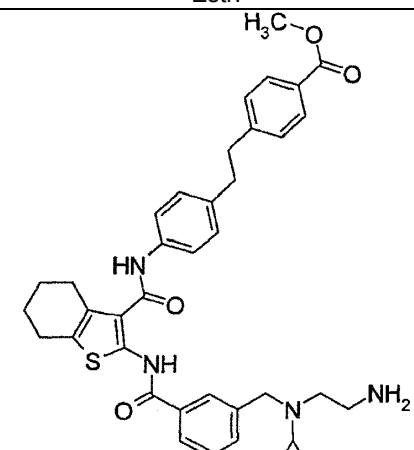
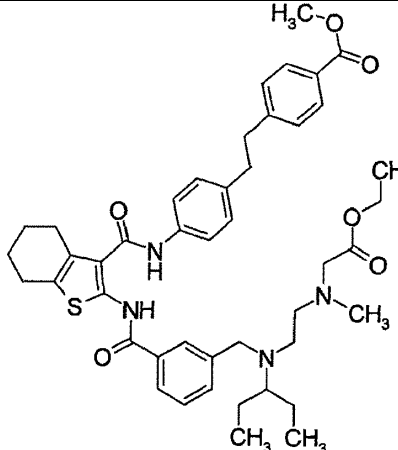
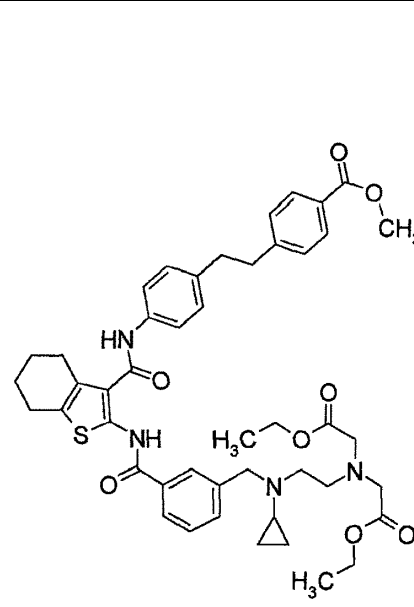
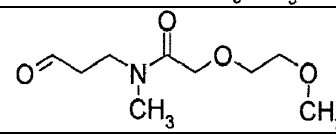
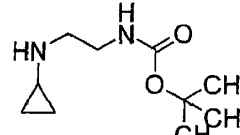
[Tabla 20]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
120		123	
121		124	
122		125	

[Tabla 21]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
126		128	
127		129	
		130	

[Tabla 22]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
131		135	
132		136	
133			
134			



[Tabla 23]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
137		139	
138		140	

[Tabla 24]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
141		144	
142		145	
143			

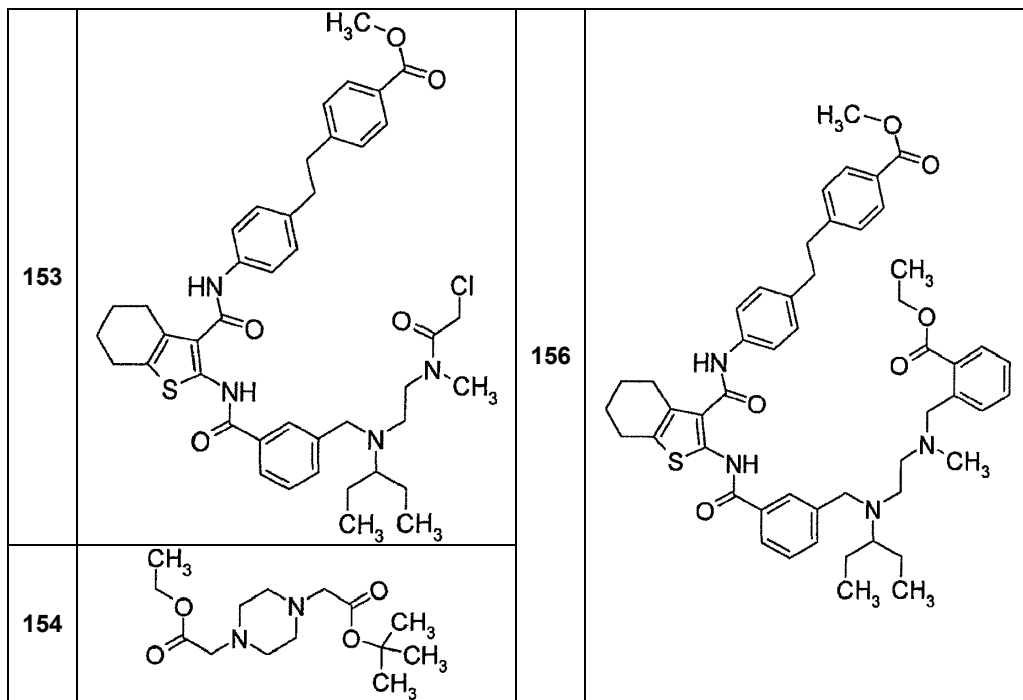
[Tabla 25]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
146		149	

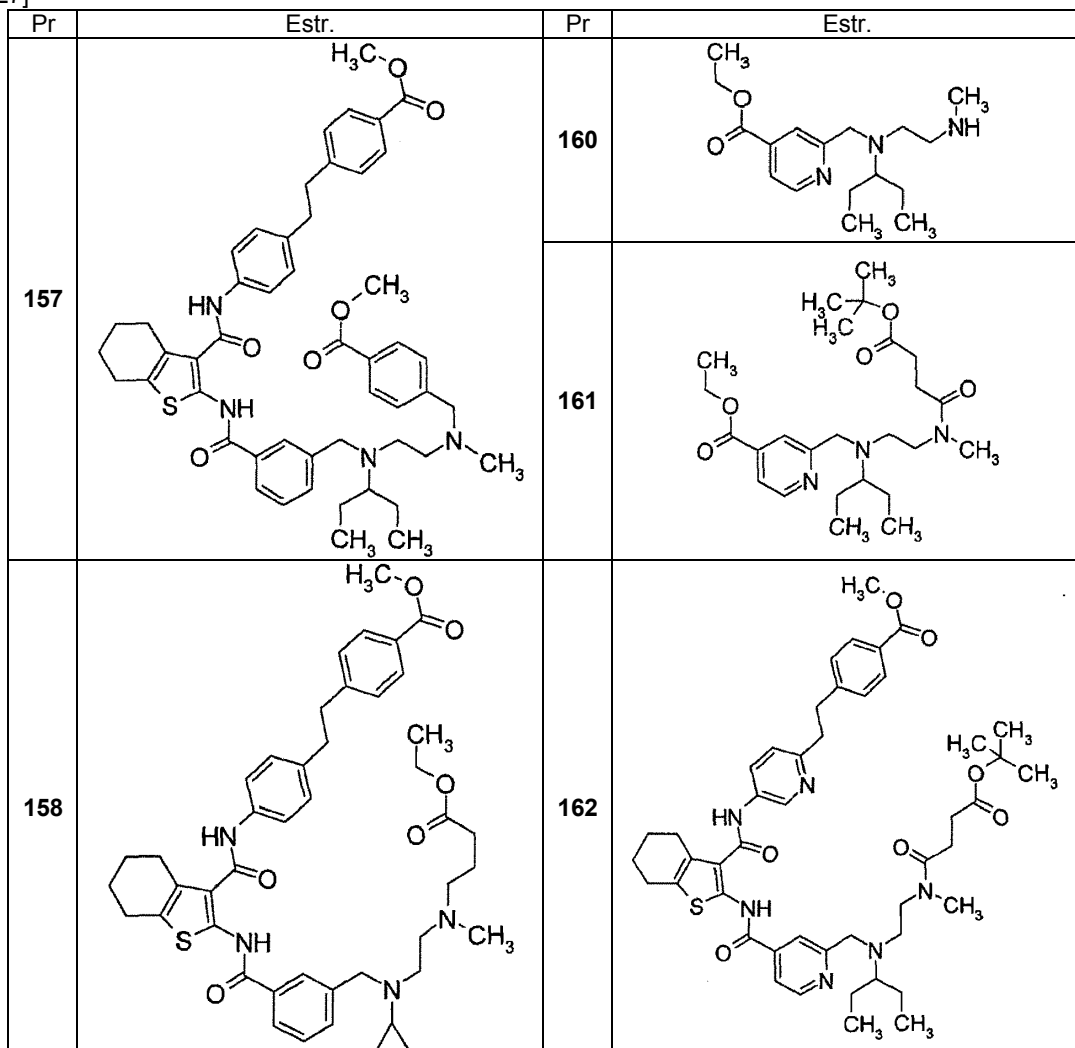
<p>147</p>		<p>150</p>
<p>148</p>	<p>2HCl</p>	<p>151</p>

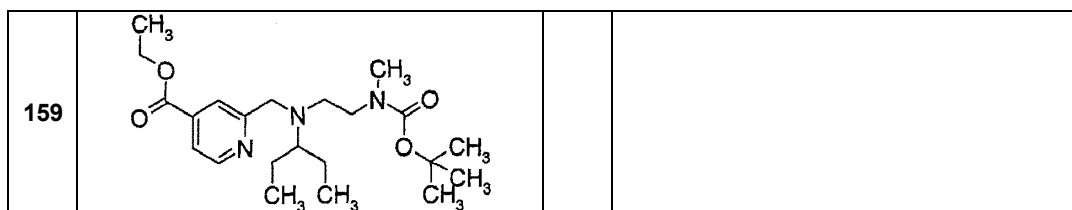
[Tabla 26]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
<p>152</p>		<p>155</p>	



[Tabla 27]





[Tabla 28]

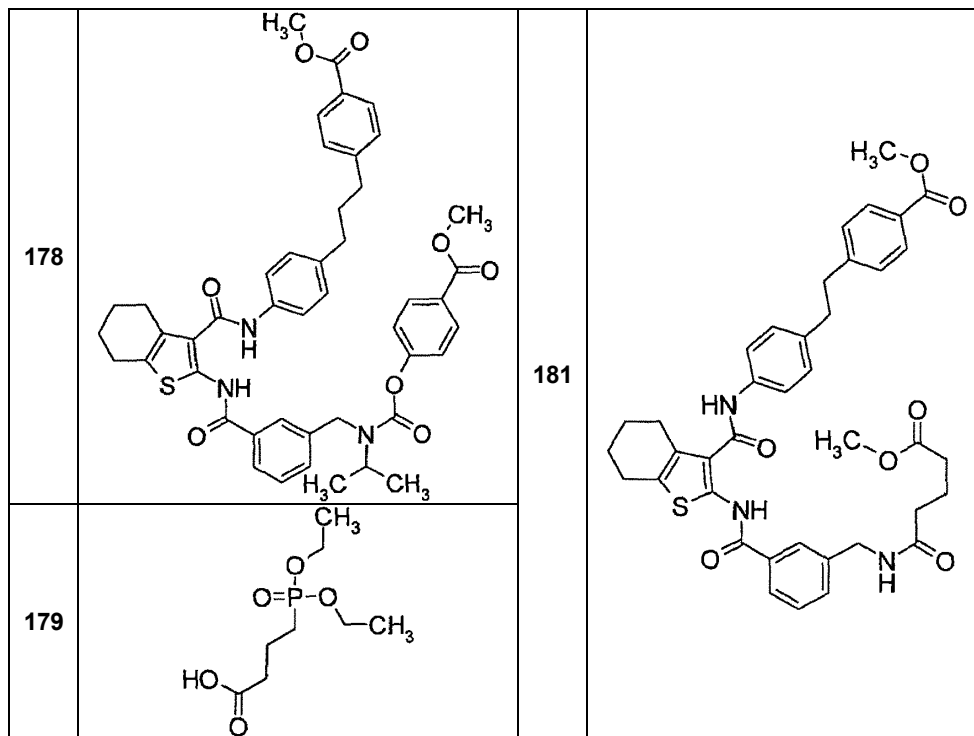
Pr	Estr.	Pr	Estr.
163		166	
164		167	
165		168	
171		169	
		170	

[Tabla 29]

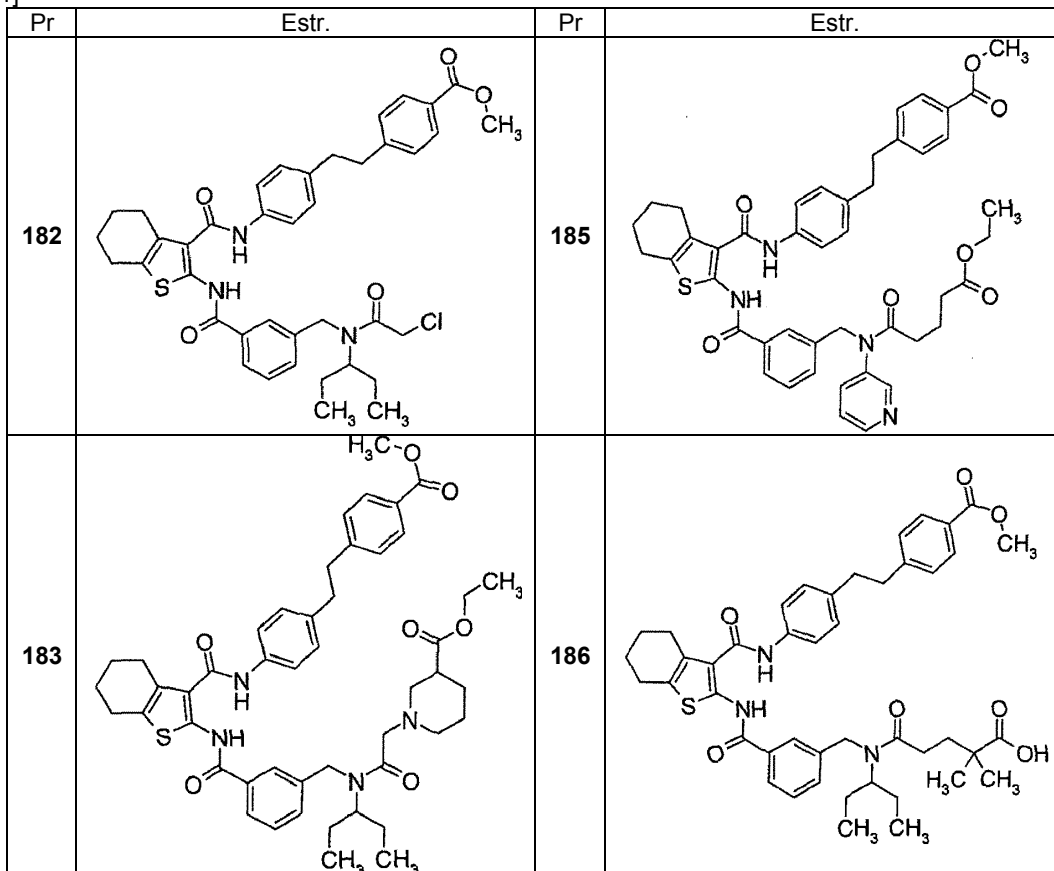
Pr	Estr.	Pr	Estr.
172			
173		175	
174		176	

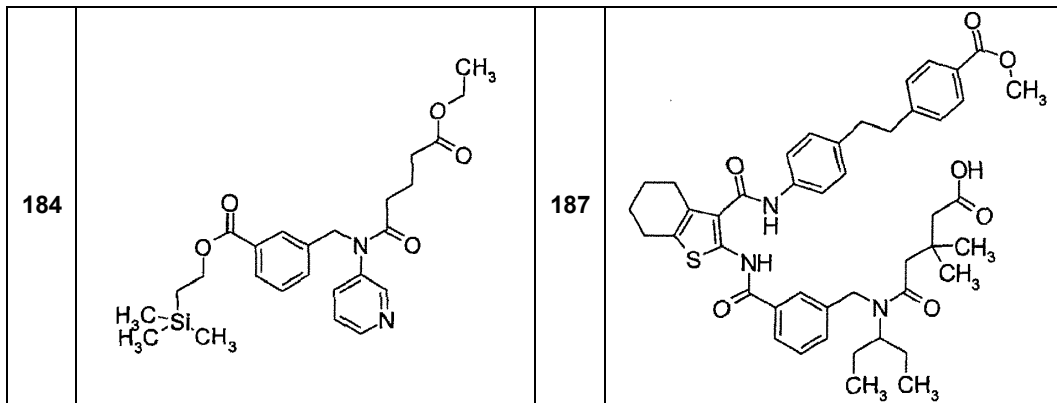
[Tabla 30]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
177		180	

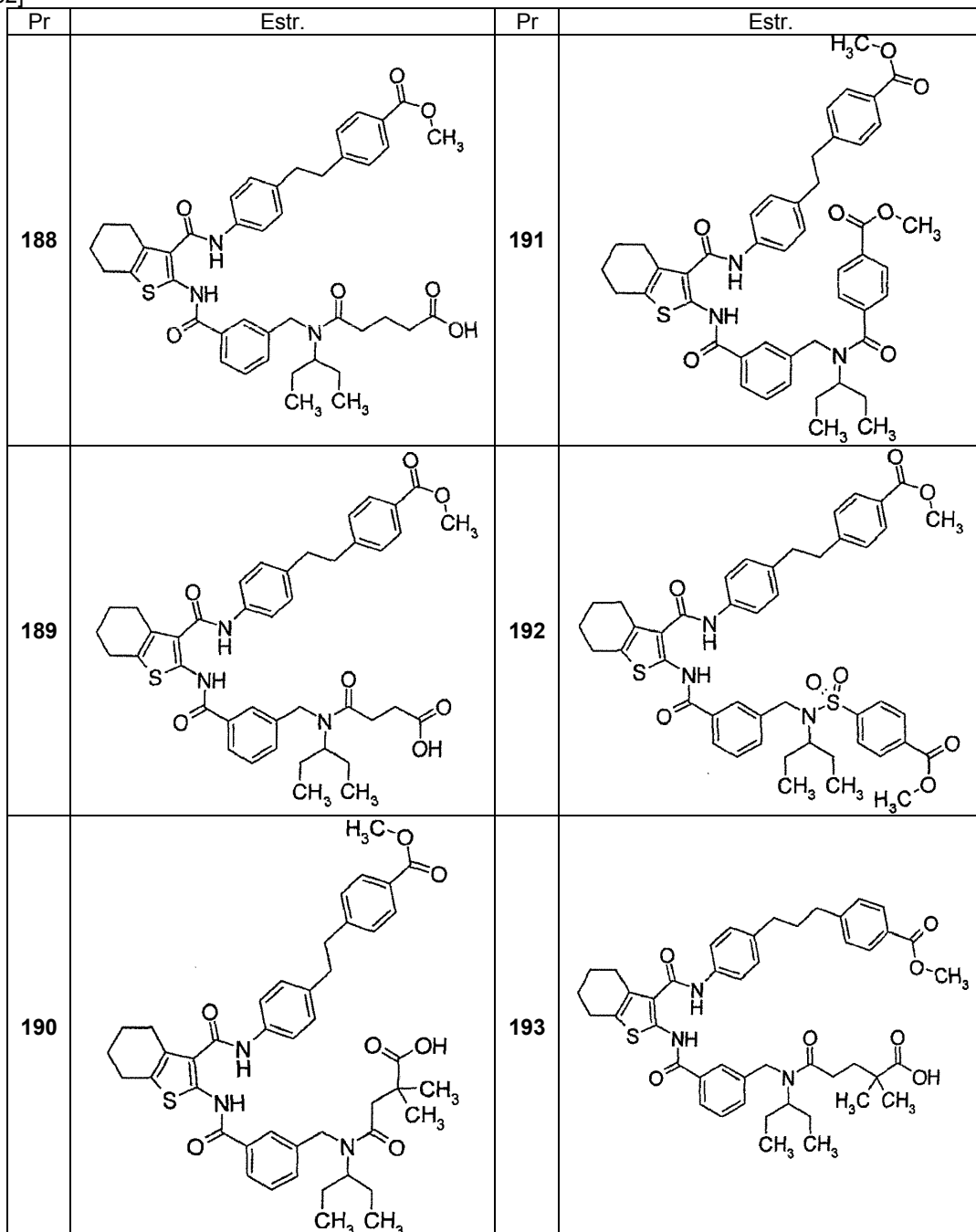


[Tabla 31]





[Tabla 32]

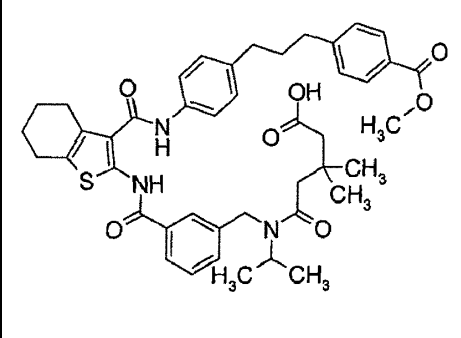
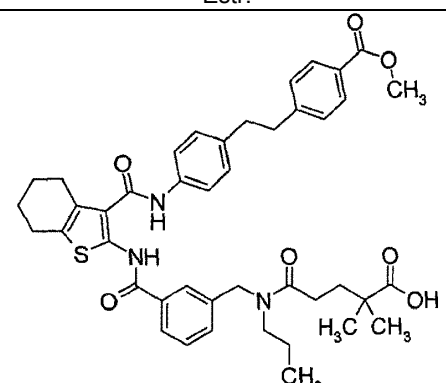
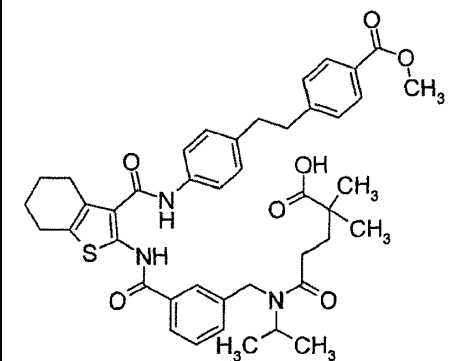
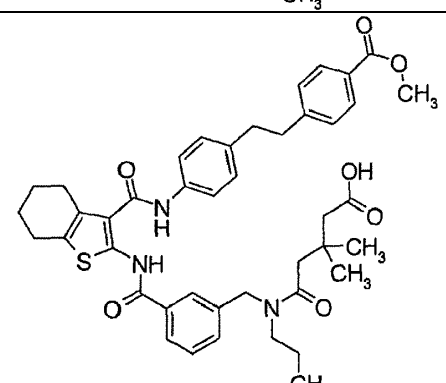
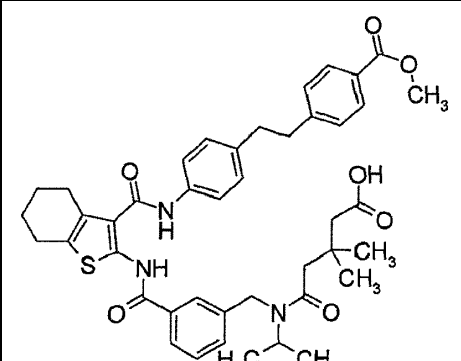
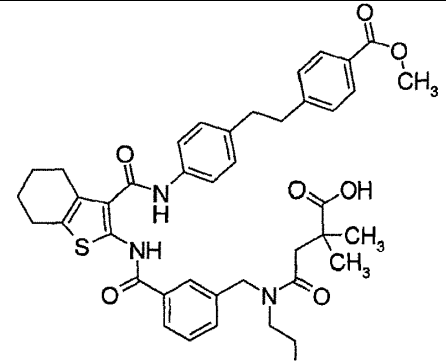




[Tabla 33]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
194		198	
195		199	
196		200	
197			

[Tabla 34]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
201		204	
202		205	
203		206	

[Tabla 35]

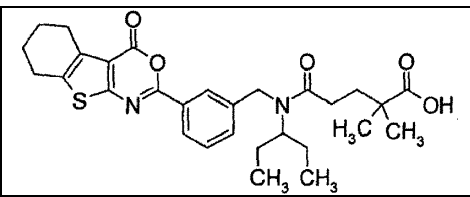
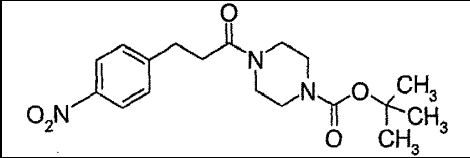
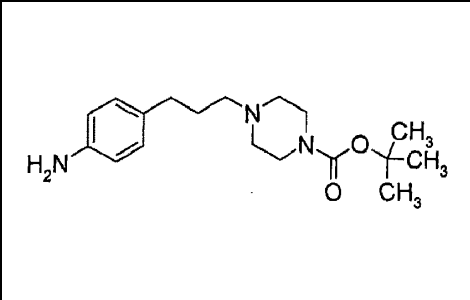
Pr	Estr.	Pr	Estr.
207		210	
208		211	
209		212	

[Tabla 36]

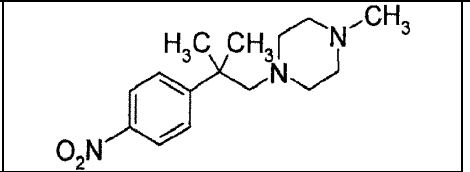
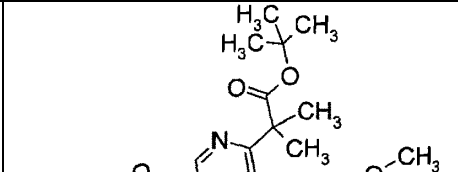
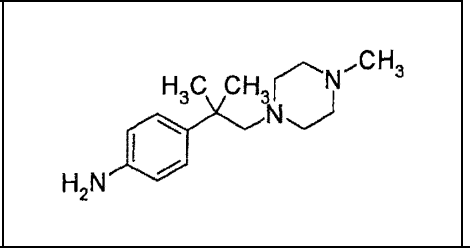
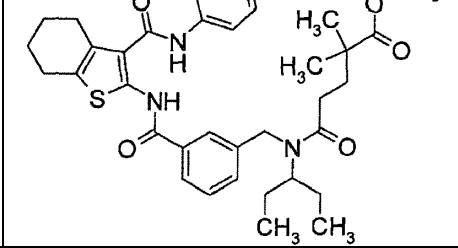
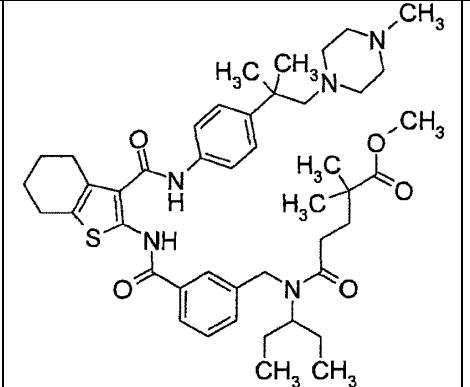
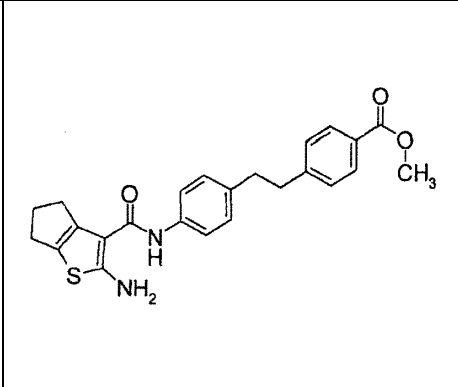
Pr	Estr.	Pr	Estr.
213		216	
214		217	
215		218	

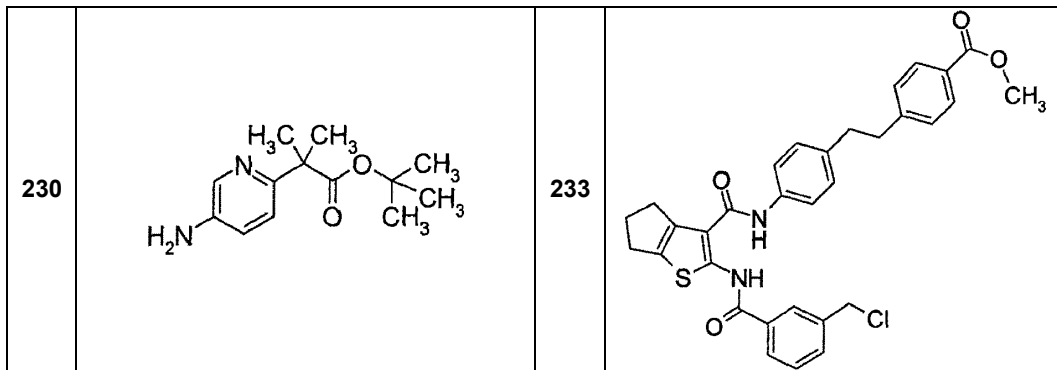
[Tabla 37]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
219		224	
220			

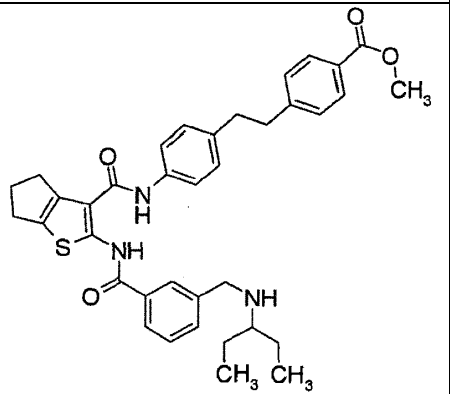
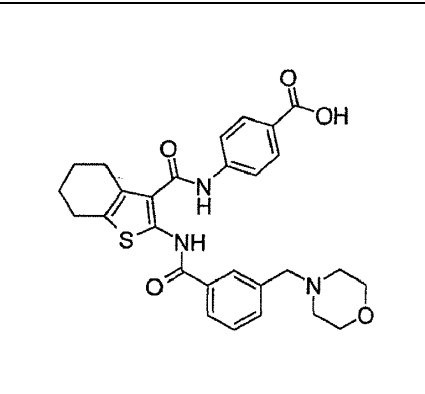
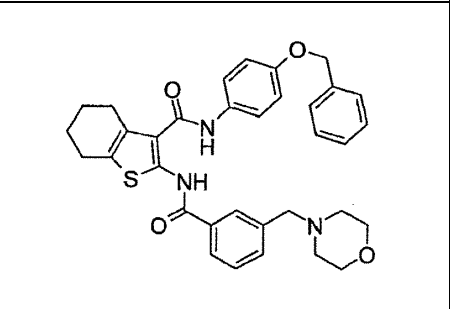
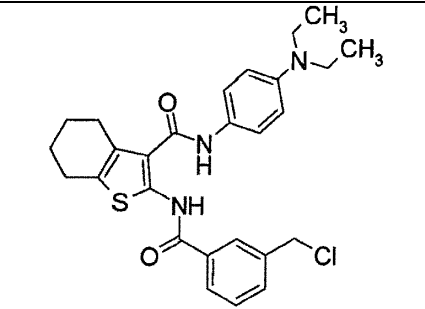
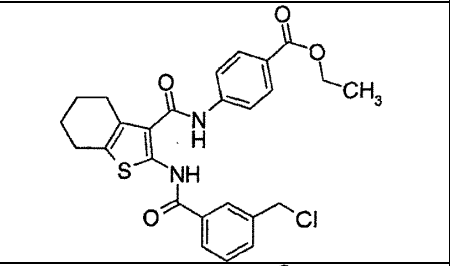
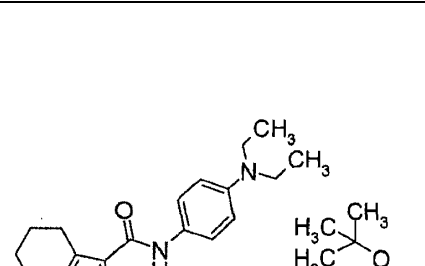
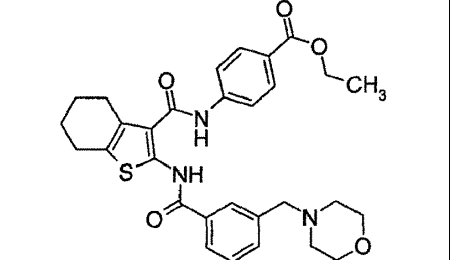
221		
222		225
223		226

[Tabla 38]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
227		231	
228			
229		232	



[Tabla 39]

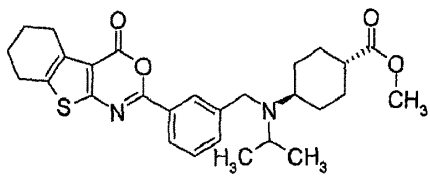
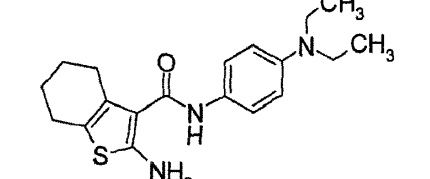
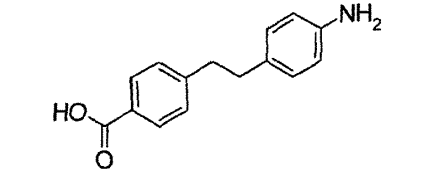
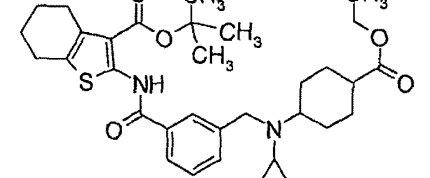
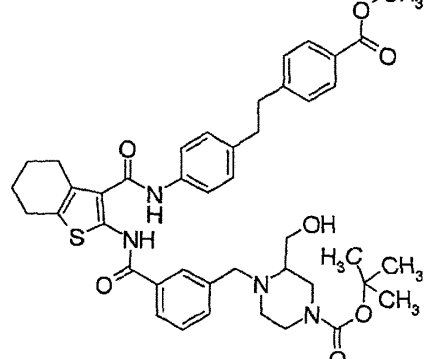
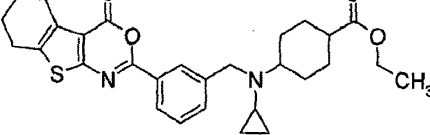
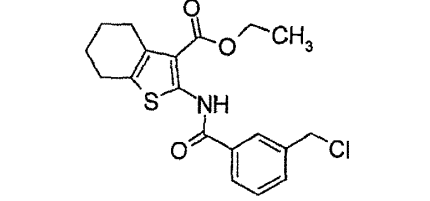
Pr	Estr.	Pr	Estr.
234		238	
235		239	
236		240	
237			

[Tabla 40]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
241		245	
242		246	
243		247	
244		248	

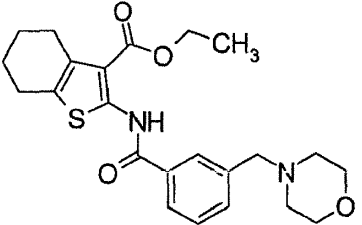
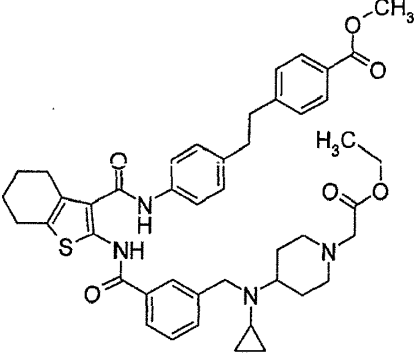
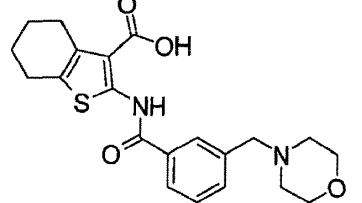
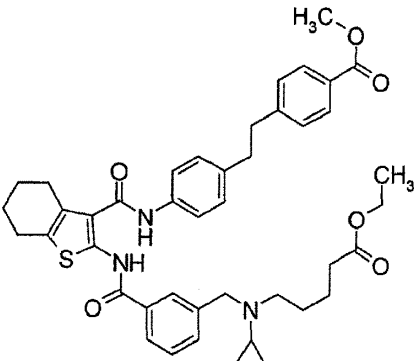
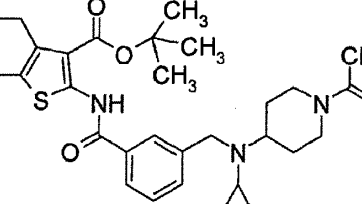
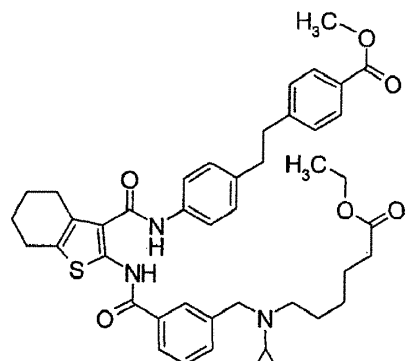
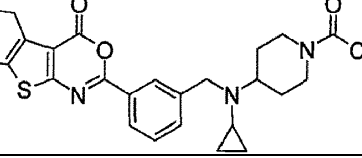
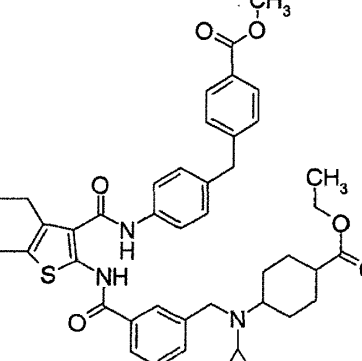
[Tabla 41]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
249		254	
250		255	

251		256	
252		257	
253		258	
		259	



[Tabla 42]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
260		265	
261		266	
262		267	
263			
264			

[Tabla 43]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
268		275	
269		276	
270		277	
271			
272			
273			
274			

[Tabla 44]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
278		282	
279		283	
280			
281			

[Tabla 45]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
284		289	
285		290	
286		291	
287			
288			

[Tabla 46]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
292		295	
293		296	
294		297	

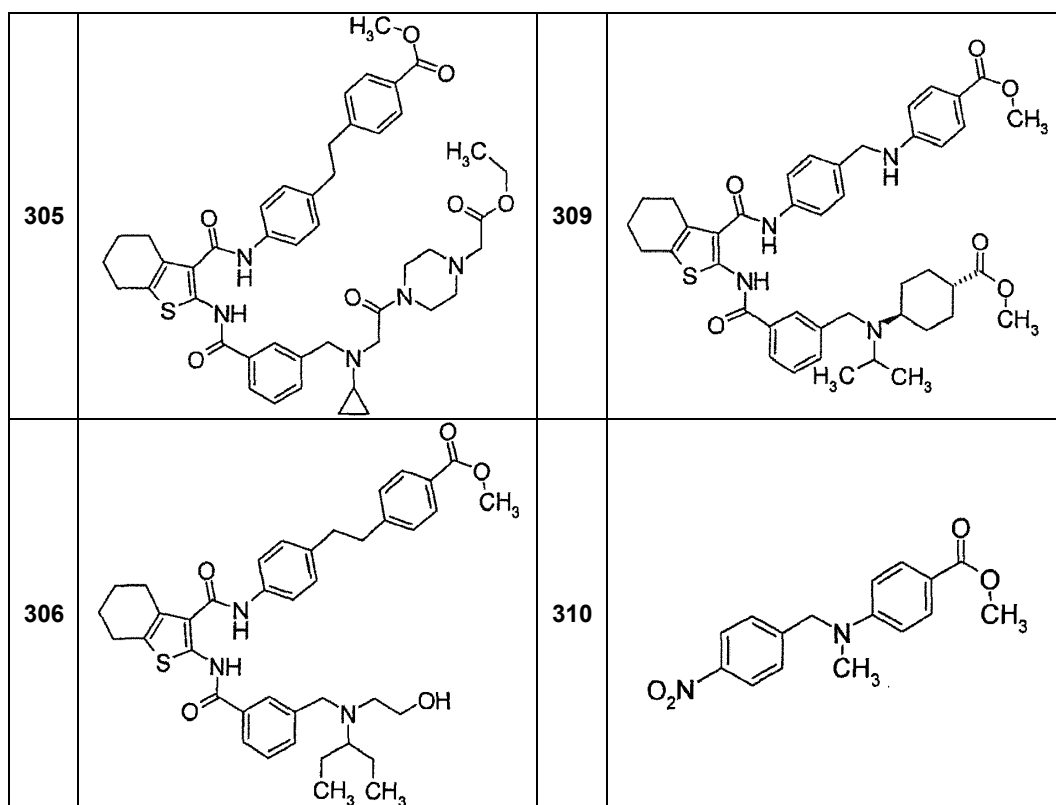
[Tabla 47]

Pr	Estr.	Pr	Estr.
298		301	

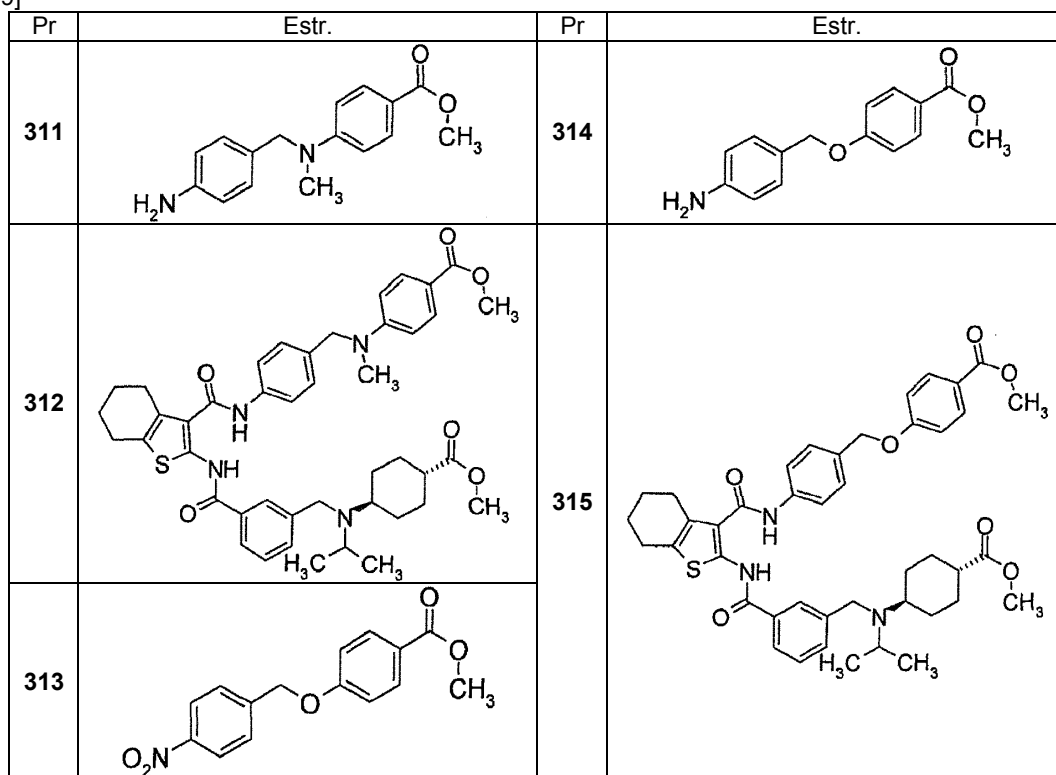
299		
300		<p>302</p> <p>303</p>

[Tabla 48]

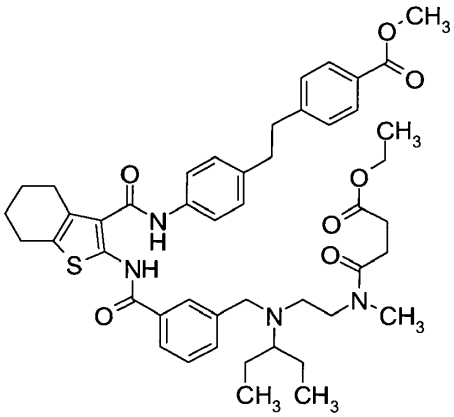
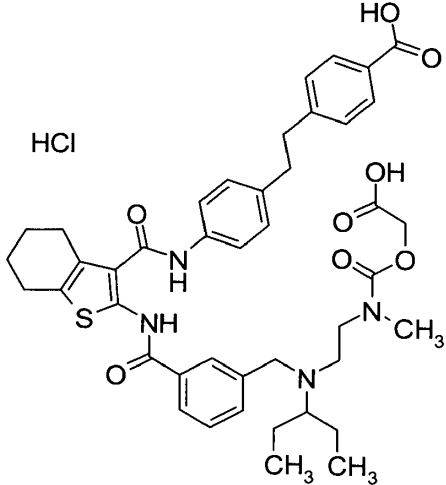
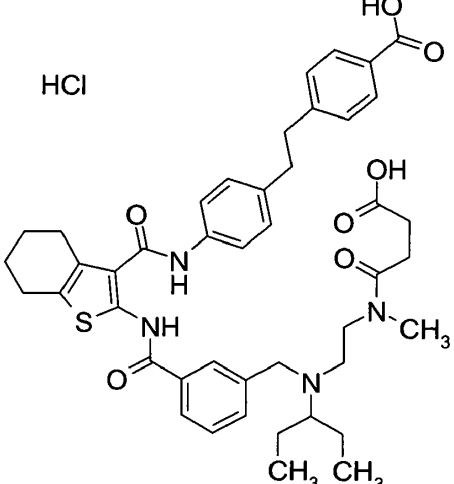
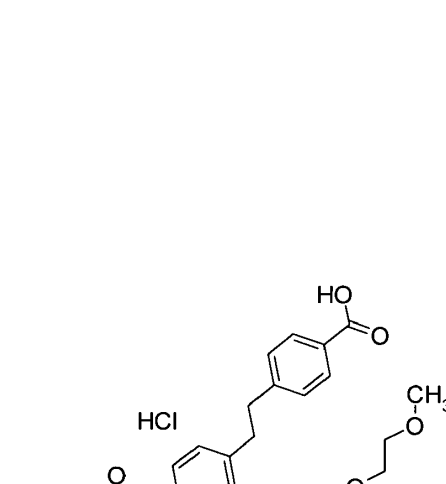
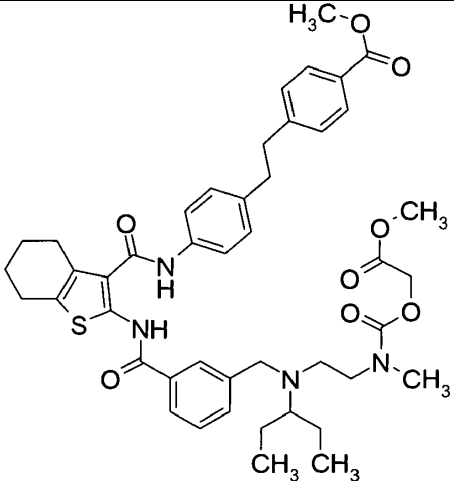
Pr	Estr.	Pr	Estr.
304		307	
308		308	



[Tabla 49]



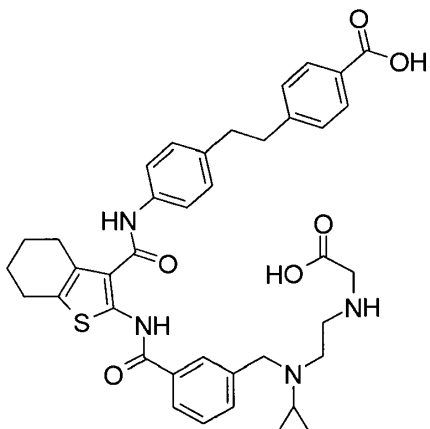
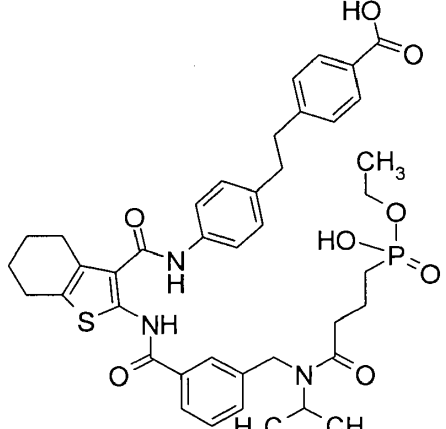
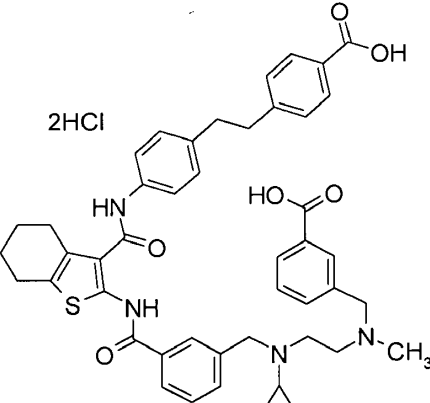
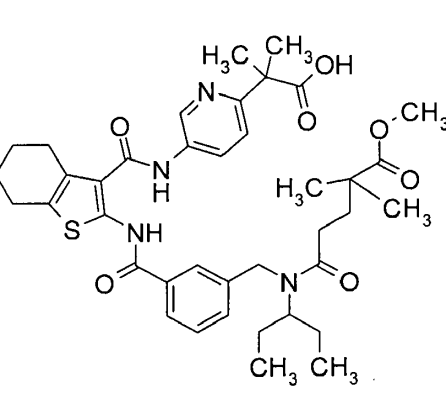
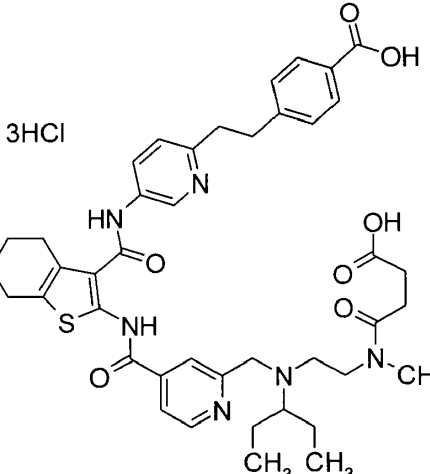
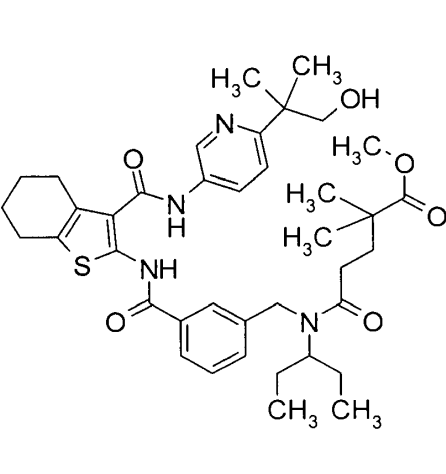
[Tabla 50]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
1		4	
2		5*	
3			

\* Ejemplo de Referencia

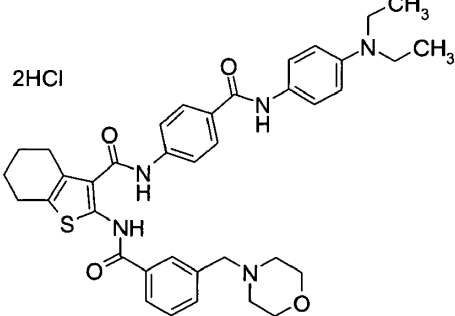
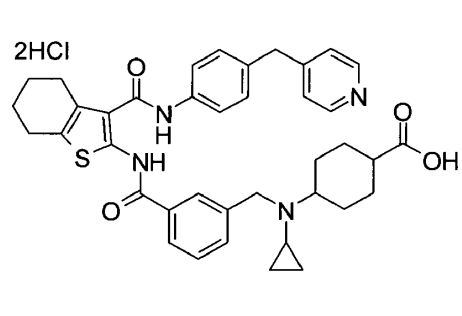
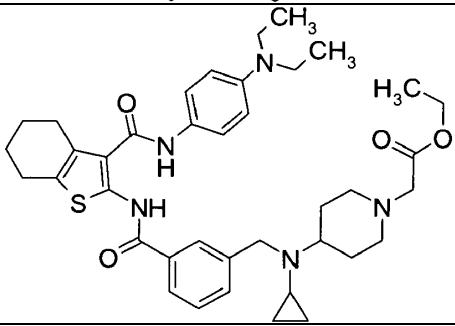
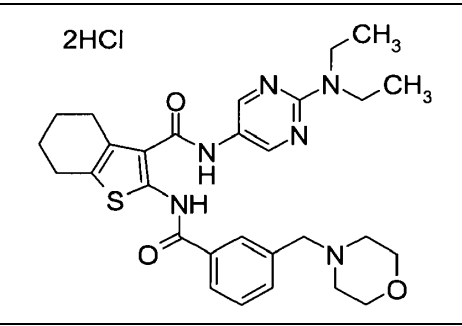
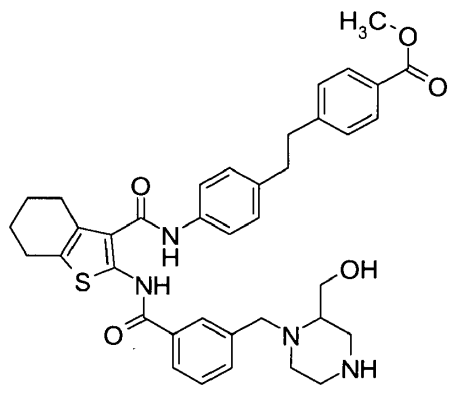
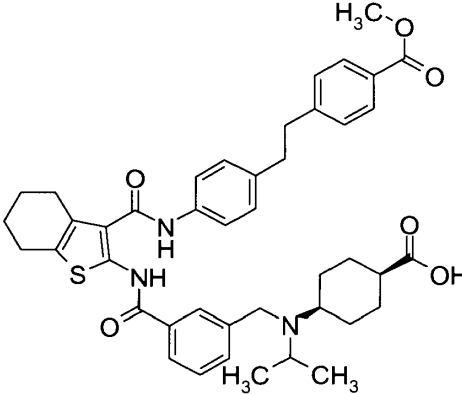
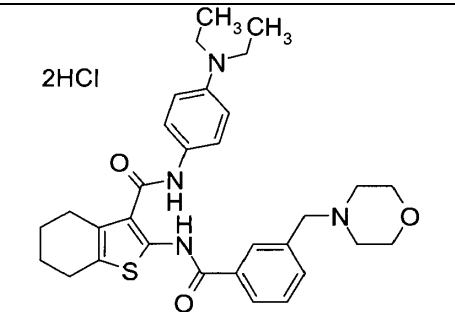
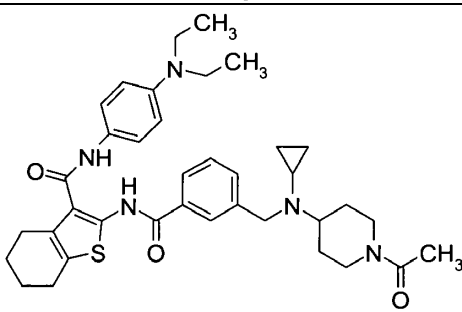


[Tabla 51]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
6*		9*	
7*		10*	
8		11*	

\* Ejemplos de Referencia

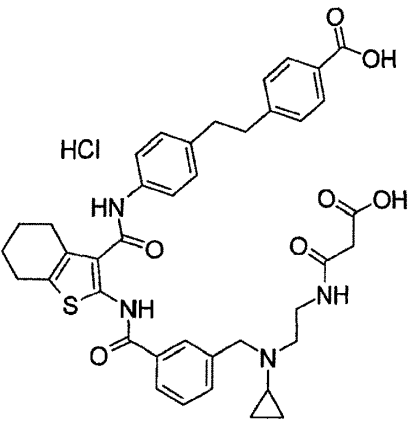
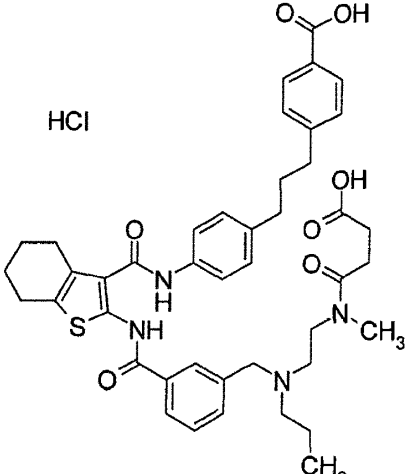
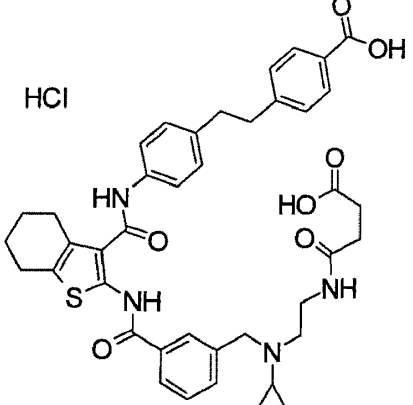
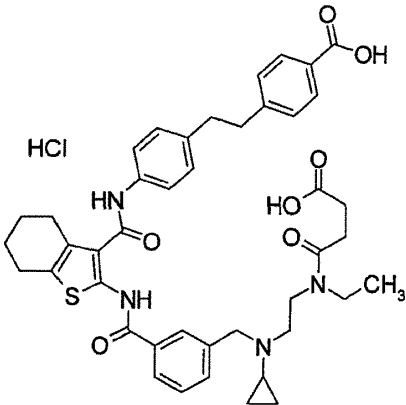
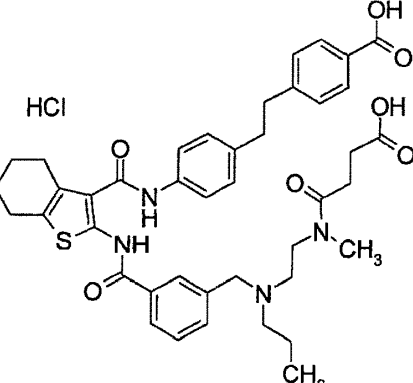
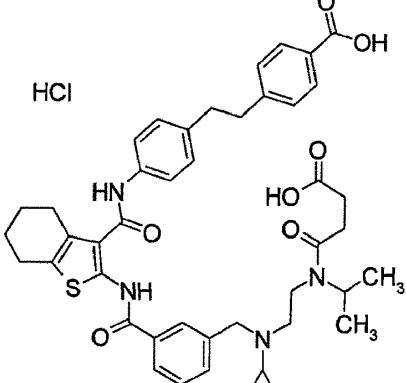
[Tabla 52]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
12*	<p>2HCl</p> 	16*	<p>2HCl</p> 
13*		17*	<p>2HCl</p> 
14*		18*	
15*	<p>2HCl</p> 	19*	

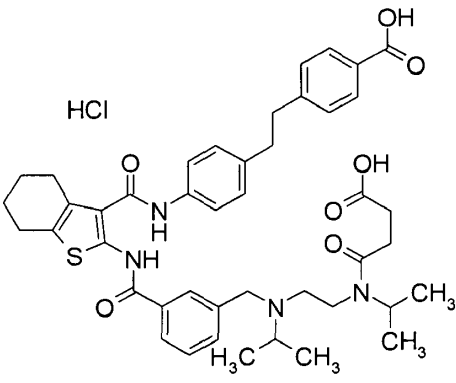
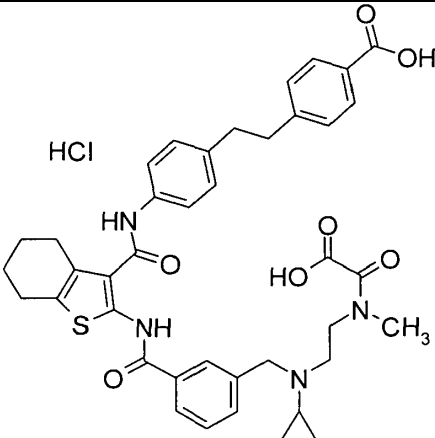
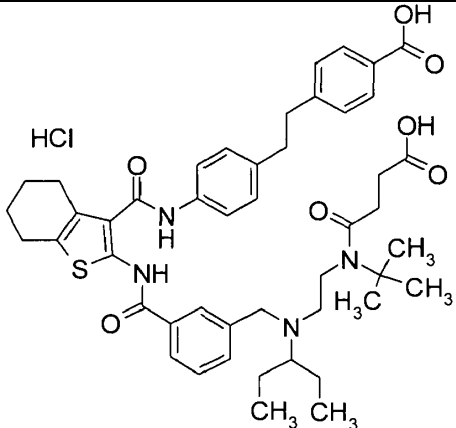
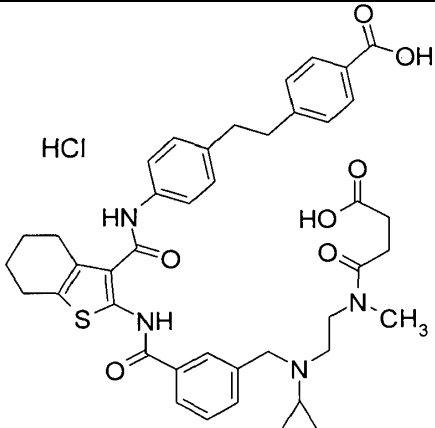
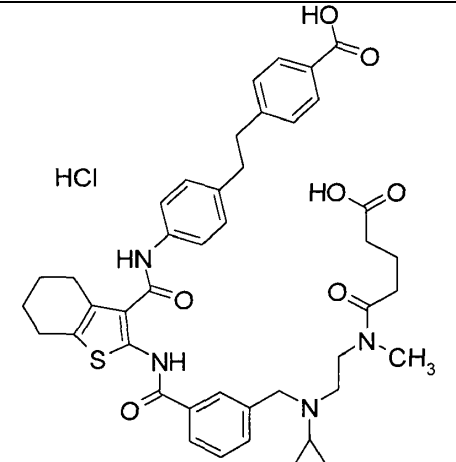
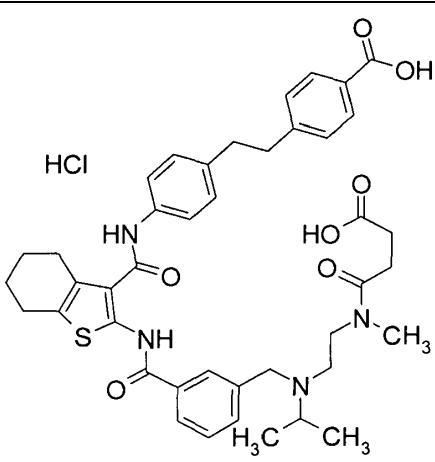
[Tabla 53] \*Ejemplos de Referencia

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
20*	<p>Chemical structure of compound 20*: A thienothiopyran core substituted with a benzyl group, a 4-(4-carboxyphenyl)butyl group, and a 2-(2-(2-methylpropanoic acid)ethylamino)ethyl group.</p>	24*	<p>Chemical structure of compound 24*: A thienothiopyran core substituted with a benzyl group, a 4-(4-carboxyphenyl)butyl group, and a 2-(2-(2-hydroxypropanoic acid)ethylamino)ethyl group.</p>
21*	<p>2HCl</p> <p>Chemical structure of compound 21*: A thienothiopyran core substituted with a benzyl group, a 4-(4-pyridin-2-ylbutyl)phenyl group, and a 2-(2-(2-(2-methoxy-5H-tetrazol-5-yl)ethylamino)ethylamino)ethyl group.</p>	25*	<p>Chemical structure of compound 25*: A thienothiopyran core substituted with a benzyl group, a 4-(4-carboxyphenyl)butyl group, and a 2-(2-(2-(2-hydroxypropanoic acid)ethylamino)ethylamino)ethyl group.</p>
22*	<p>Chemical structure of compound 22*: A thienothiopyran core substituted with a benzyl group, a 4-(4-(2-(2-(2-methoxy-5H-tetrazol-5-yl)ethylamino)ethylamino)phenyl)butyl group, and a 2-(2-(2-(2-methoxy-5H-tetrazol-5-yl)ethylamino)ethylamino)ethyl group.</p>		<p>Chemical structure of compound 26*: A thienothiopyran core substituted with a benzyl group, a 4-(4-carboxyphenyl)butyl group, and a 2-(2-(2-(2-methylpropanoic acid)ethylamino)ethylamino)ethyl group.</p>
23*	<p>HCl</p> <p>Chemical structure of compound 23*: A thienothiopyran core substituted with a benzyl group, a 4-(4-(2-(2-(2-methylpropanoic acid)ethylamino)ethylamino)phenyl)butyl group, and a 2-(2-(2-(2-methylpropanoic acid)ethylamino)ethylamino)ethyl group.</p>	26*	<p>2HCl</p> <p>Chemical structure of compound 26*: A thienothiopyran core substituted with a benzyl group, a 4-(4-carboxyphenyl)butyl group, and a 2-(2-(2-(2-methylpropanoic acid)ethylamino)ethylamino)ethyl group.</p>

[Tabla 54]

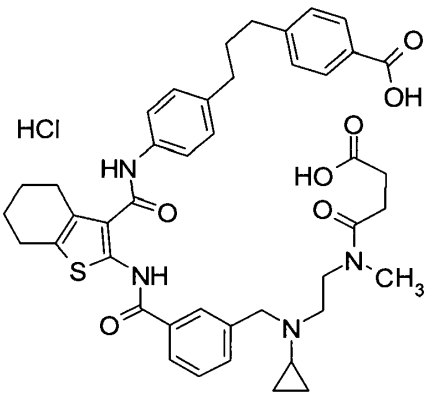
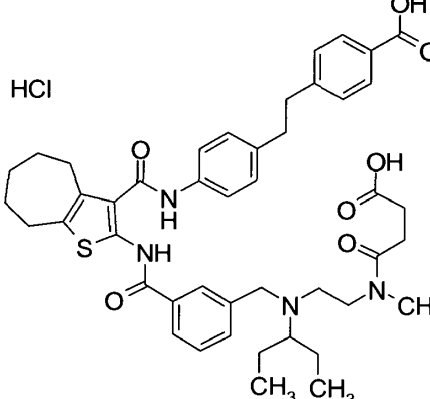
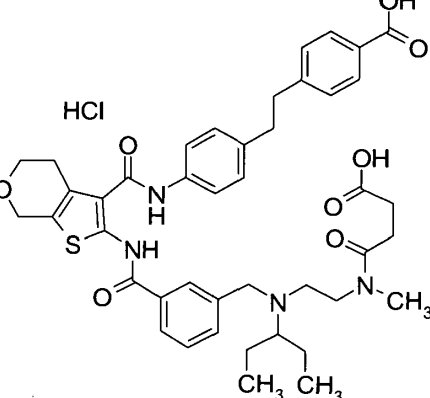
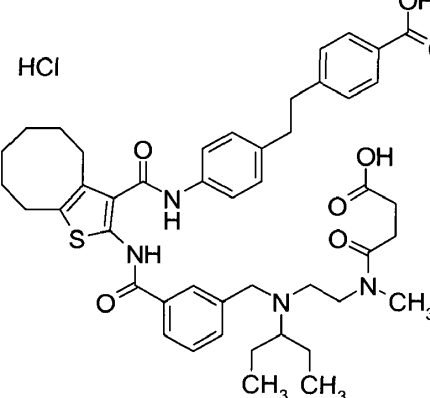
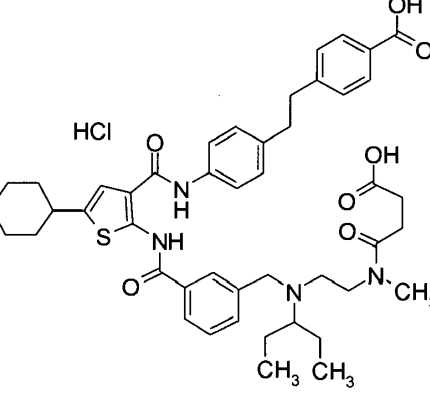
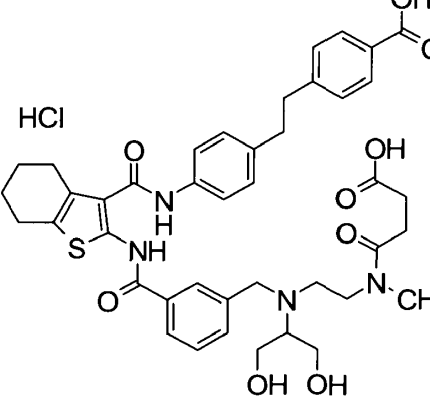
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
27		30	
28		31	
29		32	

[Tabla 55]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
33		36*	
34		37	
35		38	

\* Ejemplo de Referencia

[Tabla 56]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
39		42	
40		43	
41*		44	

\* Ejemplo de Referencia

[Tabla 57]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
45		48	
46		49	
47		50	

[Tabla 58]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
51		54*	
52		55	
53		56	

\* Ejemplo de Referencia



[Tabla 59]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
57		60	
58		61	
59		62	

[Tabla 60]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
63	<p>HCl</p>	66	<p>HCl</p>
64	<p>HCl</p>	67	<p>HCl</p>
65	<p>2HCl</p>	68	<p>HCl</p>

[Tabla 61]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
69		72*	
70		73*	
71			

\* Ejemplos de Referencia

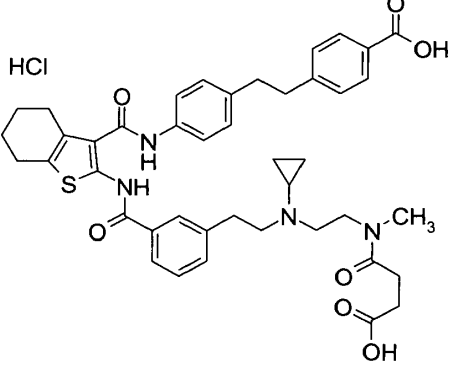
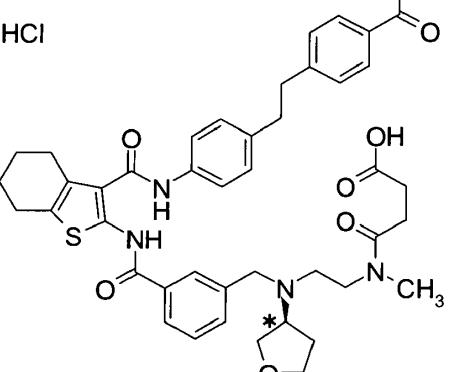
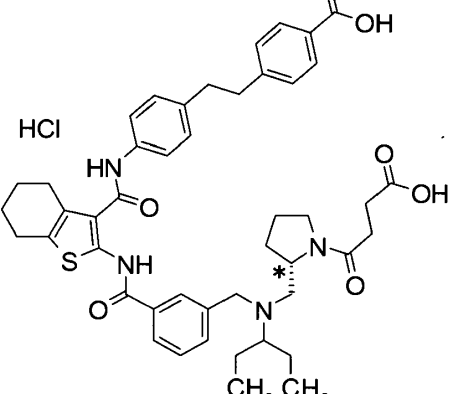
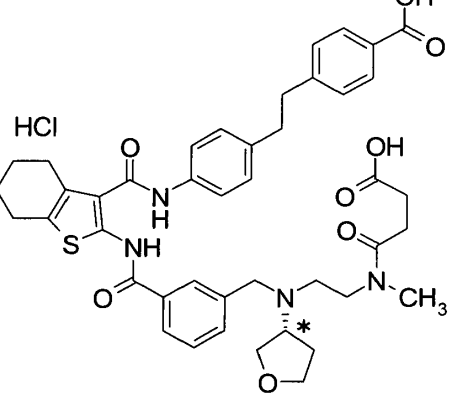
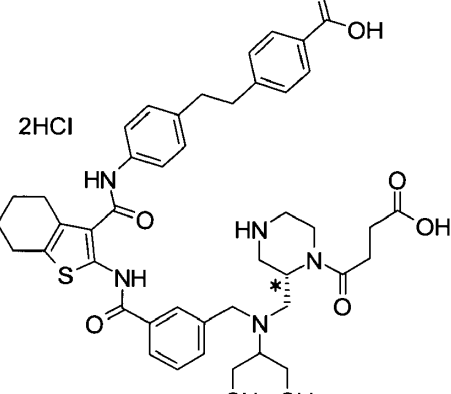
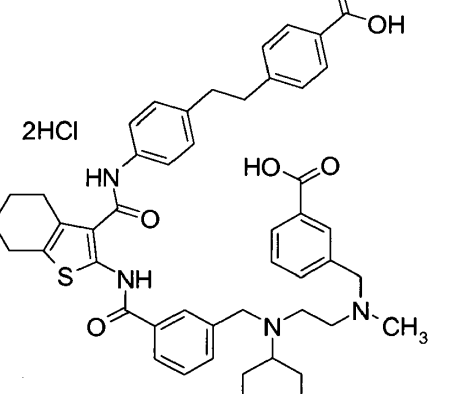
[Tabla 62]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
74	<p>3HCl</p>	77	<p>HCl</p>
75	<p>HCl</p>	78	<p>HCl</p>
76	<p>2HCl</p>	79	<p>HCl</p>

[Tabla 63]

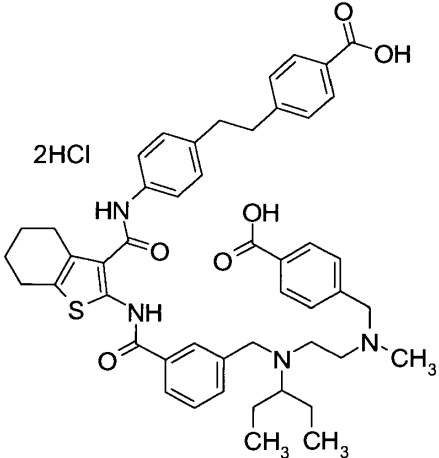
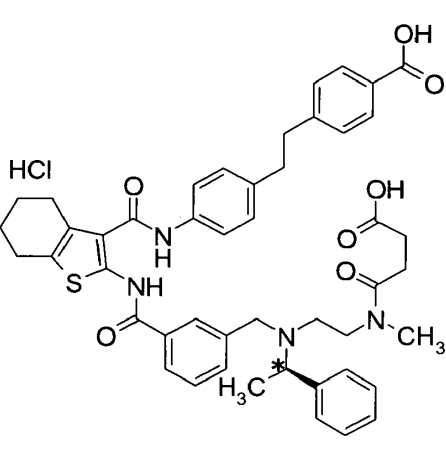
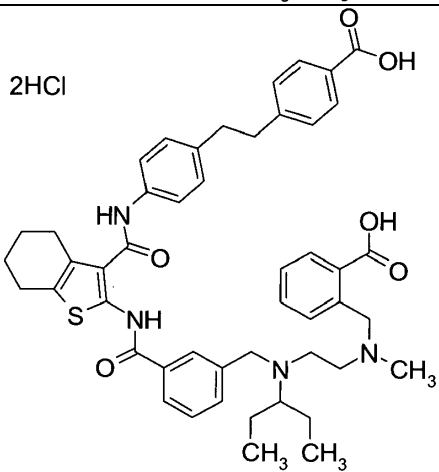
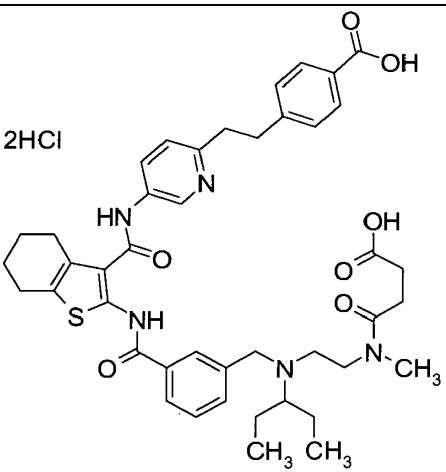
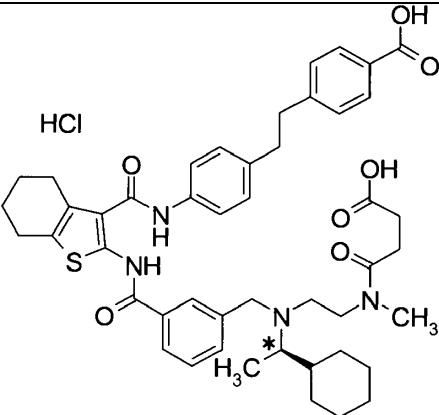
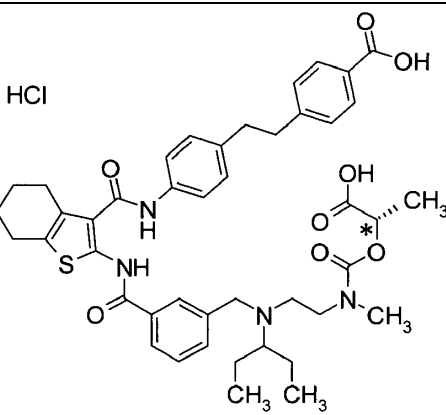
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
80		83	
81		84	
82		85	

[Tabla 64]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
86	 <p>HCl</p>	89	 <p>HCl</p>
87*	 <p>HCl</p>	90	 <p>HCl</p>
88*	 <p>2HCl</p>	91	 <p>2HCl</p>

\*Ejemplos de Referencia

[Tabla 65]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
92*		95	
93*		96	
94		97	

\* Ejemplos de Referencia

[Tabla 66]

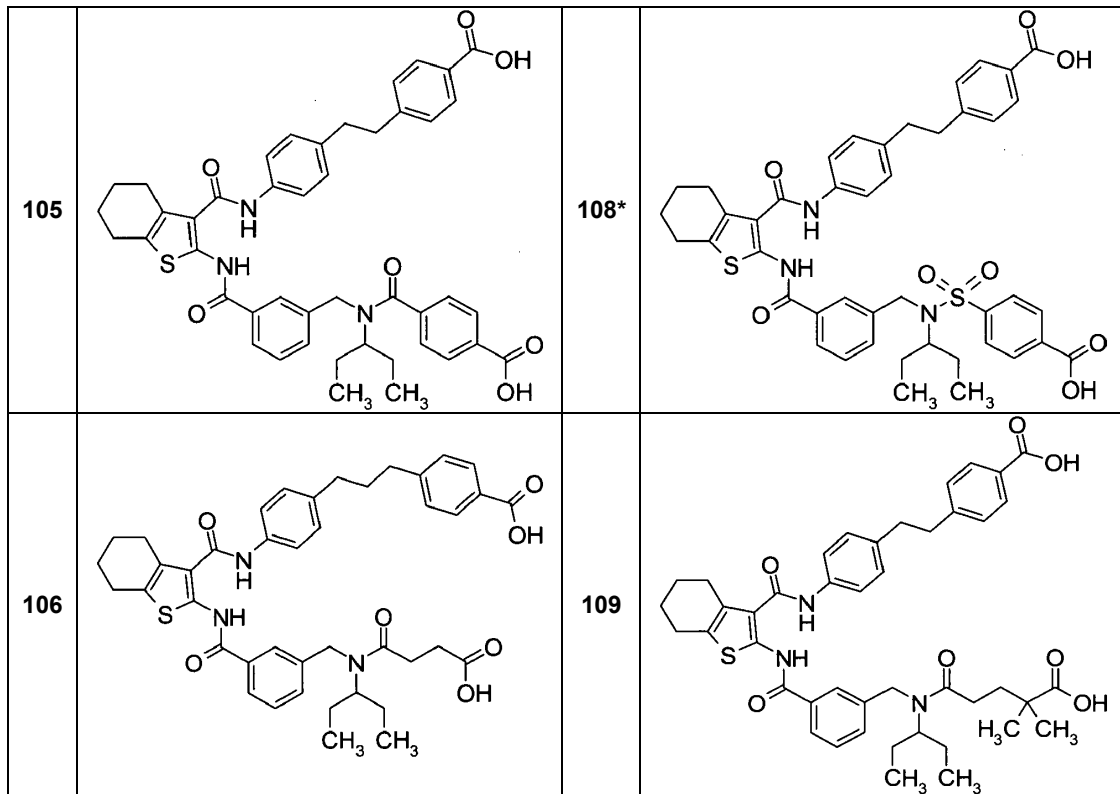
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
98		101	
99		102	
100*		103	

\* Ejemplos de Referencia

[Tabla 67]

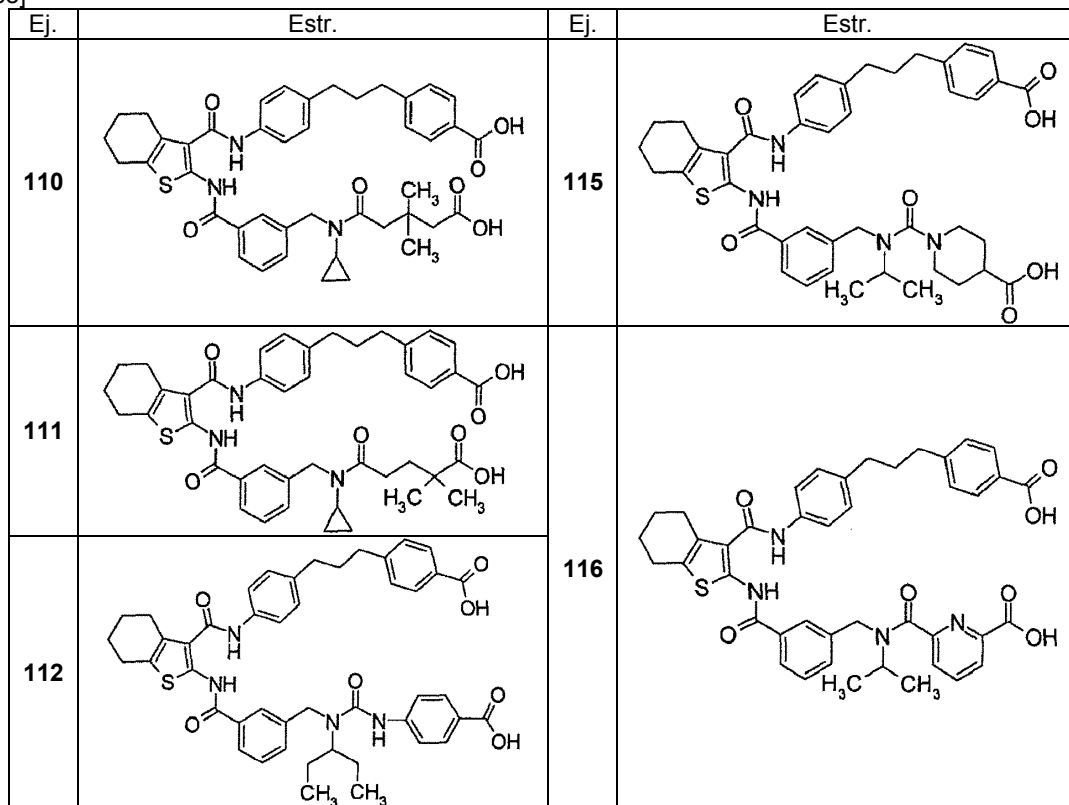
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
104		107	

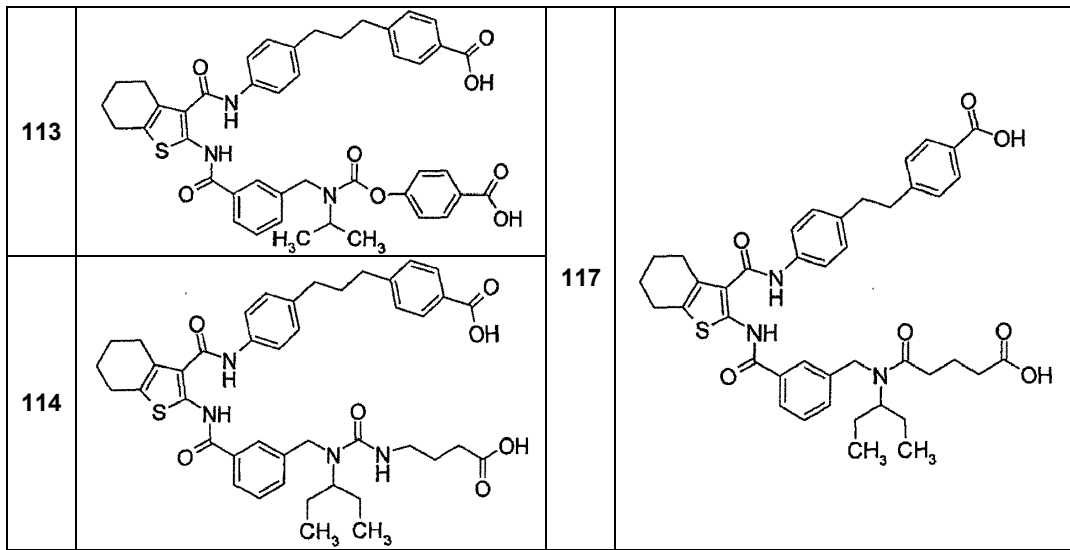




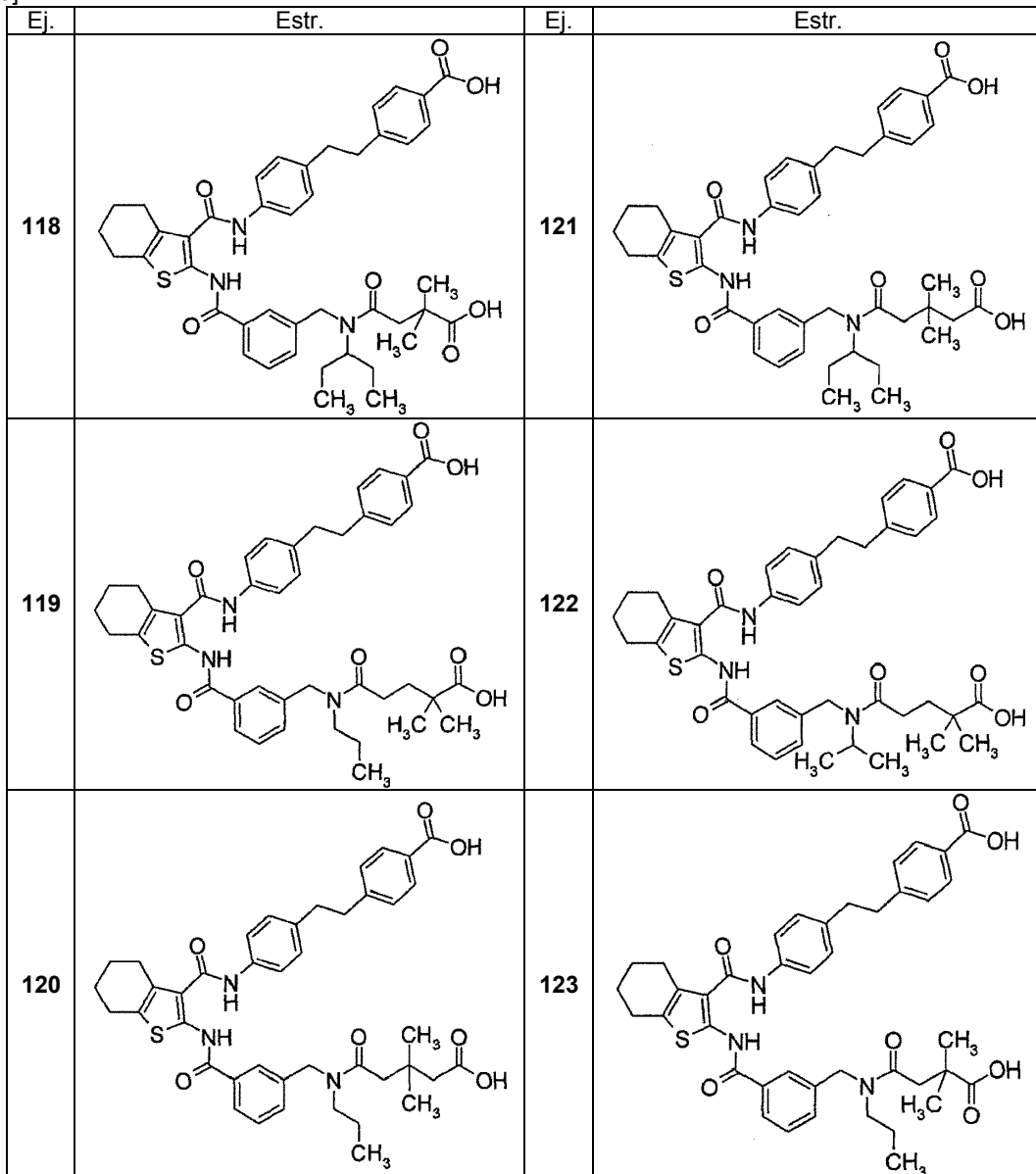
\* Ejemplo de Referencia

[Tabla 68]

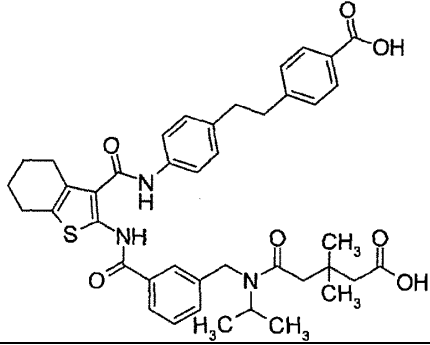
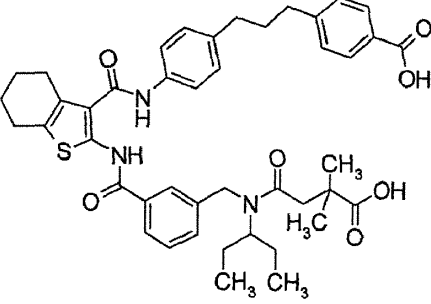
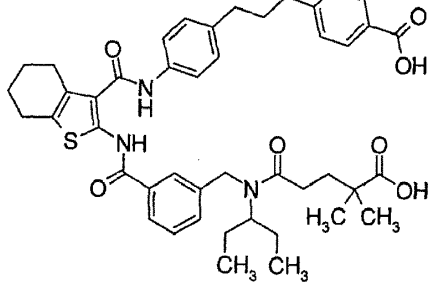
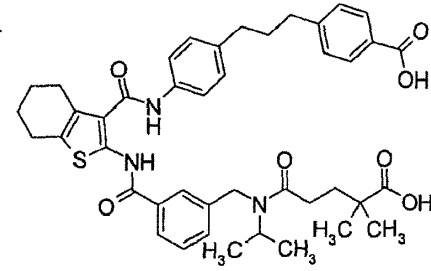
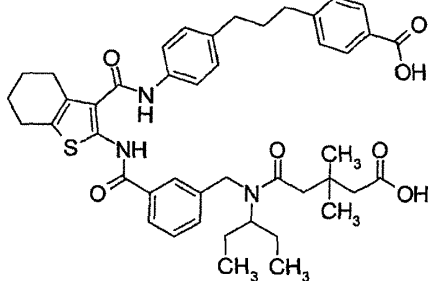
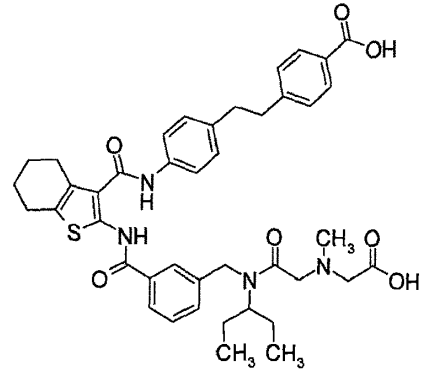
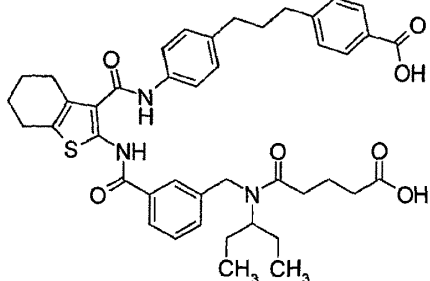




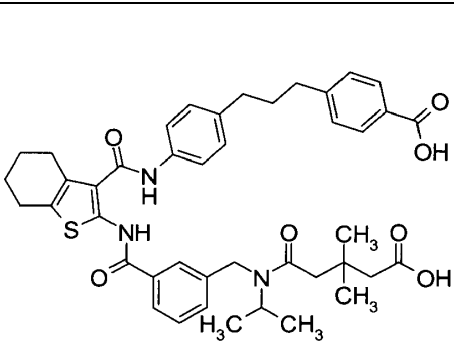
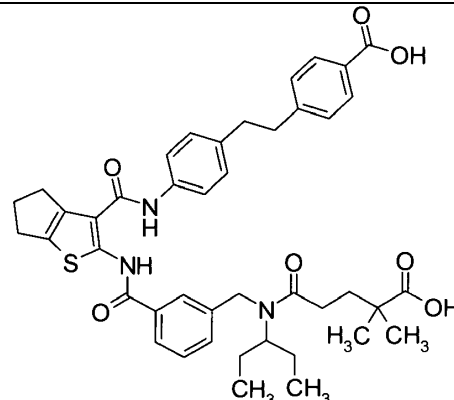
[Tabla 69]

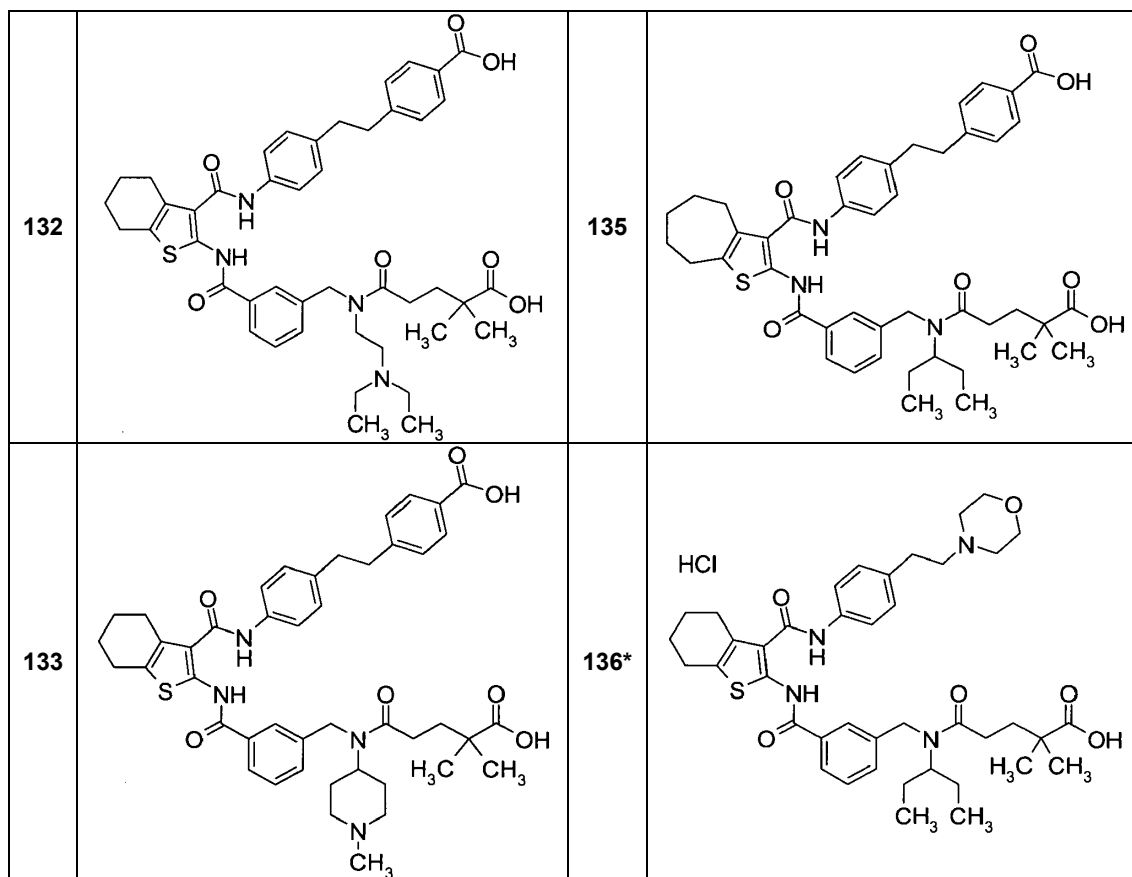


[Tabla 70]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
124		128	
125		129	
126		130	
127			

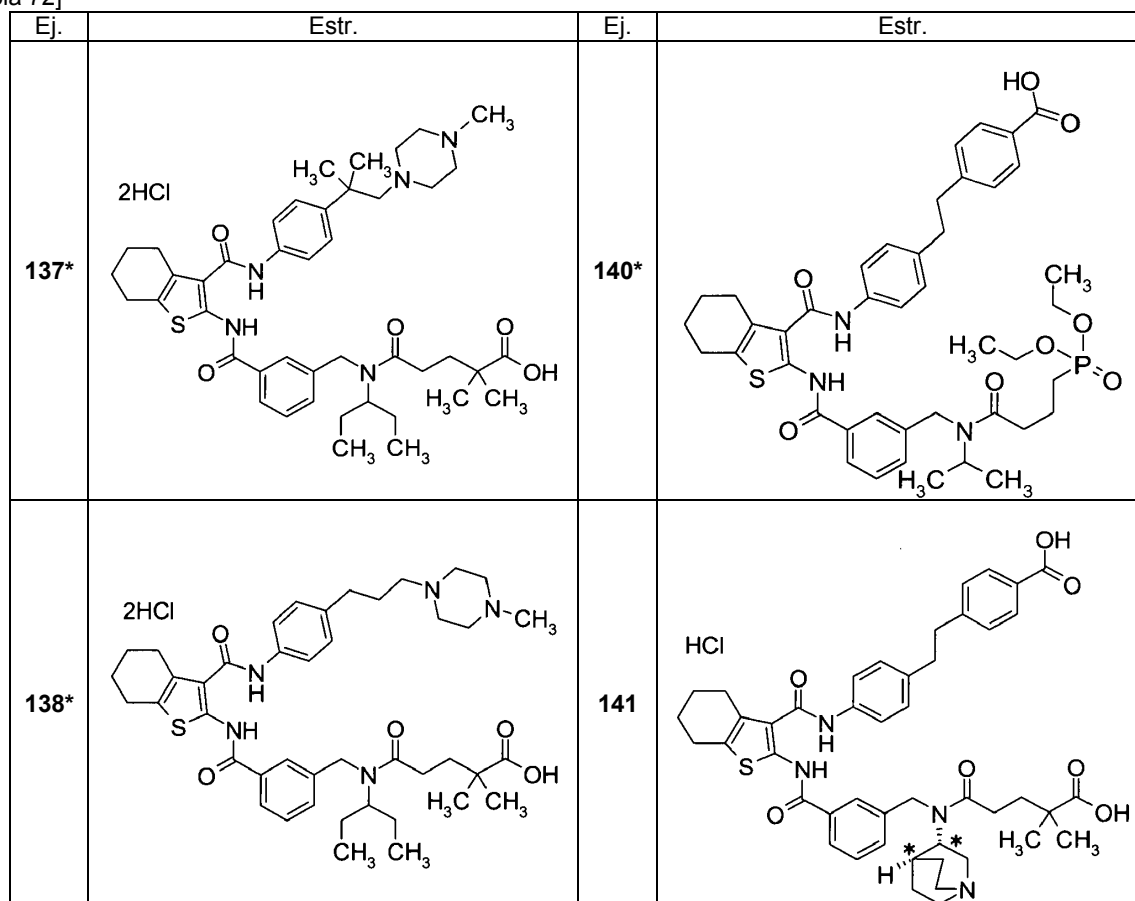
[Tabla 71]

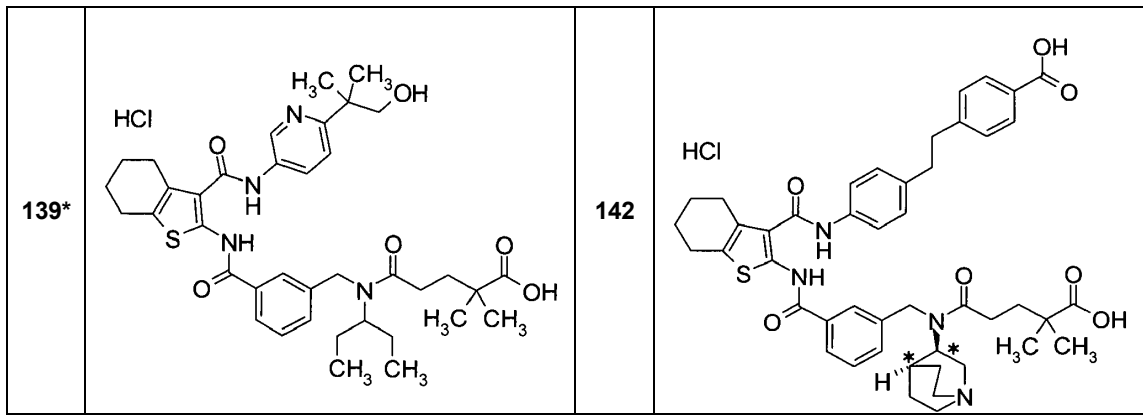
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
131		134*	



\* Ejemplos de Referencia

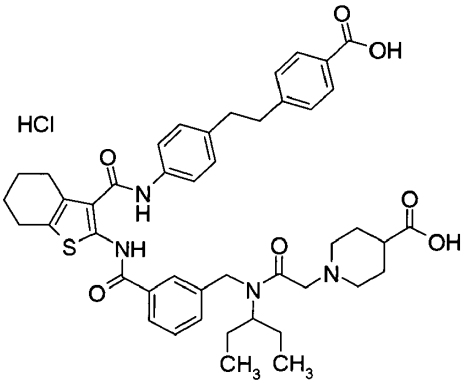
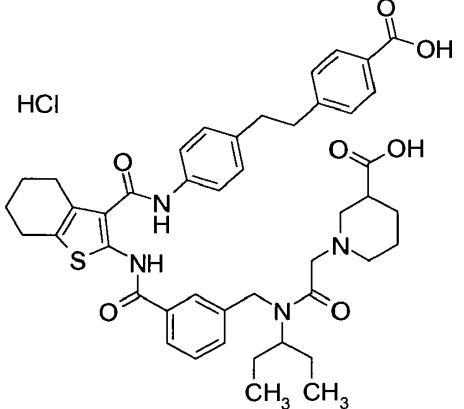
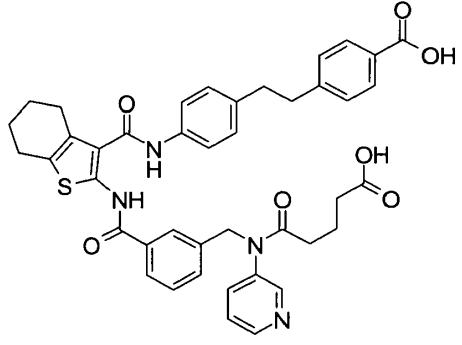
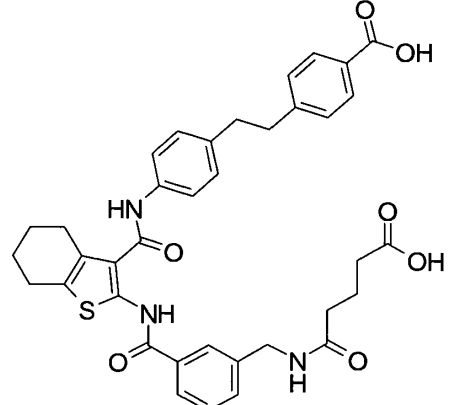
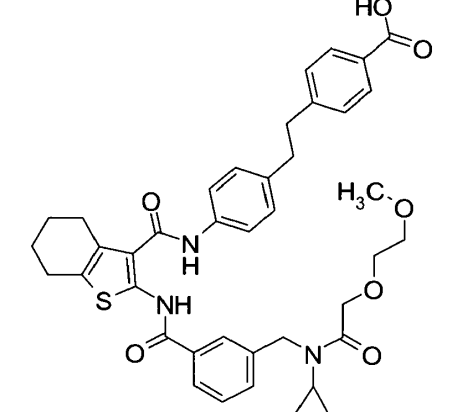
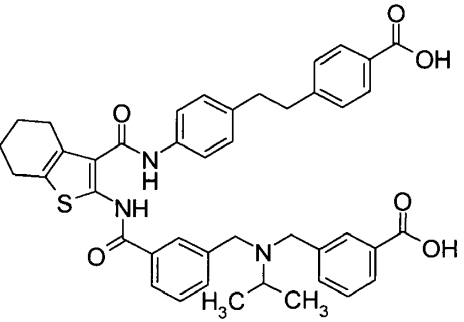
[Tabla 72]





\* Ejemplos de Referencia

[Tabla 73]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
143		146	
144		147	
145*		148*	

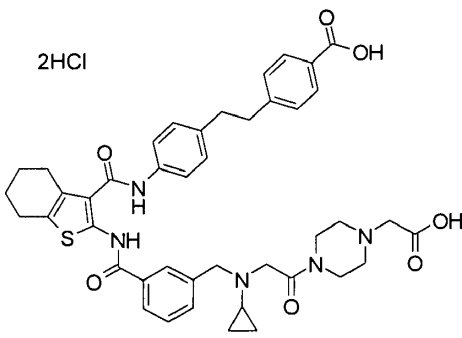
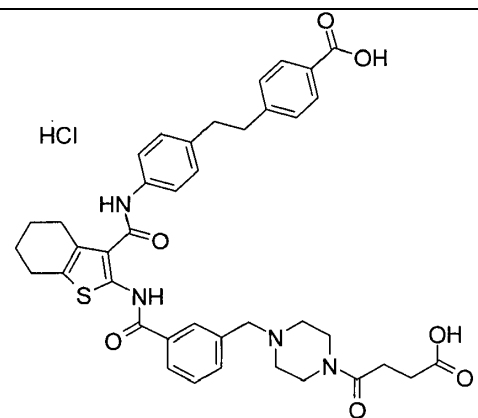
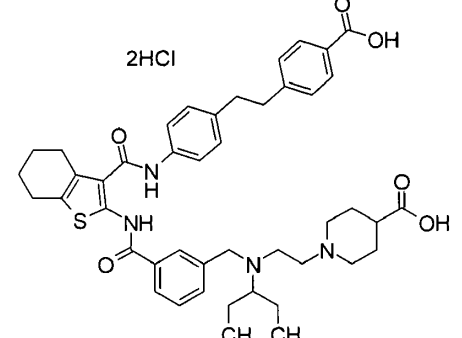
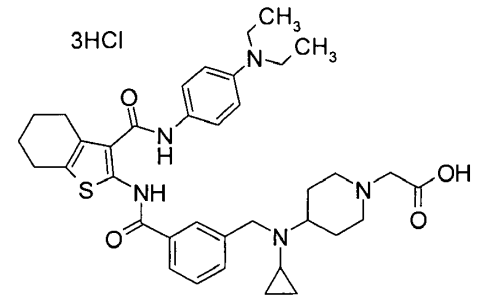
\* Ejemplos de Referencia

[Tabla 74] \* Ejemplos de Referencia

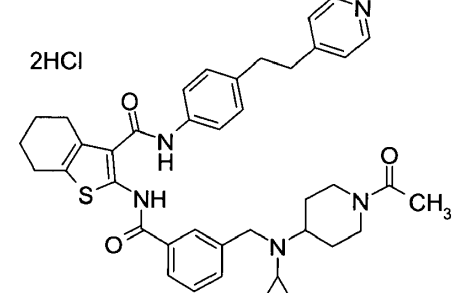
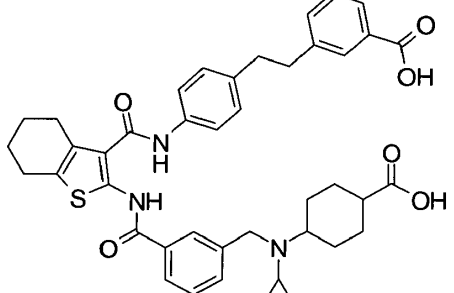
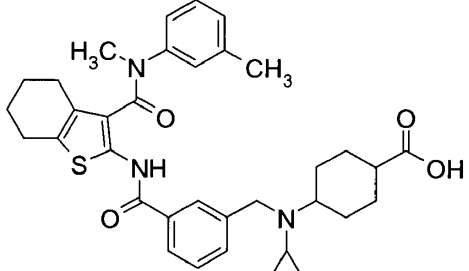
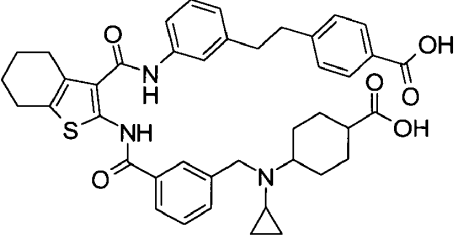
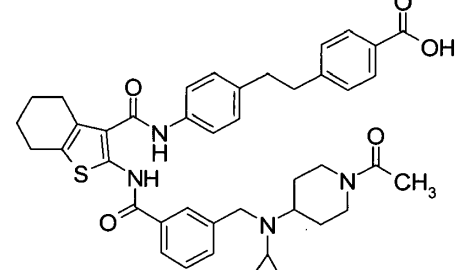
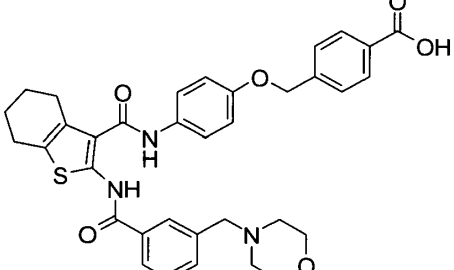
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
149*		152*	HCl 
150*		153*	HCl 
151*	HCl 	154*	2HCl 

[Tabla 75] \* Ejemplos de Referencia

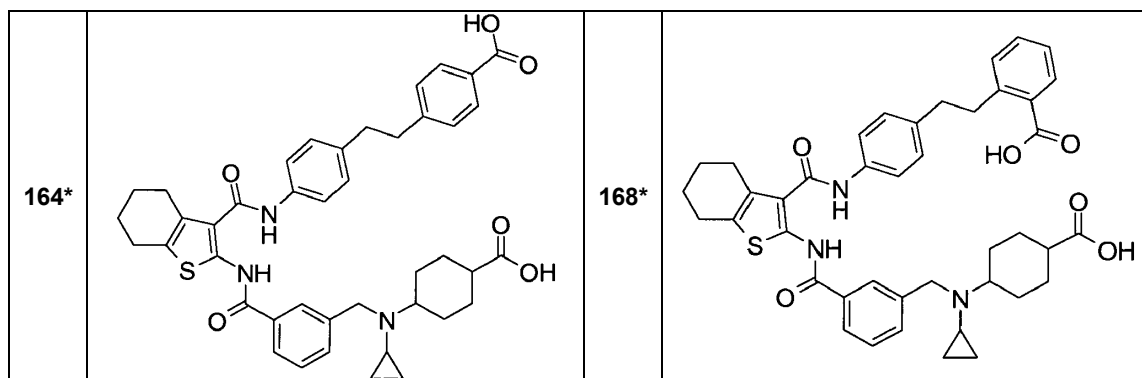
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
155*	2HCl 	158*	HCl 

<p>156*</p>	<p>2HCl</p> 	<p>159*</p>	<p>HCl</p> 
<p>157*</p>	<p>2HCl</p>  <p>CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub></p>	<p>160*</p>	<p>3HCl</p> 

[Tabla 76] \* Ejemplos de Referencia

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
<p>161*</p>	<p>2HCl</p> 	<p>165*</p>	
<p>162*</p>	 <p>H<sub>3</sub>C</p> <p>CH<sub>3</sub></p>	<p>166*</p>	
<p>163*</p>		<p>167*</p>	





[Tabla 77] \* Ejemplos de Referencia

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
<p>169*</p>	<p>HCl</p>	<p>173*</p>	
<p>170*</p>		<p>174*</p>	
<p>171*</p>	<p>2HCl</p>	<p>175*</p>	
<p>172*</p>		<p>176*</p>	

\* Ejemplos de Referencia

[Tabla 78]

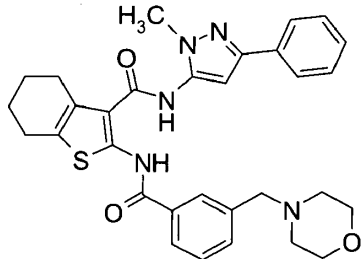
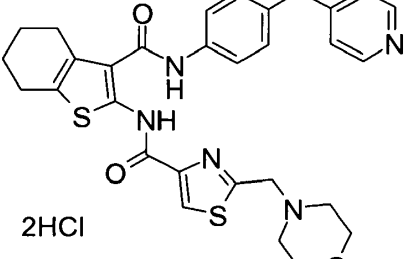
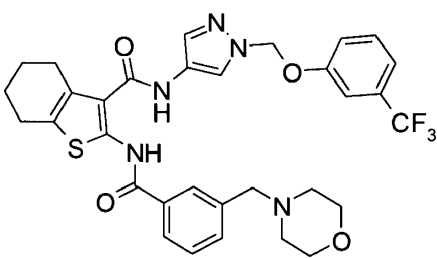
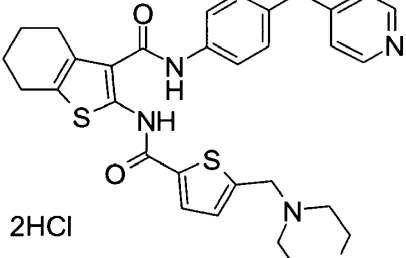
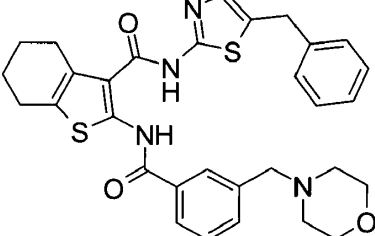
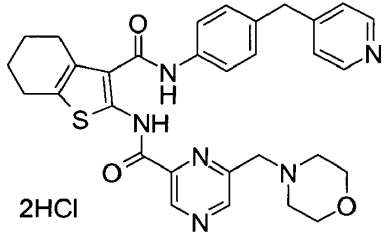
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
177*		180*	
178*		181*	
179*		182*	

[Tabla 79] \* Ejemplos de Referencia

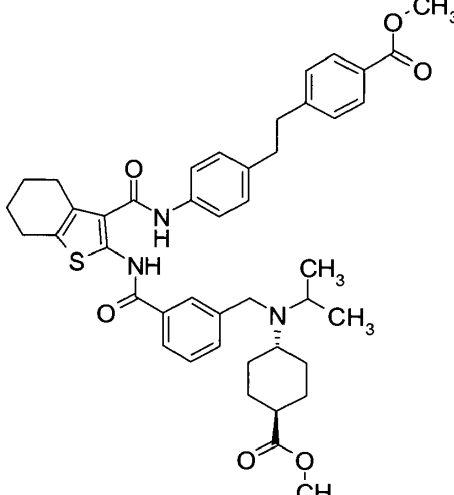
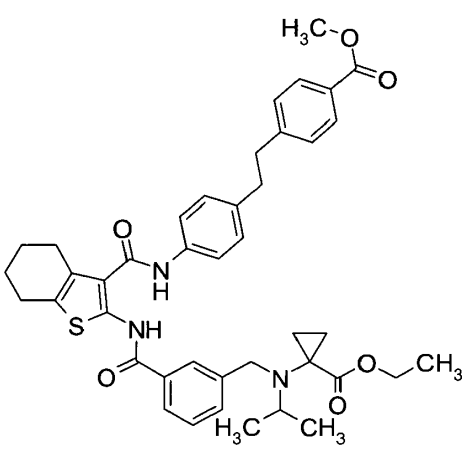
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
183*		186*	
184*		187*	
185*		188*	

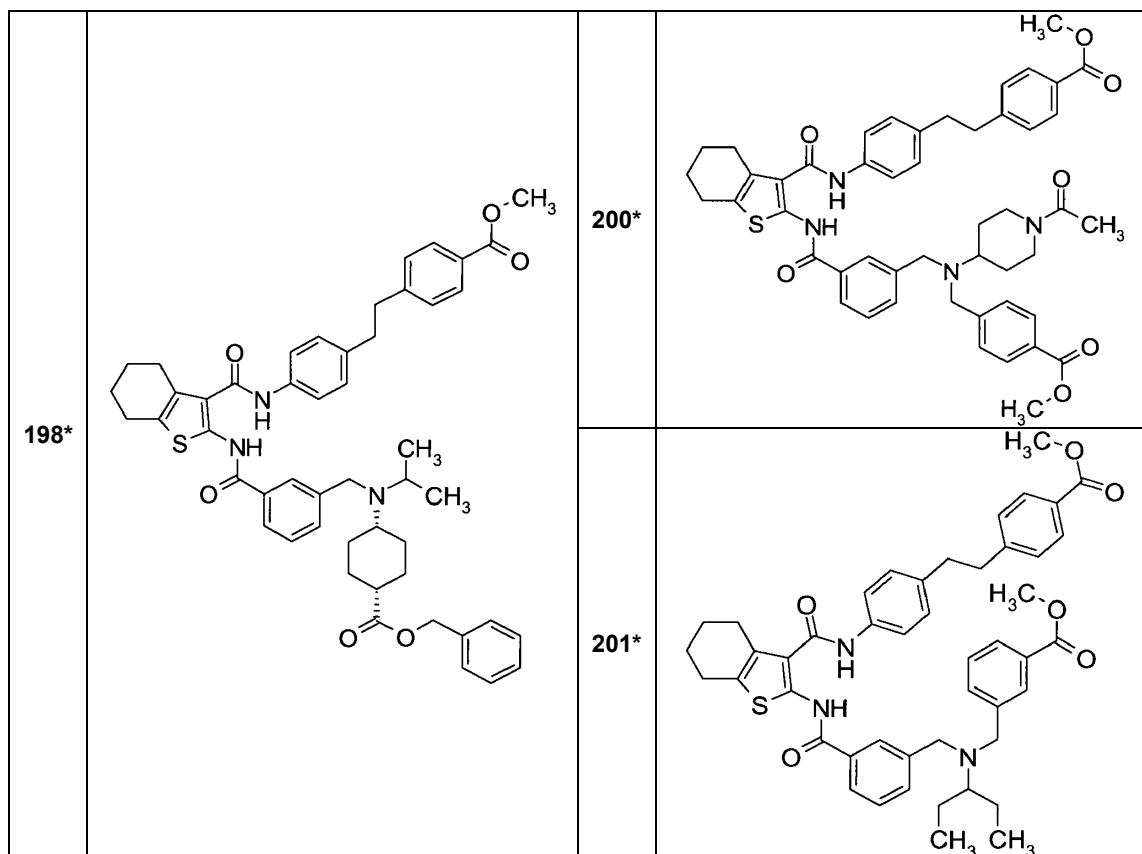
[Tabla 80] \* Ejemplos de Referencia

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
189*		193*	

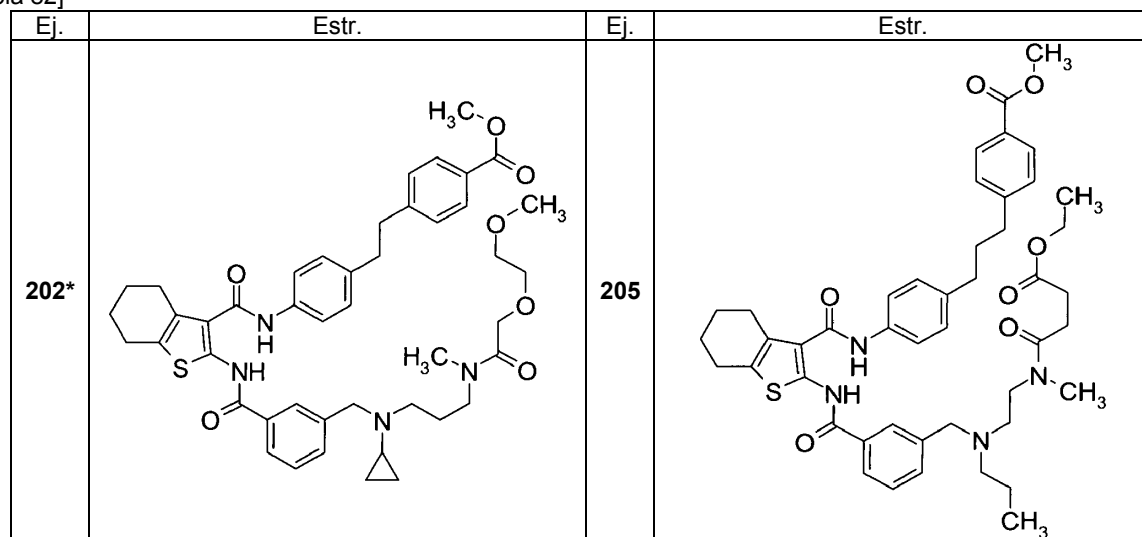
190*		194*	
191*		195*	
192*		196*	

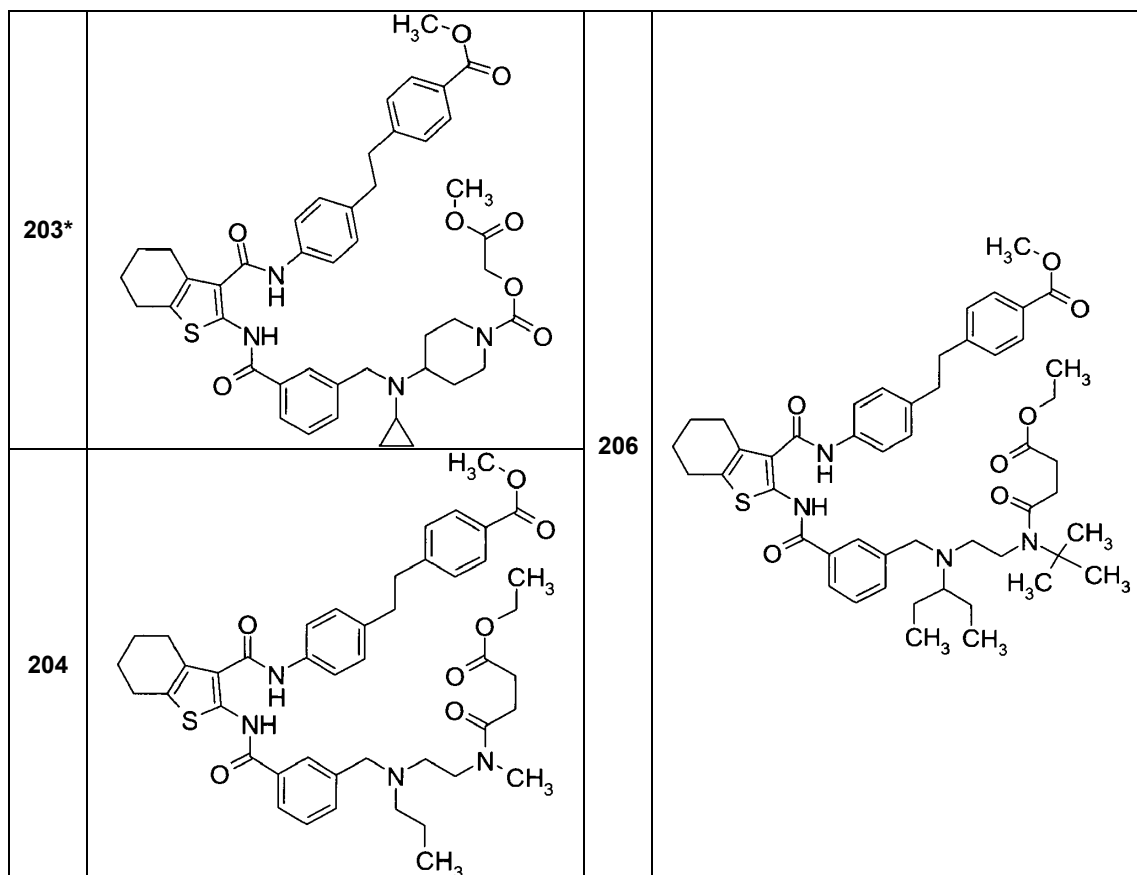
[Tabla 81] \* Ejemplos de Referencia

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
197*		199*	



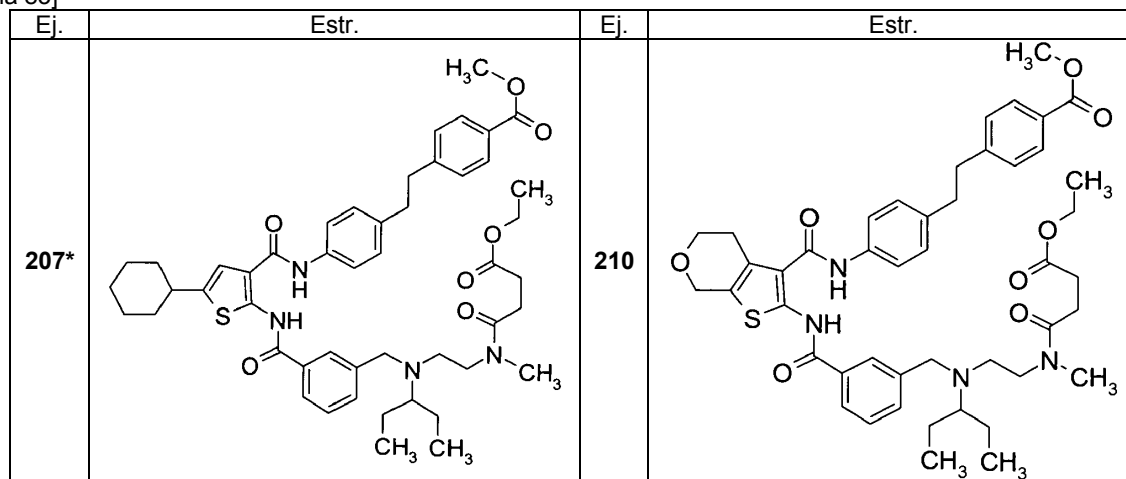
[Tabla 82]

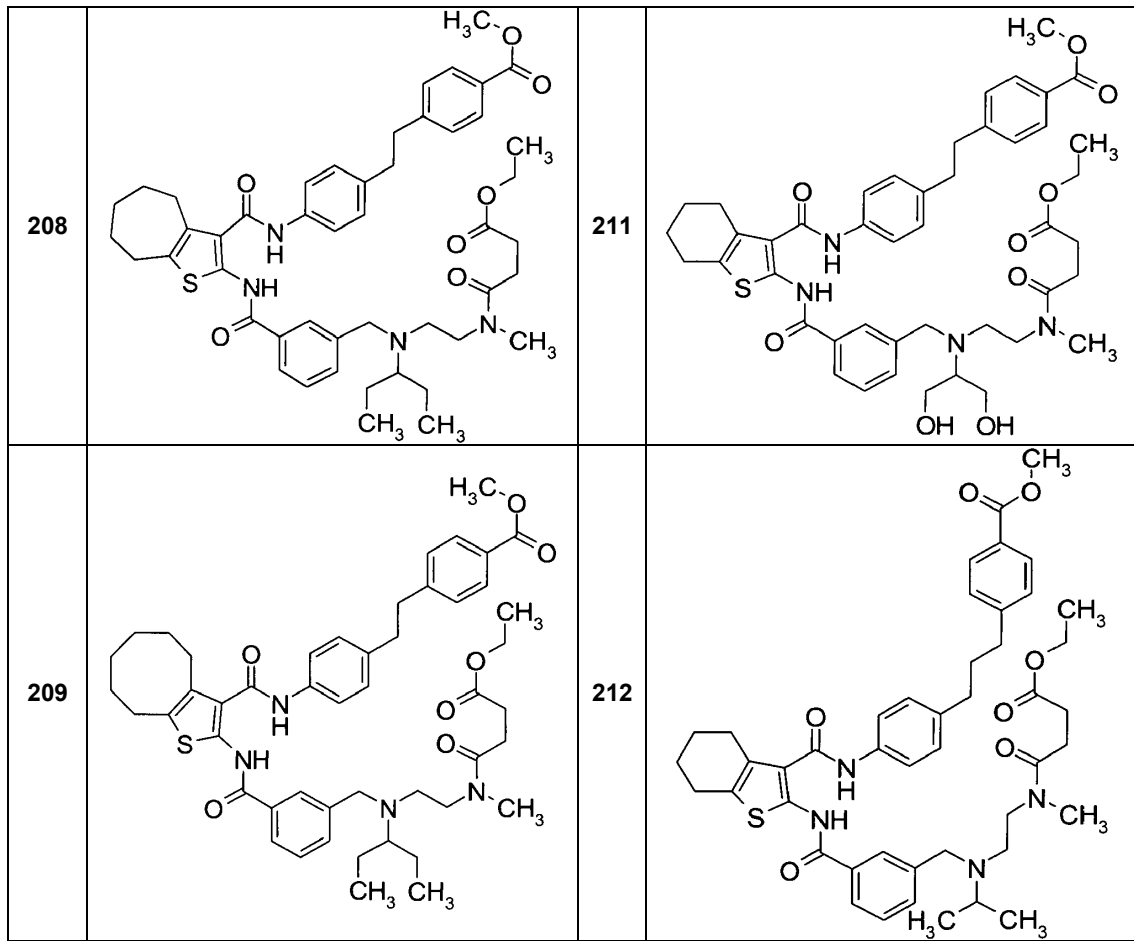




\* Ejemplos de Referencia

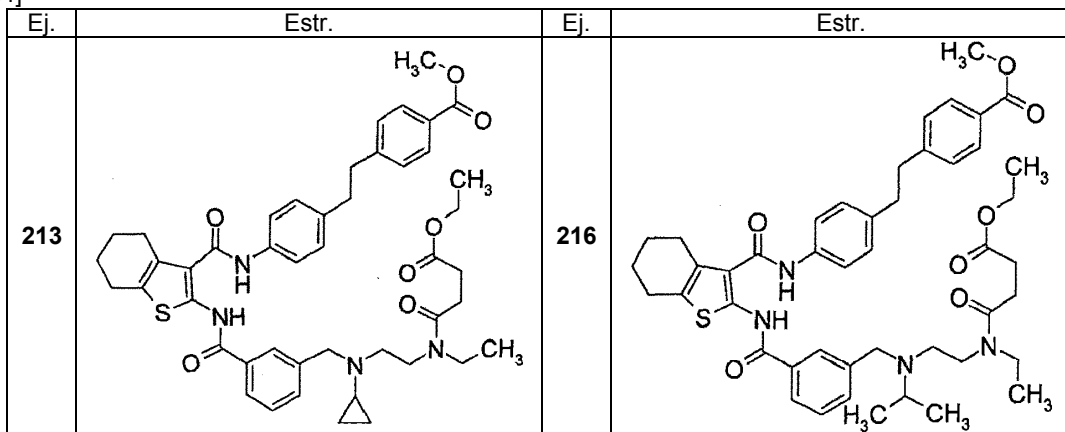
[Tabla 83]

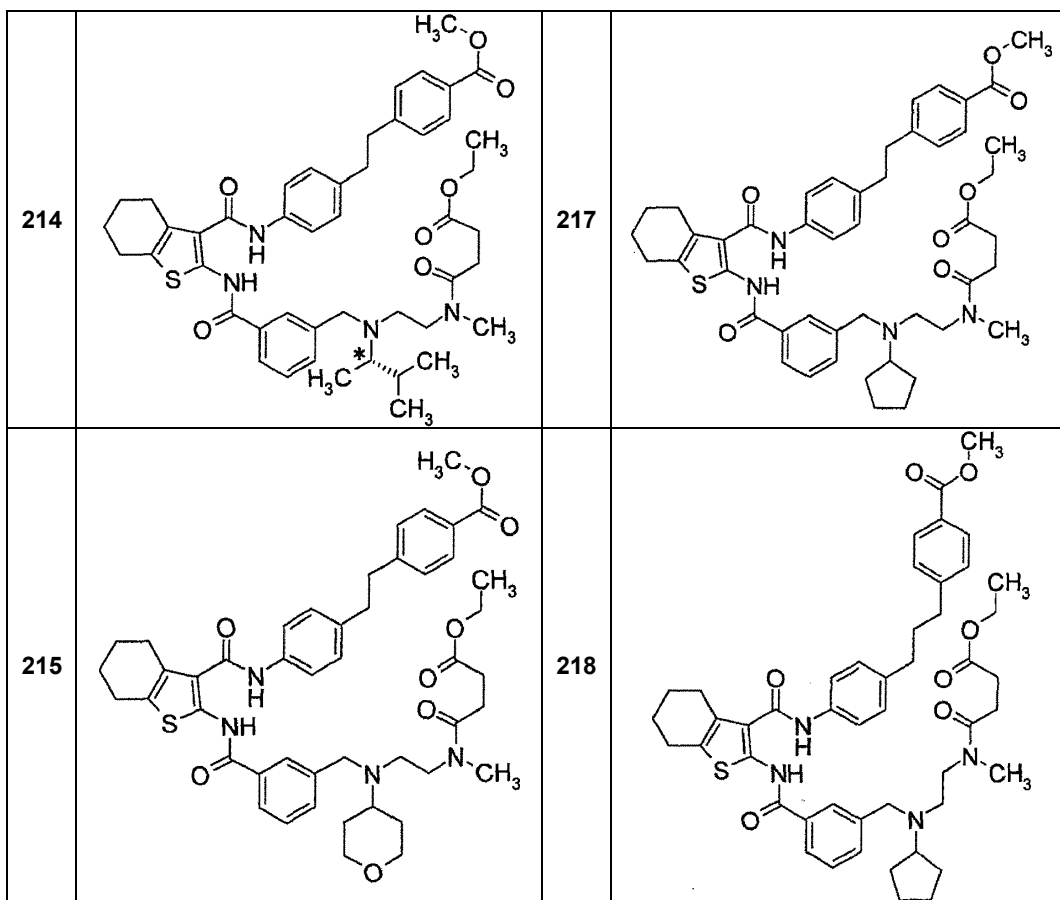




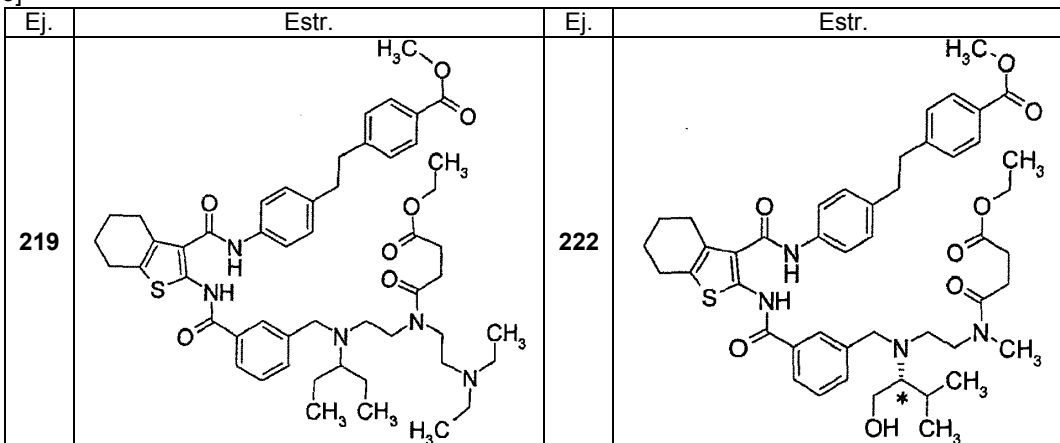
\* Ejemplo de Referencia

[Tabla 84]

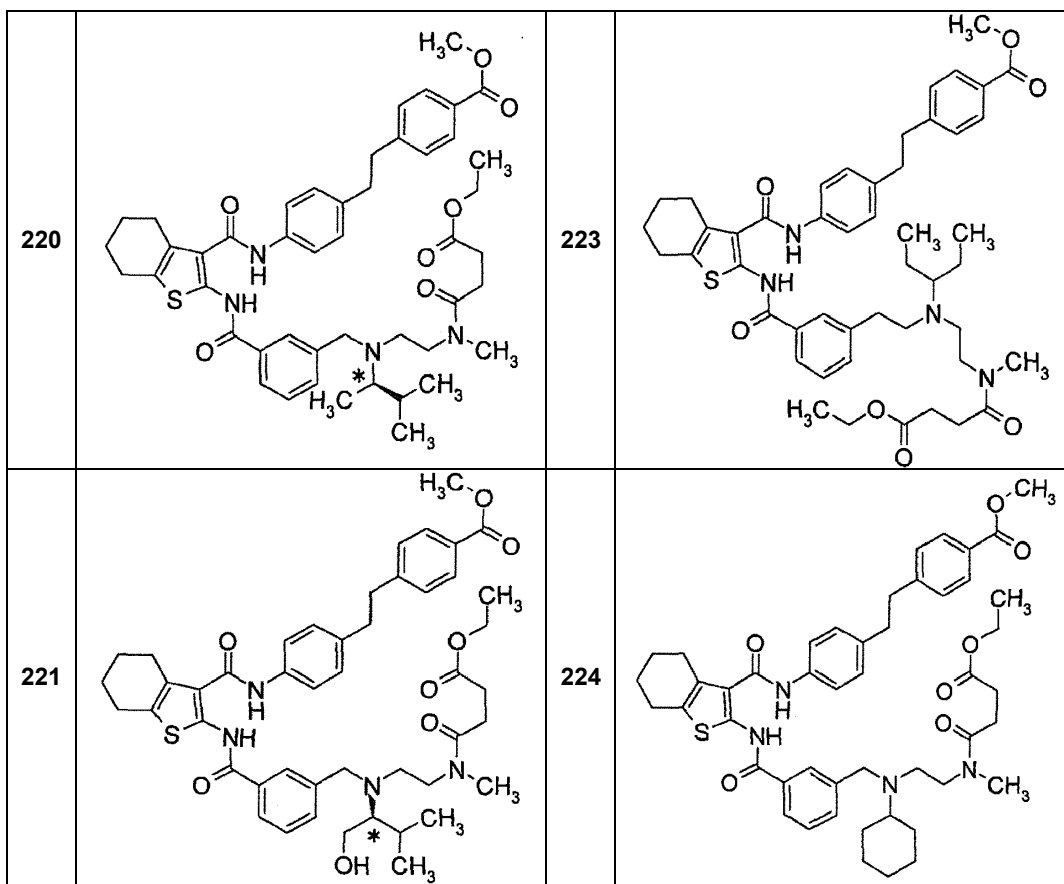




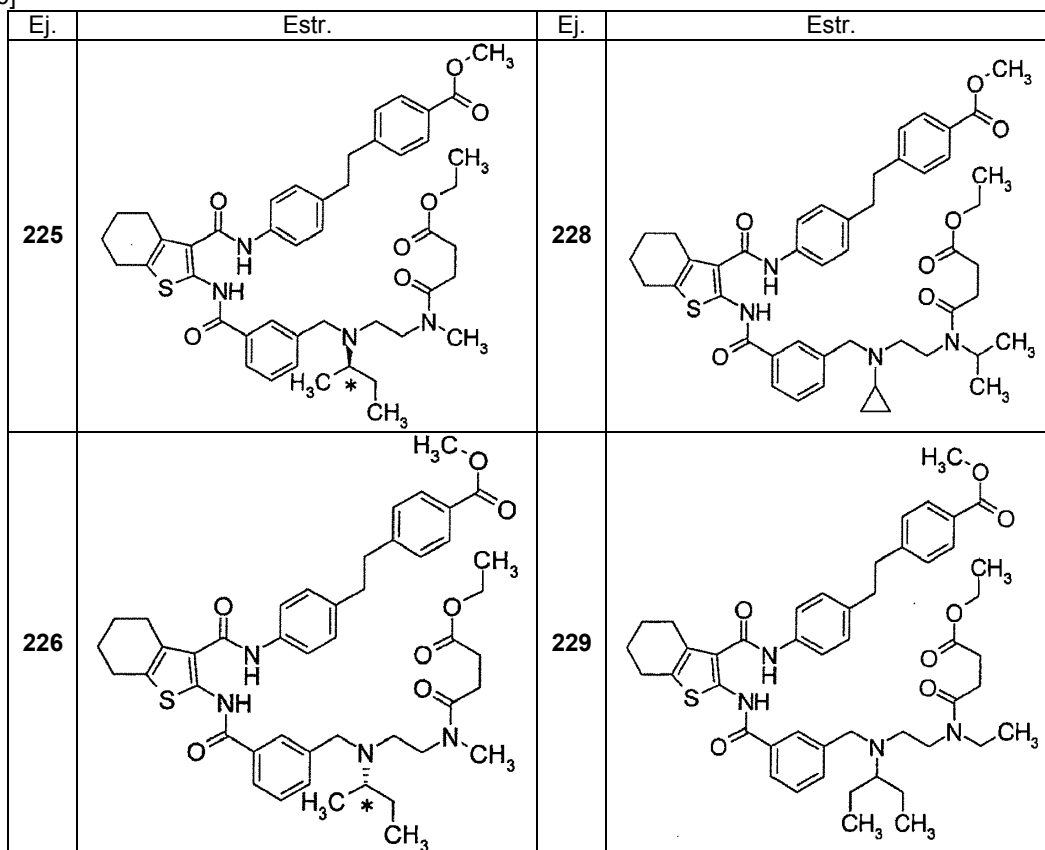
[Tabla 85]





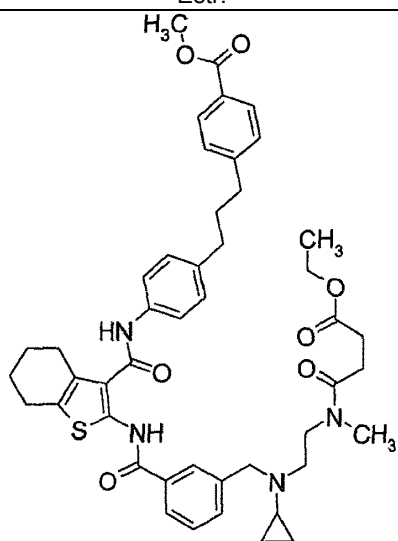
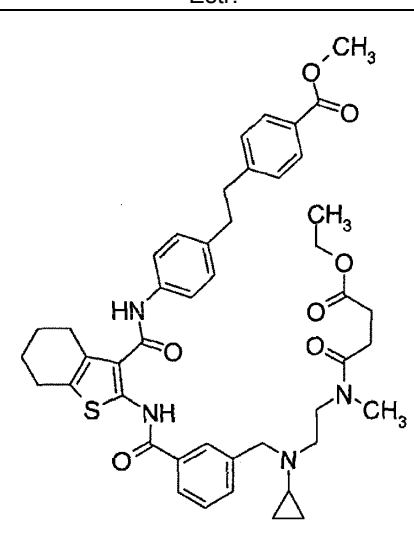
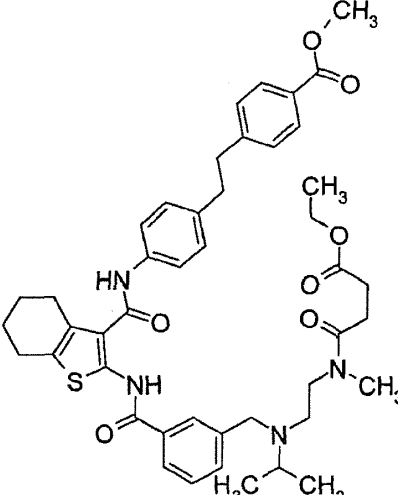
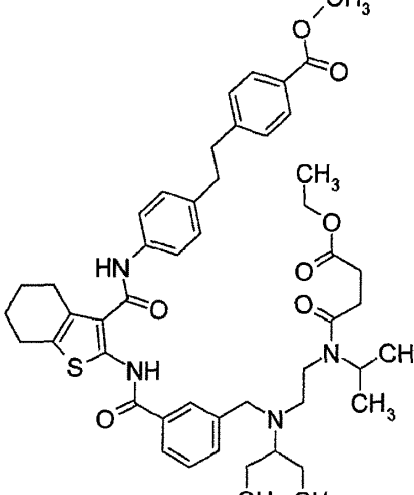


[Tabla 86]

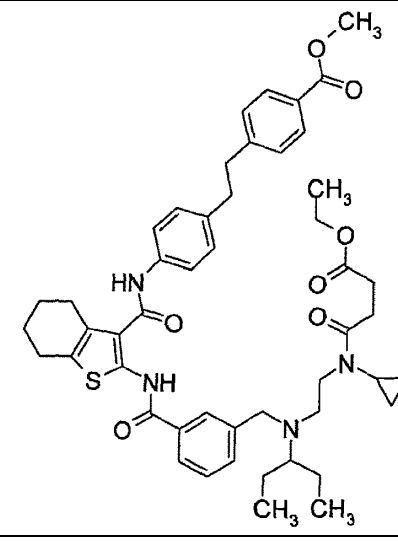
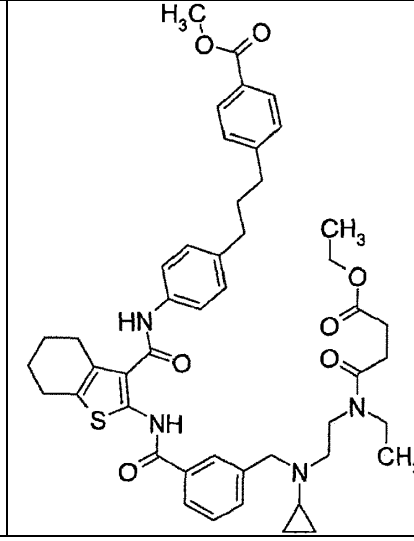


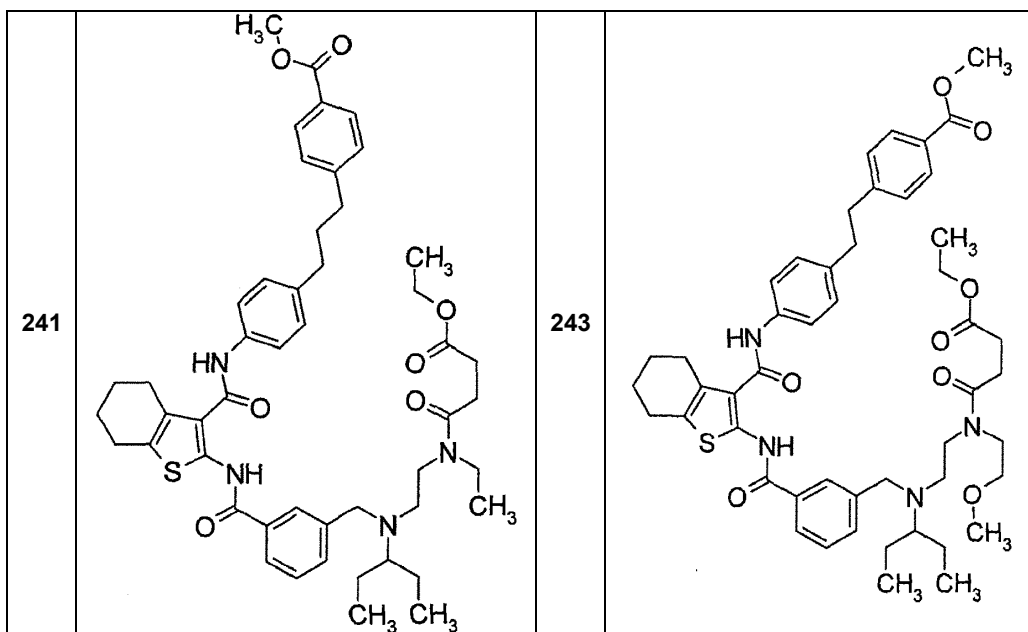


[Tabla 88]

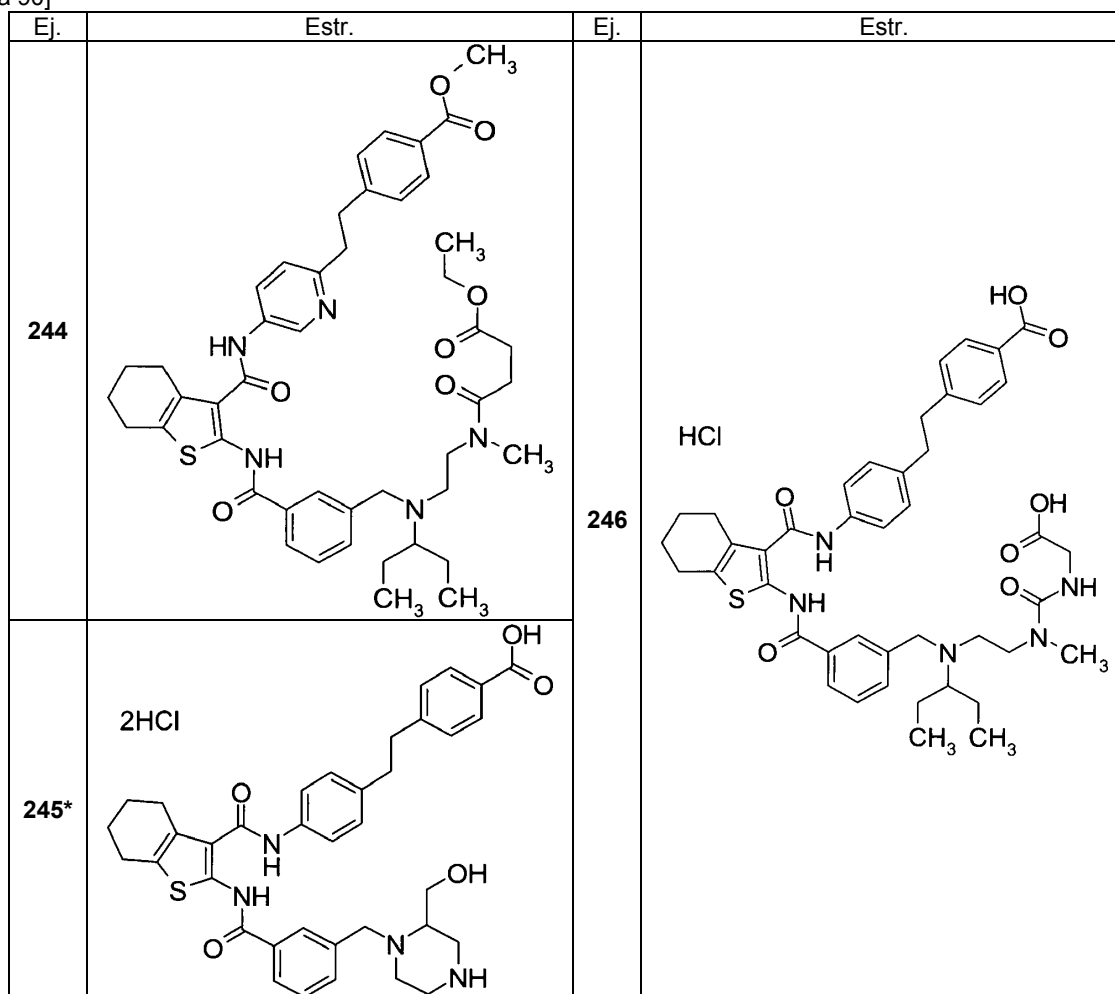
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
236		238	
237		239	

[Tabla 89]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
240		242	



[Tabla 90]



\* Ejemplo de Referencia

[Tabla 91]

Pr	PSy	Datos	Pr	PSy	Datos
1	1	ESI+: 204	44	44	ESI+:816

ES 2 585 415 T3

2	2	CI+: 202	45	45	ESI+: 568
3	3	ESI+: 230	46	46	ESI+: 835
4	4	CI+: 287	47	47	CI+: 251
5	5	ESI+: 256	48	48	ESI+:329
6	6	ESI+: 323	49	49	ESI+: 371
7	7	ESI+: 435	50	50	ESI+: 383
8	8	ESI+: 587	51	51	ESI+: 539
9	9	ESI+: 638	52	52	ESI+: 745
10	10	ESI+: 695	53	53	ESI+: 350
11	11	ESI+: 231	54	54	ESI+:772
12	12	ESI+: 681	55	55	ESI+:267
13	13	ESI+: 809	56	56	ESI+: 492
14	14	ESI+: 795	57	57	ESI+: 640
15	15	ESI+: 824	58	58	ESI+: 862
16	16	ESI+: 823	59	59	ESI+: 758
17	17	ESI+: 851	60	60	ESI+: 383
18	18	ESI+: 190	61	61	ESI+: 722
19	19	ESI+: 439	62	62	EI:309
20	20	ESI+: 403	63	63	APCI/ESI+: 494
21	21	ESI+: 821	64	64	ESI+: 228
22	22	ESI+: 583	65	65	ESI+: 238
23	23	ESI+: 652	66	66	APCI/ESI+: 215
24	24	CI+: 256	67	67	ESI+: 751
25	25	ESI+: 312	68	68	APCI/ESI+: 821
26	26	ESI+: 270	69	69	APCI/ESI+: 262
27	27	ESI+: 781	70	1	ESI+: 218
28	28	ESI+: 206	71	2	ESI+: 216
29	29	APCI/ESI+: 751	72	1	ESI+: 246
30	30	APCI/ESI+: 737	73	2	ESI+:244
31	31	APCI/ESI+: 821	74	2	ESI+: 228
32	32	APCI/ESI+: 823	75	4	ESI+: 246
33	33	APCI/ESI+: 851	76	7	APCI/ESI+: 437
34	34	APCI/ESI+: 852	77	8	APCI/ESI+: 589
35	35	APCI/ESI+: 231	78	9	ESI+: 640
36	36	APCI/ESI+: 843	79	7	APCI/ESI+: 449
37	37	APCI/ESI+: 251	80	8	ESI+: 601
38	38	APCI/ESI+: 436	81	9	ESI+: 652
39	39	APCI/ESI+: 283	82	7	ESI+:463
40	40	ESI+: 679	83	8	ESI+:615
41	41	ESI+: 750	84	9	ESI+: 666
42	42	ESI+: 807	85	7	APCI/ESI+: 463
43	43	ESI+: 787	86	8	APCI/ESI+: 615

[Tabla 92]

Pr	PSy	Datos	Pr	PSy	Datos
87	9	ESI+: 666	130	14	ESI+: 765
88	9	ESI+: 638	131	12	ESI+: 665
89	9	ESI+:638	132	30	ESI+:781
90	9	ESI+:652	133	2	CI+:204
91	9	ESI+: 678	134	11	APCI/ESI+: 201
92	9	ESI+: 672	135	12	APCI/ESI+: 651
93	13	ESI+: 823	136	30	APCI/ESI+: 823
94	13	ESI+: 837	137	13	APCI/ESI+: 751
95	10	ESI+: 709	138	13	APCI/ESI+: 751
96	13	ESI+: 837	139	27	APCI/ESI+: 807
97	10	FAB+: 610	140	13	ESI+: 765
98	9	ESI+: 781	141	13	ESI+: 807
99	12	ESI+: 695	142	1	APCI/ESI+: 232
100	13	ESI+: 837	143	2	APCI/ESI+: 230
101	15	ESI+: 824	144	12	APCI/ESI+: 721
102	17	ESI+: 851	145	13	APCI/ESI+: 849
103	2	CI+: 188	146	3	APCI/ESI+: 345
104	14	ESI+: 809	147	31	APCI/ESI+: 964

ES 2 585 415 T3

105	12	ESI+: 709	148	12	APCI/ESI+: 864
106	13	ESI+: 837	149	10	ESI-: 620
107	13	ESI+: 851	150	10	APCI/ESI+: 652
108	16	ESI+: 837	151	33	APCI/ESI+:811
109	17	ESI+: 865	152	13	APCI/ESI+: 845
110	17	ESI+: 865	153	13	APCI/ESI+: 771
111	10	ESI+: 650	154	30	APCI/ESI+: 287
112	24	ESI+: 270	155	33	APCI/ESI+: 907
113	23	ESI+: 622	156	36	APCI/ESI+: 857
114	10	ESI+: 610	157	36	APCI/ESI+: 843
115	10	ESI+: 642	158	36	ESI+: 779
116	9	ESI+: 654	159	14	APCI/ESI+: 408
117	9	ESI+: 654	160	12	APCI/ESI+: 308
118	10	ESI+: 636	161	33	ESI+: 464
119	9	ESI+: 638	162	21	APCI/ESI+: 853
120	9	ESI+: 638	163	21	APCI/ESI+: 852
121	9	ESI+: 624	164	8	APCI/ESI+: 588
122	9	ESI+: 624	165	10	APCI/ESI+: 639
123	6	ESI+: 337	166	5	APCI/ESI+: 257
124	7	ESI+: 449	167	6	APCI/ESI+: 324
125	8	ESI+: 601	168	7	APCI/ESI+: 436
126	10	ESI+: 624	169	6	ESI+: 252
127	10	ESI+: 624	170	7	ESI+:364
128	10	ESI+: 650	171	8	ESI+: 516
129	10	ESI+: 608			

[Tabla 93]

Pr	PSy	Datos	Pr	PSy	Datos
172	10	ESI+: 537	215	9	ESI+: 677
173	41	ESI+: 750	216	41	ESI+: 819
174	41	ESI+: 764	217	41	ESI+: 766
175	41	ESI+: 764	218	41	ESI+: 794
176	15	ESI+: 843	219	8	ESI+: 406
177	15	ESI+: 809	220	10	ESI+: 457
178	13	ESI+: 802	221	41	ESI+: 525
179	38	ESI+: 225	222	27	ESI+: 364
180	44	APCI/ESI-: 722	223	5	ESI+: 320
181	44	APCI/ESI+: 696	224	52	ESI+: 858
182	40	ESI+: 714	225	12	ESI+: 758
183	46	ESI+: 835	226	27	ESI+: 292
184	40	ESI+: 471	227	53	ESI+: 278
185	21	ESI+: 787	228	5	ESI+: 248
186	41	ESI+: 780	229	52	ESI+: 786
187	41	ESI+: 780	230	5	ESI+: 237
188	41	ESI+: 752	231	52	ESI+: 775
189	41	ESI+: 738	232	7	ESI+: 421
190	41	ESI+: 766	233	8	FAB-: 571
191	44	ESI+: 800	234	10	ESI+: 624
192	40	ESI+: 836	235	52	ESI+: 582
193	41	ESI+: 794	236	8	ESI+: 497
194	41	ESI+: 794	237	10	ESI+: 548
195	41	ESI+: 766	238	38	ESI+: 520
196	41	ESI+: 752	239	8	ESI-: 494
197	41	ESI+: 780	240	29	ESI+: 700
198	44	ESI+: 814	241	12	
199	44	ESI+: 815	242	13	ESI+: 791
200	41	ESI+: 766	243	33	ESI+: 862
201	41	ESI+: 766	244	52	ESI+: 628
202	41	ESI+: 752	245	29	ESI+: 791
203	41	ESI+: 752	246	12	ESI+: 691
204	41	ESI+: 752	247	32	ESI+: 805
205	41	ESI+: 752	248	29	ESI+: 693
206	41	FAB+: 738	249	29	ESI+: 527

ES 2 585 415 T3

207	40	ESI+: 758	250	14	ESI+: 569
208	46	ESI+: 781	251	50	ESI+: 495
209	10	ESI+: 667	252	38	FAB+: 240
210	41	ESI+: 809	253	29	ESI+: 767
211	10	ESI+: 665	254	6,7	ESI+: 345
212	41	ESI+: 807	255	16	ESI+: 232
213	9	ESI+: 677	256	7	ESI+: 344
214	41	ESI+: 819	257	29	ESI+: 581

[Tabla 94]

Pr	PSy	Datos	Pr	PSy	Datos
258	50	ESI+: 507	281	52	ESI+: 776
259	8	ESI+: 378	282	52	ESI+: 762
260	10	ESI+: 429	283	52	ESI+: 762
261	38	ESI+: 401	284	52	ESI+: 776
262	10	APCI/ESI+: 552	285	69	ESI+: 256
263	50	ESI+: 478	286	69	ESI+: 256
264	52	ESI+: 748	287	63,69	ESI+: 270
265	29	ESI+: 777	288	10	ESI+: 527
266	61	ESI+: 736	289	50	ESI+: 453
267	61	ESI+: 750	290	52	ESI+: 708
268	52	APCI/ESI+: 756	291	29	ESI+: 708
269	10	FAB+: 257	292	29	ESI+: 784
270	38	FAB+: 229	293	40	ESI+: 750
271	62	EI: 235	294	11	ESI+: 216
272	10	ESI+: 242	295	29	ESI+: 766
273	38	ESI+: 224	296	40	ESI+: 786
274	39	EI: 299	297	29	ESI+: 722
275	5	ESI+: 274	298	29	ESI+: 680
276	52	ESI+: 768	299	13	ESI+: 767
277	61	RMN:0,04 (9H, s), 0,48-0,77 (4H, m), 1,05-1,12 (2H, m), 1,67-1,88 (4H, m), 2,62-3,04 (12H, m), 3,83 (3H, s), 4,37-4,44 (2H, m), 4,48-4,57 (2H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53-7,64 (3H, m), 7,77-8,12 (6H, m), 8,82-8,88 (1H, m), 9,57 (1H, s), 11,70 (1H, s)	300	34	ESI+: 834
			301	61	ESI+: 722
			302	35	ESI+: 666
			303	61	ESI+: 834
			304	12	ESI+: 734
			305	36	ESI+: 820
			306	14	ESI+: 682
			307	54	ESI+: 287
			308	5	ESI+: 257
			309	52	ESI+: 751
278	13	RMN:0,36-0,54 (4H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,83-2,08 (8H, m), 2,43 (1H, t, J = 14,4 Hz), 2,62 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,68-2,81 (3H, m), 2,84-3,03 (8H, m), 4,13 (2H, c, J = 7,6 Hz), 4,61-4,69 (1H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,39-7,53 (4H, m), 7,65 (1H, s), 7,86-8,01 (4H, m), 13,03 (1H, s)	310	54	ESI+: 301
			311	5	FAB+: 271
			312	52	ESI+: 765
			313	57	EI: 287
			314	5	RMN:3,88 (3H, s), 4,98 (2H, s), 6,69 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,9 Hz)
279	13	APCI/ESI+: 315	315	52	EST+: 752
280	29	ESI+: 765			

[Tabla 95]

Ej.	Sín.	Datos	Ej.	Sín.	Datos
1	1	ESI+: 823	13*	13	ESI+:686
			14*	14	ESI+: 667
			15*	15	ESI+:547
			16*	16	ESI+: 663
			17*	17	FAB+: 549
			18*	18	ESI+: 736
2	2	ESI+: 781 RMN: 0,80-1,00 (6H, m), 1,59-2,04 (7H, m), 2,30-2,47 (2H, m), 2,65-2,81 (4H, m), 2,81-3,05 (7H, m), 3,11-3,22 (1H, m), 3,60-3,80	19*	19	ESI+: 642
			20*	20	ESI+: 682
			21*	21	ESI+: 557

ES 2 585 415 T3

		(1H, m), 4,44-4,56 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,65-7,71 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), (1H, m), 8,00 (4H, m), 8,11-8,19 (1H, m), 9,38 (1H, s), 9,60 (1H, s), 11,67 (1H, s), 12,00-12,80 (2H, m)	22*	22	ESI+: 524
			23*	5	ESI+: 781
			24*	6	APCI/ESI+: 753
			25*	6	APCI/ESI+: 709
			26*	5	ESI+: 739
3	3	ESI+: 811	27	5	APCI/ESI+: 723
			28	6	APCI/ESI+: 737
4	4	ESI+: 783 RMN: 0,76-1,01 (6H, m), 1,59-2,04 (8H, m), 2,65-3,06 (12H, m), 3,06-3,30 (1H, m), 3,64-3,80 (1H, m), 4,38-4,60 (4H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,63-7,70 (1H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,88-8,00 (2H, m), 8,13-8,22 (1H, m), 9,50-9,90 (2H, m), 11,67 (1H, s), 12,43-13,27 (2H, m)	29	4	ESI+: 753
			30	4	ESI+: 767
			31	2	ESI+: 765
			32	2	ESI+: 779
			33	2	ESI+: 781
			34	2	ESI+: 823
			35	2	ESI+: 765
			36*	2	ESI+: 723
			37	2	ESI+: 751
			38	2	ESI+: 753
			39	2	ESI+: 765
			40	2	ESI+: 783
5*	5	ESI+: 767	41*	2	ESI+: 809
6*	6	APCI/ESI+: 695	42	2	ESI+: 795
7*	7	APCI/ESI+: 785	43	2	ESI+: 809
8	8	ESI+: 783	44	4	ESI+: 785
9*	9	APCI/ESI+: 774	45	2	ESI+: 795
10*	10	ESI+: 719	46	2	ESI+: 795
11*	11	ESI+: 705			
12*	12	ESI+: 666			

\* Ejemplos de Referencia

[Tabla 96]

Ej.	Sín.	Datos	Ej.	Sín.	Datos
47	2	ESI+: 767	67	2	ESI+: 823 RMN: 0,88-1,00 (6H, m), 1,07 (6H, s), 1,57-1,88 (9H, m), 1,89-2,03 (1H, m), 2,07-2,25 (2H, m), 2,66-2,81 (4H, m), 2,85-3,08 (8H, m), 3,11-3,23 (1H, m), 3,63-3,76 (1H, m), 4,41-4,57 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,64-7,71 (1H, m), 7,81-7,98 (4H, m), 8,13-8,20 (1H, m), 9,63 (1H, s), 9,72 (1H, s), 11,68 (1H, s), 12,20-12,80 (2H, m)
48	4	ESI+: 767			
49	2	ESI+: 809			
50	2	ESI+: 779			
51	2	ESI+: 807			
52	2	ESI+: 795			
53	2	ESI+: 795			
54*	2	ESI+: 737			
55	2	ESI+: 809			
56	2	ESI+: 767			
57	4	ESI+: 779			
58	4	ESI+: 793			
59	2	ESI+: 795			
60	2	ESI+: 825 RMN: 0,84-1,09 (6H, m), 1,26-2,03 (8H, m), 2,66-2,85 (3H, m), 3,66-3,82 (1H, m), 4,42-4,60 (1H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,43-7,54 (1H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,87-8,22 (1H, m), 9,15-9,37 (1H, m), 11,68 (1H, s)			
			69	4	ESI+: 797
			70	2	ESI+: 781
			71	2	ESI+: 809
			72*	2	ESI+: 803
			73*	2	APCI/ESI+: 681
			74	2	ESI+: 865
			75	2	ESI+: 809
			76	2	ESI+: 810
61	2	ESI+: 781	77	2	ESI+: 809
62	2	ESI+: 795	78	2	ESI+: 809
63	2	ESI+: 795	79	2	ESI+: 795
64	2	ESI+: 823	80	2	ESI+: 797
65	2	ESI+: 866	81	2	ESI+: 837



66	2	ESI+: 795 RMN:0,91-1,00 (6H, m), 1,58-2,10 (10H, m), 2,36-2,48 (4H, m), 2,67-2,81 (4H, m), 2,86-3,14 (8H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 4,32-4,53 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,63-7,69 (1H, m), 7,83-7,96 (4H, m), 8,12 -8,19 (1H, m), 9,52 (1H, s), 9,61 (1H, s), 11,67 (1H, s), 12,16-12,66 (2H, m)	82	4	ESI+: 767
			83	4	ESI+: 767
			84	2	ESI+: 837
			85	2	ESI+: 793
			86	2	ESI+: 765
			87*	2	ESI+: 807
			88*	2	ESI+: 822
			89	4	ESI+: 781
			90	4	ESI+: 781
			91	2	ESI+: 815
			92*	2	ESI+: 815
			93*	2	APCI/ESI+: 815

\* Ejemplos de Referencia

[Tabla 97]

Ej.	Sín.	Datos	Ej.	Sín.	Datos
94	2	ESI+: 821	121	6	ESI+: 766 RMN:0,68-0,81 (6H, m), 0,97-1,11 (6H, m), 1,32-1,53 (4H, m), 1,68-1,87 (4H, m), 2,33-2,61 (4H, m), 2,66-2,82 (4H, m), 2,85-3,00 (4H, m), 3,73-4,37 (1H, m), 4,40-4,62 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,42-7,81 (6H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,2 Hz), 9,46-9,57 (1H, m), 11,68 (1H, s), 12,12-12,55 (2H, m)
95	2	ESI+: 815			
96	2	ESI+: 782			
97	2	ESI+: 797			
98	2	ESI+: 796			
99	8	ESI+: 782			
100*	6	ESI+: 651			
101	6	ESI+: 786			
102	6	ESI+: 736			
103	6	ESI+: 736			
104	6	ESI+: 787			
105	6	ESI+: 772			
106	6	ESI+: 738			
107	6	ESI+: 724	123	6	ESI+: 724
108*	6	ESI+: 808	124	6	ESI+: 738
109	6	ESI+: 766 RMN:0,69-0,80 (6H, m), 0,93-1,15 (6H, m), 1,34-1,53 (4H, m), 1,67-1,85 (6H, m), 2,13-2,43 (2H, m), 2,65-2,82 (4H, m), 2,85-3,00 (4H, m), 3,64-4,36 (1H, m), 4,39-4,58 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,42-7,90 (8H, m), 9,52 (1H, s), 11,56-11,77 (1H, m), 12,26-12,62 (2H, m)	125	6	ESI+: 780
			126	6	ESI+: 780
			127	6	ESI+: 752
			128	6	ESI+: 766
			129	6	ESI+: 752
			130	6	ESI+: 753
			131	6	ESI+: 752
			132	6	ESI+: 795
			133	6	ESI+: 793
			134*	6	ESI+: 752
135	6	ESI+: 780			
110	6	ESI+: 750	136*	5	ESI+: 731
111	6	ESI+: 750	137*	5	ESI+: 772
112	6	ESI+: 823 [M+Na] <sup>+</sup>	138*	5	ESI+: 758
113	6	ESI+: 774	139*	5	ESI+: 691
114	6	ESI+: 767	140*	6	APCI/ESI+: 802
115	6	ESI+: 765	141	5	ESI+: 805
116	6	ESI+: 759	142	5	ESI+: 805
117	6	ESI+: 738	143	5	ESI+: 793
118	6	ESI+: 752	144	6	ESI+: 745
119	6	ESI+: 738	145*	6	APCI/ESI-: 708
120	6	ESI+: 738	146	5	ESI+: 793
			147	6	APCI/ESI+: 668
			148*	148	ESI+: 730
			149*	6	ESI+: 735
			150*	6	APCI/ESI+: 716

Ejemplos de Referencia

[Tabla 98]

Ej.	Sín.	Datos	Ej.	Sín.	Datos
151*	5	ESI+: 848	195*	21	ESI+: 573
152*	5	ESI+: 779	196*	21	ESI+: 569
153*	5	ESI+: 723	197*	1	ESI+: 750
154*	5	APCI/ESI+: 729	198*	1	ESI+: 826
155*	5	ESI+: 806	199*	1	ESI+: 722
156*	5	ESI+: 778	200*	1	ESI+: 841
157*	5	ESI+: 779	201*	1	ESI+: 786
158*	6	ESI+: 777	202*	1	ESI+: 795
159*	2	ESI+: 723	203*	3	ESI+: 807
160*	5	ESI+: 658	204	1	ESI+: 795
161*	17	ESI+: 676	205	1	ESI+: 809
162*	6	ESI+: 600	206	1	ESI+: 865
163*	22	FAB+: 719	207*	1	ESI+: 851
164*	6	ESI+: 720	208	1	ESI+: 837
165*	6	ESI+: 720	209	1	ESI+: 851
166*	6	ESI+: 720	210	1	ESI+: 825
167*	6	ESI+: 626	211	1	ESI+: 827
168*	6	ESI+: 720	212	1	ESI+: 809
169*	5	ESI+: 706	213	1	APCI/ESI+: 807
170*	6	ESI+: 666	214	1	ESI+: 823
171*	5	ESI+: 735	215	1	ESI+: 837
172*	6	ESI+: 722	216	1	ESI+: 809
173*	6	ESI+: 722	217	1	ESI+: 821
174*	6	ESI+: 680	218	1	ESI+: 835
175*	6	ESI+: 694	219	1	ESI+: 908
176*	6	ESI+: 708	220	1	ESI+: 823
177*	6	ESI+: 722	221	1	ESI+: 839
178*	6	ESI+: 738	222	1	ESI+: 839
179*	6	FAB+: 758	223	1	ESI+: 837
180*	6	ESI+: 680	224	1	ESI+: 835
181*	6	ESI+: 728	225	1	ESI+: 809
182*	6	ESI+: 723	226	1	ESI+: 809
183*	6	ESI+: 724	227	1	ESI+: 807
184*	6	ESI+: 737	228	1	APCI/ESI+: 821
185*	6	ESI+: 680	229	1	ESI+: 837
186*	6	ESI+: 791	230	1	ESI+: 863
187*	6	ESI+: 740	231	1	ESI+: 857
188*	6	FAB+: 813	232	1	ESI+: 823
189*	6	ESI+: 758	233	1	ESI+: 823
190*	22	ESI+: 556	234	3	ESI+: 825
191*	22	ESI+: 640			
192*	22	ESI+: 573			
193*	22	ESI+: 558			
194*	21	ESI+: 574			

\* Ejemplos de Referencia

[Tabla 99]

Ej.	Sín.	Datos	Ej.	Sín.	Datos
235	1	APCI/ESI+: 837	241	1	APCI/ESI+: 851
236	1	APCI/ESI+: 807	242	1	APCI/ESI+: 821
237	1	APCI/ESI+: 795	243	1	ESI+: 867
238	1		244	1	APCI/ESI+: 824
239	1	APCI/ESI+: 851	245*	5	ESI+: 653
240	1	APCI/ESI+: 849	246	2	ESI+: 782

\* Ejemplo de Referencia

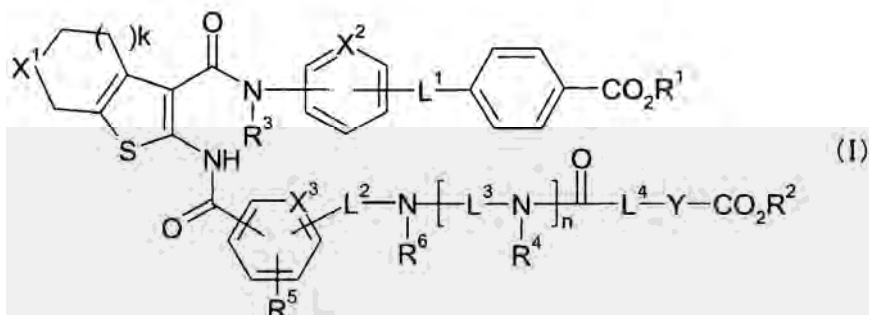
5 Aplicabilidad industrial

El compuesto de Fórmula (I) y una sal del mismo tienen una acción inhibitoria de NPT-IIb, y pueden usarse como agente para prevenir y/o tratar la hiperfosfatemia, insuficiencia renal, o anomalía en el metabolismo de los huesos causada por insuficiencia renal.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo,

[Fórmula 14]



- 5 (en la que,  
 $X^1$  representa  $CH_2$  u O,  
 $k$  representa 1, 2 ó 3,  
 $R^3$  representa H o alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 10  $X^2$  representa CH o N,  
 $L^1$  representa alquileno  $C_{1-6}$ ,  
 $R^1$  representa H o alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 $X^3$  representa CH o N,  
 $L^2$  representa alquileno  $C_{1-6}$ ,  
 15  $R^5$  representa H o alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 $R^6$  representa H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con uno a dos de  $-OR^0$ ,  $-C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-S(O)_m$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 $-alquileno$   $C_{1-6}$ - $N(alquil$   $C_{1-6})_2$ ,  $-R^{00}$ -heterociclo,  $-R^{00}$ -fenilo o  $-R^{00}$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ , en la que el heterociclo, fenilo y  
 cicloalquilo  $C_{3-10}$  pueden estar sustituidos con de uno a dos alquilo  $C_{1-6}$  o  $C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , y  $-R^{00}$  puede estar  
 sustituido con un  $-OR^0$ ,  
 20  $R^{00}$  representa un enlace o alquileno  $C_{1-6}$ ,  
 $R^0$  representa H o alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 $m$  representa 0, 1 ó 2,  
 $L^3$  representa alquileno  $C_{1-6}$ ,  
 $n$  representa 0 ó 1,  
 25  $R^4$  representa H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-alquileno$   $C_{1-6}$ - $COO-R^0$ ,  $-alquileno$   $C_{1-6}$ - $OR^0$ ,  $-alquileno$   $C_{1-6}$ - $NHR^0$ ,  $-alquileno$   $C_{1-6}$ -  
 $N(alquil$   $C_{1-6})_2$  o cicloalquilo  $C_{3-10}$ ,  
 $L^4$  representa un enlace, O o  $-NR^0$ ,  
 $Y$  representa  $-R^{00}$ -heterociclo monocíclico- $R^{00}$ ,  $-R^{00}$ -fenil- $R^{00}$ ,  $-alquileno$   $C_{1-6}$ - $NR^0$ - $alquileno$   $C_{1-6}$ ,  $alquileno$   $C_{1-6}$ -O-  
 30  $alquileno$   $C_{1-6}$ - o alquileno  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, y  
 $R^2$  representa H o alquilo  $C_{1-6}$ ); en la que  
 el heterociclo es un heterociclo mono a tricíclico de 3 a 15 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos  
 seleccionados entre O, S y N.
- 35 2. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, de acuerdo con la  
 reivindicación 1,  
 en el que en la Fórmula (I),  $R^6$  representa alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-10}$ .
- 40 3. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, de acuerdo con la  
 reivindicación 2,  
 en el que en la Fórmula (I),  $n$  representa 1, y  $R^4$  representa H, alquilo  $C_{1-6}$  o alquileno  $C_{1-6}$ - $OR^0$ .
- 45 4. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, de acuerdo con la  
 reivindicación 3,  
 en el que en la Fórmula (I),  $Y$  representa alquileno  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo.
- 50 5. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, de acuerdo con la  
 reivindicación 4,  
 en el que en la Fórmula (I),  $X^1$  representa  $CH_2$  y  $k$  representa 1.
6. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, de acuerdo con la  
 reivindicación 5,  
 en el que en la Fórmula (I), tanto  $X^2$  como  $X^3$  representan CH.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo constituido por

- 5 ácido 4-(2-{4-[[{2-[(3-carboxipropanoil)(metil)amino]etil}(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico,  
 10 ácido 4-(2-{4-[[{2-[(3-[[{2-[(4-carboxi-4-metilpentanoil)(metil)amino]etil}(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico,  
 15 ácido 4-(2-{4-[[{2-[(3-[[{2-[(4-carboxi-4-metilpentanoil)(metil)amino]propil}(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico,  
 20 ácido 4-(2-{4-[[{2-[(3-[[{2-[(3-carboxipropanoil)(2-metoxietil)amino]etil}(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico,  
 25 ácido 4-(2-{4-[[{2-[(3-[[{2-[(4-carboxi-4-metilpentanoil)(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico, y  
 30 ácido 4-(2-{4-[[{2-[(3-[[{2-[(4-carboxi-3,3-dimetilbutanoil)(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o hidrato de los mismos.

8. Una composición farmacéutica que comprende:  
 20 el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 7; y  
 un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, de acuerdo con la  
 25 reivindicación 7 para su uso en un procedimiento de prevención o tratamiento de hiperfosfatemia.

10. El compuesto de la reivindicación 7, en el que dicho compuesto es ácido 4-(2-{4-[[{2-[(3-[[{2-[(3-carboxipropanoil)(metil)amino]etil}(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo.  
 30

11. El compuesto de la reivindicación 7, en el que dicho compuesto es 4-(2-{4-[[{2-[(3-[[{2-[(3-carboxilatopropanoil)(metil)amino]etil}(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoato de magnesio, o hidrato del mismo.  
 35

12. El compuesto de la reivindicación 7, en el que dicho compuesto es ácido 4-(2-{4-[[{2-[(3-[[{2-[(2-[[{2-[(3-carboximetoxi)carbonil](metil)amino]etil}(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo.  
 40

13. El compuesto de la reivindicación 7, en el que dicho compuesto es ácido 4-(2-{4-[[{2-[(3-[[{2-[(3-carboxipropanoil)(2-metoxietil)amino]etil}(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo.  
 45

14. El compuesto de la reivindicación 7, en el que dicho compuesto es 4-(2-{4-[[{2-[(3-[[{2-[(2-[[{2-[(3-carboxilatometoxi)carbonil](metil)amino]etil}(pentan-3-il)amino]metil]benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-il}carbonil)amino]fenil}etil)benzoato de magnesio, o hidrato del mismo.