

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 514**

51 Int. Cl.:

C07C 279/18	(2006.01)	C07D 215/20	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01)	C07D 215/48	(2006.01)
A61P 13/12	(2006.01)	C07D 215/50	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 233/64	(2006.01)
C07C 307/10	(2006.01)	C07D 257/04	(2006.01)
C07D 207/16	(2006.01)	C07D 271/06	(2006.01)
C07D 209/20	(2006.01)	C07D 277/20	(2006.01)
C07D 209/42	(2006.01)	C07D 277/56	(2006.01)
C07D 211/62	(2006.01)	C07D 295/12	(2006.01)
C07D 213/79	(2006.01)	C07D 333/38	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2012 PCT/JP2012/073576**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO2013039187**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2012 E 12831685 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2757093**

54 Título: **Compuesto de ácido guanidinobenzoico**

30 Prioridad:

15.09.2011 JP 2011201651

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

19.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FUJIYASU, JIRO;
OHNE, KAZUHIKO;
YAMAKI, SUSUMU;
IMAIZUMI, TOMOYOSHI;
HONDO, TAKESHI;
MATSUURA, KEISUKE;
SATO, TOMOHIKI y
SASAMURA, SATOSHI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 617 514 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto de ácido guanidinobenzoico

5 **Campo técnico**

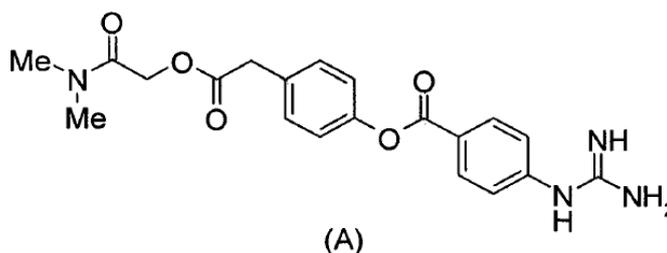
La presente invención se refiere a un compuesto de ácido guanidinobenzoico que es útil como un principio activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para tratar insuficiencia renal.

10 **Antecedentes de la técnica**

La terapia de dieta baja en proteínas para enfermedad renal crónica (que se denominará a continuación en el presente documento ERC) se ha puesto en práctica durante mucho tiempo. El mecanismo no se ha aclarado todavía, pero se cree que (1) reduce la cantidad total de los compuestos de nitrógeno que resultan de la proteína, y disminuye la carga glomerular, (2) suprime la producción de toxinas urémicas que provocan lesión renal, (3) suprime la acumulación de fósforo o potasio, (4) suprime la producción de ácidos, y similares, inhibiendo la ingesta de la proteína derivada de la dieta. En los últimos años, también se ha demostrado el efecto de la terapia de dieta baja en proteínas sobre la inhibición de la progresión de ERC en algunos ensayos clínicos ((a) "The New England Journal of Medicine", 1989, vol. 321, n° 26, págs. 1773-1777; (b) "The Lancet", 1991, vol. 337, n° 8753, págs. 1299-1304; (c) "American Journal of Kidney Diseases", 2003, vol. 41, n° 3, págs. S31-S34), y se establece en las directrices (Japan Society of Nephrology, "Evidence-Based ERC Guidelines 2009", 2009, págs. 40-49). Recientemente, se sugiere que la terapia de dieta baja en proteínas previene no sólo la progresión de la ERC sino también la nefropatía diabética, nefritis crónica, nefrosis, riñón gotoso, encefalopatía hepática, y similares, y por tanto, está ahora poniéndose en práctica clínicamente. Sin embargo, se sabe que puesto que la terapia, tal como se observa desde un punto de vista, requiere conocimiento especializado, es necesaria una estrecha cooperación entre el médico, el dietista y el paciente, y además, puesto que la dieta baja en proteínas por sí misma es una dieta especial, es difícil poner en práctica la dieta.

Por otro lado, se sabe que un compuesto que inhibe la tripsina, que es una de las enzimas clasificadas como serina proteasa, es útil para enfermedades que implican a esta enzima, tales como, pancreatitis y enfermedad de reflujo gastroesofágico, y se ha usado realmente mesilato de camostat (que se describirá a continuación en el presente documento como camostat) (A) (documento de patente 1) para pancreatitis crónica y enfermedad de reflujo gastroesofágico en la práctica clínica. Además, se ha notificado también que el camostat reduce la excreción de albúmina urinaria en modelos animales con diabetes mellitus ("Nephron", 1996, vol. 74, n° 4, págs. 709-712).

[Fórm. quím. 1]



Además, también se ha notificado que la tripsina está implicada en la proliferación de virus influenza, debido a que es necesario que la hemaglutinina (HA) en la superficie del virus se escinda en dos subunidades de HA1 y HA2 por la tripsina en el epitelio intestinal mucoso o de las vías respiratorias con el fin de obtener la infectividad del virus, pero mediante la inhibición de la tripsina, se suprime la escisión de esta HA y el virus pierde infectividad, mediante lo cual se suprime la proliferación. Por tanto, también puede usarse un compuesto que inhibe la tripsina como fármaco contra la gripe ("Antiviral Research", 2011, vol. 92, n° págs. 27-36; (b) "Protease Groups of Individuals which Determine Susceptibility to Infection of Influenza Virus and Pathogenesis of Influenza-Associated Encephalopathy", "The Japanese Journal of Pharmacology", 2003, vol. 122, págs. 45-53).

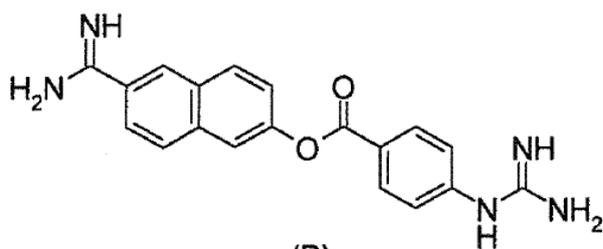
La síntesis de ésteres de ácido 4-guanidinobenzoico y un estudio de la relación estructura-actividad de estos ésteres como inhibidores de proteinasa de tipo tripsina se describieron por Pavol Zlatoidsky y Tibor Maliar en Eur. J. Med. Chem., 1999, vol. 34, págs. 1023-1034.

Como un compuesto que presenta una acción inhibitoria de tripsina, distinto de camostat, se han notificado compuesto (B) (documento de patente 2), compuesto (C) (documento de patente 3), compuesto (D) (documento de patente 4), compuesto (E) (documento de patente 5), compuesto (F) (documento de patente 6), compuesto (G) (documento de patente 7) y compuesto (H) (documento de patente 8). Sin embargo, no hay ninguna divulgación del

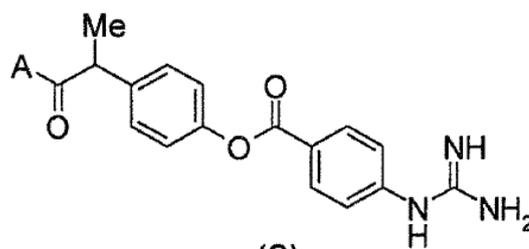
compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo de la presente solicitud tal como se describe posteriormente en estos documentos.

[Fórm. quím. 2]

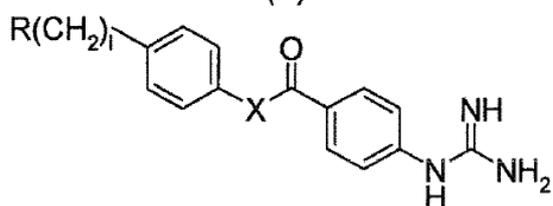
5



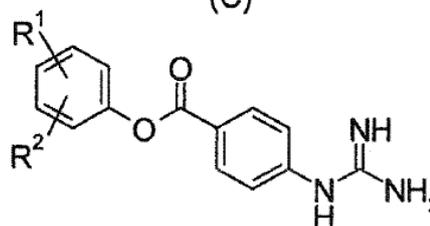
(B)



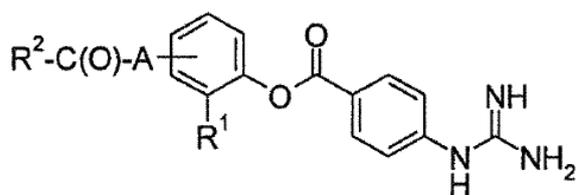
(C)



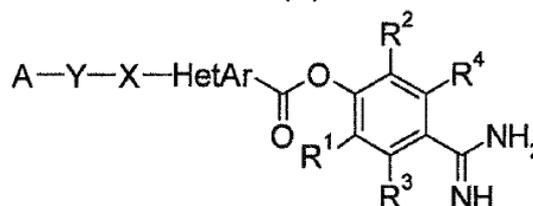
(D)



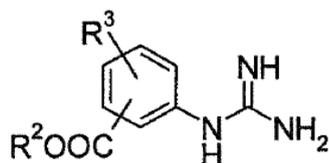
(E)



(F)



(G)



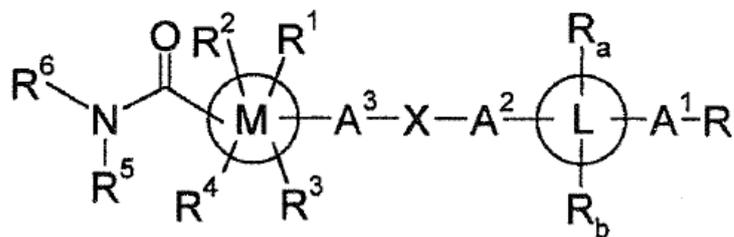
(H)

(En la fórmula (C), A es -N(R₁, R₂) o similar, y R₁ y R₂ son cada uno H, alquilo inferior que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, aralquilo que puede tener un sustituyente, o similar. En la fórmula (D), X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R es -C(O)N(R¹)-(CH₂)_m-(1-azabicyclo[3.3.0]octan-5-il) o similar. En la fórmula (E), R¹ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R² es -OCOR³ o similar. En la fórmula (F), A es (CH₂)_n o un grupo estireno, R² es -NH(CH₂)_nCOOR⁴, -NHCH(-R⁵)-COOR⁴, -NH-C₆H₄-(CH₂)_p-COOR⁴, o similar, n es de 0 a 5, p es un número entero de 0 ó 1, R⁴ es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior o un grupo bencilo sustituido o no sustituido, R⁵ es un grupo bencilo sustituido o no sustituido, un grupo metoxycarbonilmetilo, y el sustituyente del grupo bencilo sustituido significa un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o similar. En la fórmula (G), X representa alquilenos inferior o similar, Y representa un grupo carbonilo o similar, A representa -NR⁶R⁷, R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, o similar, o R⁶ y R⁷ pueden unirse entre sí para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente. En la fórmula (H), R² es un grupo fenilo sustituido, o similar, y R³ es cualquiera de diversos sustituyentes. Para los otros símbolos, se remite a las correspondientes publicaciones de patente).

Además, como un compuesto de guanidino que tiene un efecto de inhibición de la producción y liberación de citocinas inflamatorias, se ha notificado el compuesto (J) (documento de patente 9). Sin embargo, no hay ninguna divulgación o sugerencia de un compuesto específico como el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo de la presente solicitud tal como se describe posteriormente en estos documentos.

25

[Fórm. quím. 3]



(J)

- 5 (en la que R es un grupo guanidino, un grupo amidino, o similar, A¹, A² y A³ son cada uno un enlace o similar, L es un grupo arileno o similar, X es -COO- o similar, M es un grupo arileno, que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y puede formar un anillo condensado, o similar, R⁵ es un átomo de hidrógeno o similar, R⁶ es -CR¹²R¹³-(CH₂)_m-R¹¹ o similar, R¹² y R¹³ son un átomo de hidrógeno o similar, R¹¹ es -COOR¹⁶, R¹⁶ es un átomo de hidrógeno o similar. Para los otros símbolos, se remite a las correspondientes publicaciones de patente).

Técnica relacionada

Documentos de patente

15

Documento de patente 1: JP-A-52-089640

Documento de patente 2: JP-A-57-053454

20

Documento de patente 3: Documento de publicación internacional WO 1994/013631

Documento de patente 4: JP-A-7-053500

25

Documento de patente 5: Documento de publicación internacional WO 1991/018869

Documento de patente 6: JP-A-8-048664

Documento de patente 7: Documento de publicación internacional WO 2011/071048

30

Documento de patente 8: Documento de publicación internacional WO 1997/037969

Documento de patente 9: JP-A-9-0124571

Divulgación de la invención

35

Problemas que van a solucionarse mediante la invención

Se proporciona un compuesto de ácido guanidinobenzoico, que es útil como un principio activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades renales.

40

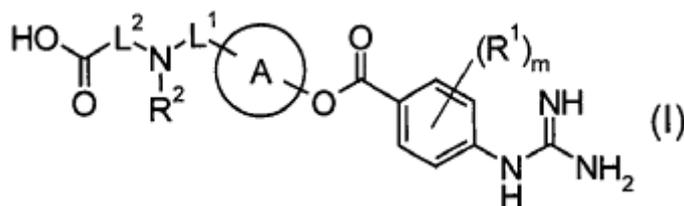
Medios para solucionar los problemas

Las proteínas ingeridas a partir de las comidas se digieren mediante diversas proteasas en el duodeno e intestino, y finalmente se absorben como aminoácidos o péptidos. La tripsina que se produce en el páncreas y se secreta en el intestino delgado en el proceso proteolítico es una enzima proteolítica particularmente importante. Además, mediante la supresión de la enzima se espera que pueda imitarse el estado de dieta baja en proteínas en el que se suprime la proteólisis derivada de la dieta y también se suprime la absorción. Es decir, se considera que un inhibidor de tripsina que actúa en el intestino puede usarse posiblemente como agente que sustituirá a la terapia de dieta baja en proteínas. En este sentido, los presentes inventores han realizado extensos estudios sobre compuestos que tienen una acción inhibitoria de tripsina. Como resultado, han encontrado que el compuesto de ácido guanidinobenzoico de la presente invención tiene una acción inhibitoria de tripsina, y es útil para la prevención y el tratamiento de enfermedades renales como un agente que sustituirá a la terapia de dieta baja en proteínas, completando de ese modo la presente invención.

45

50

Específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, y a una composición farmacéutica que incluye el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, y un excipiente.

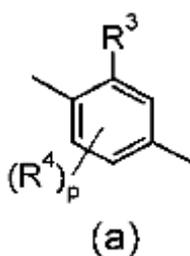


5

en la que

el anillo A es la siguiente fórmula (a),

10



R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-CO_2H$, arilo sustituido con uno o más $-CO_2H$, y heterociclo aromático sustituido con uno o más $-CO_2H$; o H;

15

L^1 es $-C(O)$ -alquilen C_{1-6} - o $-C(O)-N(R^6)$ -;

L^2 es $-alquilen C_{1-6}$ - que puede estar sustituido con arilo que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-CO_2H$ y $-O$ -alquilen $C_{1-6}-CO_2H$; $-alquilen C_{1-6}$ -fenilen-; $-fenilen-alquilen C_{1-6}$ -; o $-alquilen C_{1-6}$ -fenilen- $-alquilen C_{1-6}$ -;

20

R^3 es halógeno;

R^6 es H o alquilo C_{1-6} ;

25

m es 0; y

p es 0.

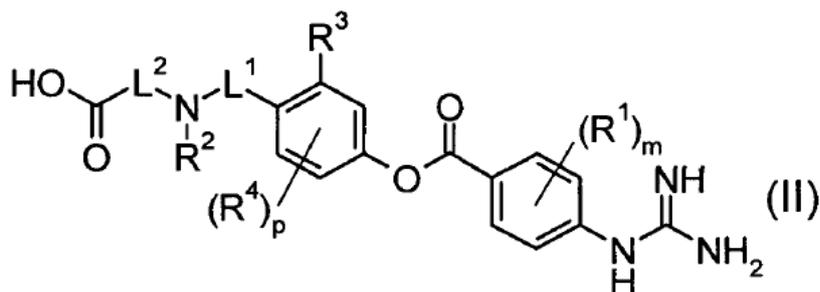
30

Además, a menos que se especifique otra cosa, en el caso en el que los símbolos de las fórmulas en la presente memoria descriptiva también se usen en otras fórmulas químicas, los mismos símbolos indican los mismos significados.

35

En la fórmula (I) cuando el anillo A es la fórmula (a), el compuesto es un compuesto de la siguiente fórmula (II) o una sal del mismo.

[Fórm. quím. 6]



40

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. Además, se refiere al compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en un método de prevención y/o tratamiento de enfermedades renales (insuficiencia renal, nefropatía diabética, nefropatía crónica, nefrosis, riñón gotoso, y similares), y enfermedades relacionadas con tripsina (pancreatitis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, encefalopatía hepática, influenza, y similares), incluyendo el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

El "sujeto" es un humano u otro mamífero que necesita tal prevención o tratamiento, y en una determinada realización, un humano que necesita tal prevención o tratamiento.

Efectos de la invención

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene una acción inhibidora de tripsina, y puede usarse como agente para prevenir y/o tratar enfermedad renal como un agente que sustituirá a la terapia de dieta baja en proteínas, y un agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con tripsina, por ejemplo, pancreatitis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, encefalopatía hepática, gripe, y similares.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle.

En la presente memoria descriptiva, el "alquilo inferior" se refiere a un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que se denomina a continuación en el presente documento simplemente C₁₋₆), ejemplos del cual incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo, o similares; en una realización adicional, alquilo C₁₋₃; en una realización todavía adicional, metilo, etilo, propilo e isopropilo; en una realización todavía adicional, metilo o etilo; en una realización todavía adicional, metilo; y en una realización todavía adicional, etilo.

El "alquileo inferior" es un grupo divalente formado por la eliminación de cualquier átomo de hidrógeno del "alquilo inferior", ejemplos del cual incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, metilmetileno, dimetilmetileno, etilmetileno, isobutilmetileno, metiletileno, dimetiletileno, etiletileno, metiltetrametileno, metiltrimetileno, dimetiltetrametileno y similares; en una realización adicional, metileno y etileno; en una realización todavía adicional, metileno; y en una realización todavía adicional, etileno.

El "arilo" se refiere a un grupo de anillo hidrocarbonado aromático de monocíclico a tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, y específicamente, fenilo, naftilo, antranilo y similares; en una realización adicional, fenilo; y en una realización todavía adicional, naftilo.

El "heterociclo aromático" es un heterogrupa monocíclico aromático que tiene de 5 a 6 elementos de anillo, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N y S como átomo constituyente del anillo, o un grupo heterocíclico bicíclico aromático formado por la fusión del grupo heterocíclico monocíclico aromático con un anillo de benceno o un anillo de tiofeno, ejemplos específicos de los cuales incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tienopiridilo, tienopirimidinilo, tienopirazilo y similares; en una determinada realización, un heterociclo monocíclico aromático; en una realización adicional, un heterociclo bicíclico aromático; en una realización todavía adicional, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, piridilo, quinolilo o isoquinolilo; en una realización todavía adicional, tienilo, tiazolilo, piridilo, quinolilo, imidazolilo o indolilo; en una realización todavía adicional, tienilo, tetrazolilo, oxadiazolilo o quinolilo; y en una realización todavía adicional, quinolilo.

El "halógeno" se refiere a F, Cl, Br, o I; y en una realización adicional, F o Cl.

En una realización con "fenileno" están implicados 1,2-fenileno, 1,3-fenileno y 1,4-fenileno.

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

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

(1) El compuesto o una sal del mismo, en el que R² es alquilo inferior sustituido con -CO₂H, o H; en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R² es alquilo inferior que está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H y heterociclo aromático sustituido con uno o más -CO₂H; en una realización todavía adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R² es alquilo inferior sustituido con -CO₂H; y en una realización todavía adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R² es H.

(2) El compuesto o una sal del mismo, en el que L^2 es -alquilen inferior- que puede estar sustituido con arilo que puede estar sustituido con -O-alquilen inferior-CO₂H; o -fenilen-alquilen inferior-; en una realización todavía adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L^2 es -alquilen inferior- o -fenilen-alquilen inferior-; en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L^2 es -fenilen-alquilen C₁₋₃-; y en una realización todavía adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L^2 es -alquilen C₁₋₃-fenilen-.

(3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^6 es alquilo inferior; en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^6 es alquilo C₁₋₃; y en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R^6 es metilo.

(4) El compuesto o una sal del mismo, que es una combinación de dos cualesquiera o más de las realizaciones de (1) a (3) descritas anteriormente.

El compuesto o una sal del mismo, que es una combinación de dos cualesquiera o más de las realizaciones de (1) a (3) descritas anteriormente, también se incluye en la presente invención, tal como se describió en (4) anteriormente, y los ejemplos específicos del mismo también incluyen las siguientes realizaciones.

Ejemplos de los compuestos específicos incluidos en el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo incluyen los siguientes compuestos:

El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, que es

N-({4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}acetil)-4-carboxi-L-fenilalanina,

ácido 3-{{(3-{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}propanoil)(carboximetil)amino}metil}benzoico,

N-(3-{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}propanoil)-N-[3-(carboximetil)fenil]glicina,

ácido 3-{{(3-{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}propanoil)(2-carboxietil)amino}metil}benzoico,

ácido 2-{{(3-{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}propanoil)amino}metil}benzoico,

ácido 2-{{(3-{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}propanoil)(carboximetil)amino}metil}benzoico,

N-({4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}acetil)-O-(carboximetil)-L-tirosina,

ácido 3-2-{{(3-{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}propanoil)(carboximetil)amino}etil}benzoico,

ácido 3-{{(2-{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}propanoil)(carboximetil)amino}metil}benzoico,

ácido 3-{{(4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil)(metil)carbamoil}(carboximetil)amino}metil}benzoico,

ácido 4-{{(3-{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}propanoil)(carboximetil)amino}metil}tiofen-2-carboxílico,

ácido 5-{{(3-{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}propanoil)(carboximetil)amino}metil}isoftálico,

N-(3-{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}propanoil)-N-[3-(carboximetil)bencil]glicina,

N-({4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}acetil)-O-(2-carboxipropan-2-il)-L-tirosina,

N-(3-{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}propanoil)-O-(2-carboxipropan-2-il)-L-tirosina,

ácido 3-{{(2-{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}propanoil)(carboximetil)amino}metil}benzoico, o

ácido 4-{{(4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil)(metil)carbamoil}(carboximetil)amino}metil}tiofen-2-carboxílico,

o una sal del mismo.

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

Además, el compuesto de fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o asimetría axial en algunos casos, y correspondientemente, puede existir en forma de isómeros ópticos basados en los mismos. La presente

invención incluye tanto una forma aislada de los isómeros ópticos del compuesto de fórmula (I) como una mezcla de los mismos.

Además, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo de la clase de sustituyentes. Ejemplos específicos de las mismas incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, 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, ácido glutámico, y similares, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, y similares o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y similares, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácidos tales como acetil-leucina y similares, sales de amonio, etc.

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

(Métodos de preparación)

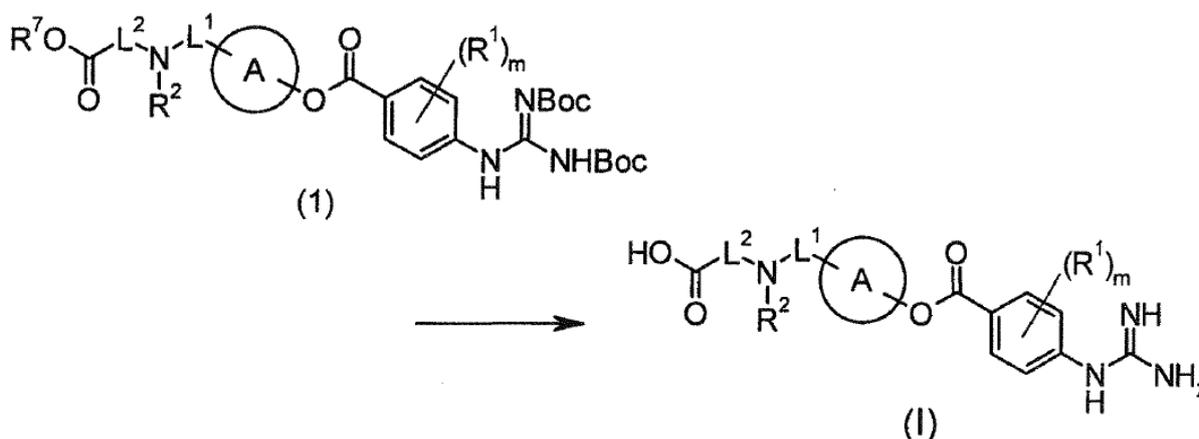
El compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo pueden prepararse usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes de la misma y aplicando diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, el reemplazo del grupo funcional relevante por un grupo protector adecuado (un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional relevante) en la fase de material de partida a un producto intermedio puede ser eficaz dependiendo del tipo del grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para un grupo funcional de este tipo puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de estos puede seleccionarse y usarse según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En esta clase de método, puede obtenerse un compuesto deseado introduciendo el grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

Además, el profármaco del compuesto de fórmula (I) puede prepararse introduciendo un grupo específico en la fase de material de partida a un producto intermedio, o llevando a cabo la reacción usando el compuesto de fórmula (I) obtenido, como en el caso del grupo protector mencionado anteriormente. La reacción puede llevarse a cabo usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tal como esterificación, amidación, deshidratación habituales, y similares.

A continuación en el presente documento, se describirán los métodos de preparación representativos para el compuesto de fórmula (I). Cada uno de los procedimientos de producción también puede llevarse a cabo con referencia a las referencias adjuntas en la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no están limitados a los ejemplos mostrados a continuación.

(Procedimiento de producción 1)

[Fórm. quím. 8]



(en la que Boc representa terc-butoxicarbonilo, y R⁷ representa H o terc-butilo).

El presente procedimiento de producción es un método para preparar un compuesto (I) que es el compuesto de la presente invención desprotegiendo un compuesto 1.

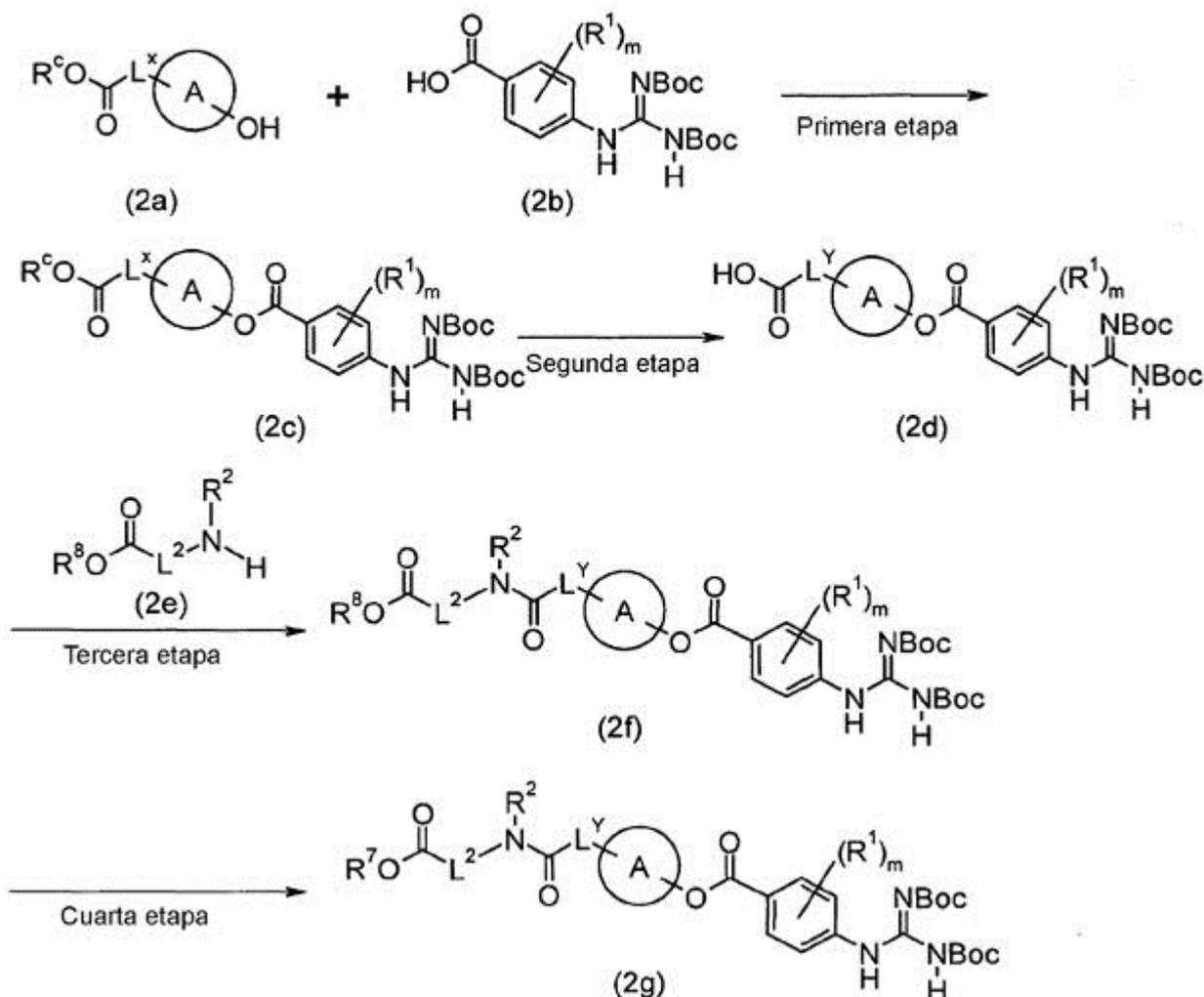
5 La presente reacción se lleva a cabo usando el compuesto 1 y un reactivo de desprotección en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y agitando la mezcla en un disolvente que es inerte para la reacción o en ausencia de un disolvente, en un intervalo de enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares. Los ejemplos del reactivo de desprotección no están particularmente limitados, pero incluyen una disolución de cloruro de hidrógeno en dioxano, un disolución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, ácido trifluoroacético y similares.

(Preparación del compuesto de partida)

15 En el método de preparación anterior, el compuesto de partida puede prepararse usando cualquiera de, por ejemplo, los métodos que siguen, los métodos descritos en los ejemplos de preparación descritos posteriormente, métodos conocidos o métodos modificados de los mismos.

20 (Síntesis de material de partida 1)

[Fórm. quím. 9]



25 (en la que L^{x} representa un enlace, $-N(\text{R}^6)-$, $-\text{alquien inferior}-N(\text{R}^6)-$, $-\text{alquien inferior}-\text{C}(\text{O})-N(\text{R}^6)-$, $-\text{alquien inferior}-\text{alquienil inferior}$, L^{y} representa un enlace, $-N(\text{R}^6)-$, $-\text{alquien inferior}-N(\text{R}^6)-$, $-\text{alquien inferior}-\text{C}(\text{O})-N(\text{R}^6)-$ o

-alquilen inferior-, R^c representa bencilo, benciloximetilo, fenacilo, trifenilmetilo, 9-antrilmetilo, 2-(9,10-dioxo)antrilmetilo, piperonilo o trimetilsililo, y R⁸ representa bencilo, benciloximetilo o terc-butilo).

(Primera etapa)

5 La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto 2c mediante la reacción de condensación de un compuesto 2a con un compuesto 2b preparado mediante el método descrito en Tetrahedron Letters, 1993, vol. 34, nº 21, págs. 3389-3392, o un método equivalente al mismo.

10 La presente etapa se lleva a cabo usando el compuesto 2a y el compuesto 2b en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y agitando la mezcla, en un disolvente que es inerte para la reacción, en un intervalo de enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente a de -20°C a 60°C, habitualmente de 0,1 horas a 5 días, en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dimetoxietano y similares, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo, agua, o una mezcla de los mismos. Ejemplos del agente de condensación incluyen, pero no se limitan a, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, dicitohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, difenilfosforilazida, oxicluro de fósforo, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y similares. Es preferible en algunos casos para el progreso de la reacción usar un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol. Además, es preferible en algunos casos para el progreso de la reacción usar bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, dimetilaminopiridina, piridina y similares, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y similares.

25 (Segunda etapa)

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto 2d desprotegiendo el grupo R^c en el resto de grupo éster (R^cO-C(O)-) en el compuesto 2c.

30 La presente etapa se lleva a cabo agitando el compuesto 2c en un disolvente que es inerte para la reacción, en un intervalo desde temperatura ambiente hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente a temperatura ambiente, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, bajo una atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y similares, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, agua, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y una mezcla de los mismos. Como catalizador de metal, se usan adecuadamente catalizadores de paladio tales como paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio y similares, catalizadores de platino tales como una placa de platino, óxido de platino y similares, catalizadores de níquel tales como níquel reducido, níquel Raney y similares, catalizadores de rodio tales como tetraquitrifenilfosfinacloro-rodio y similares, o catalizadores de hierro tales como hierro reducido y similares. Es preferible llevar a cabo la reacción bajo una atmósfera de hidrógeno en un intervalo de presión normal a 3 atm. Es preferible en algunos casos para el progreso de la reacción usar un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico.

45 Además, puede sintetizarse simultáneamente un compuesto formado reduciendo un doble enlace de un compuesto que tiene -alquilen inferior en una parte de L^x mediante la presente etapa.

(Tercera etapa)

50 La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto 2f mediante la amidación del compuesto 2d con un compuesto de amina predeterminado 2e.

Para la amidación, puede usarse el método de la primera etapa en la síntesis de material de partida 1, y además, también puede usarse 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina descrita en Journal of the Chemical Society. Chemical communications, 1979, vol. 24, p. 1180-1181 en lugar del agente de condensación.

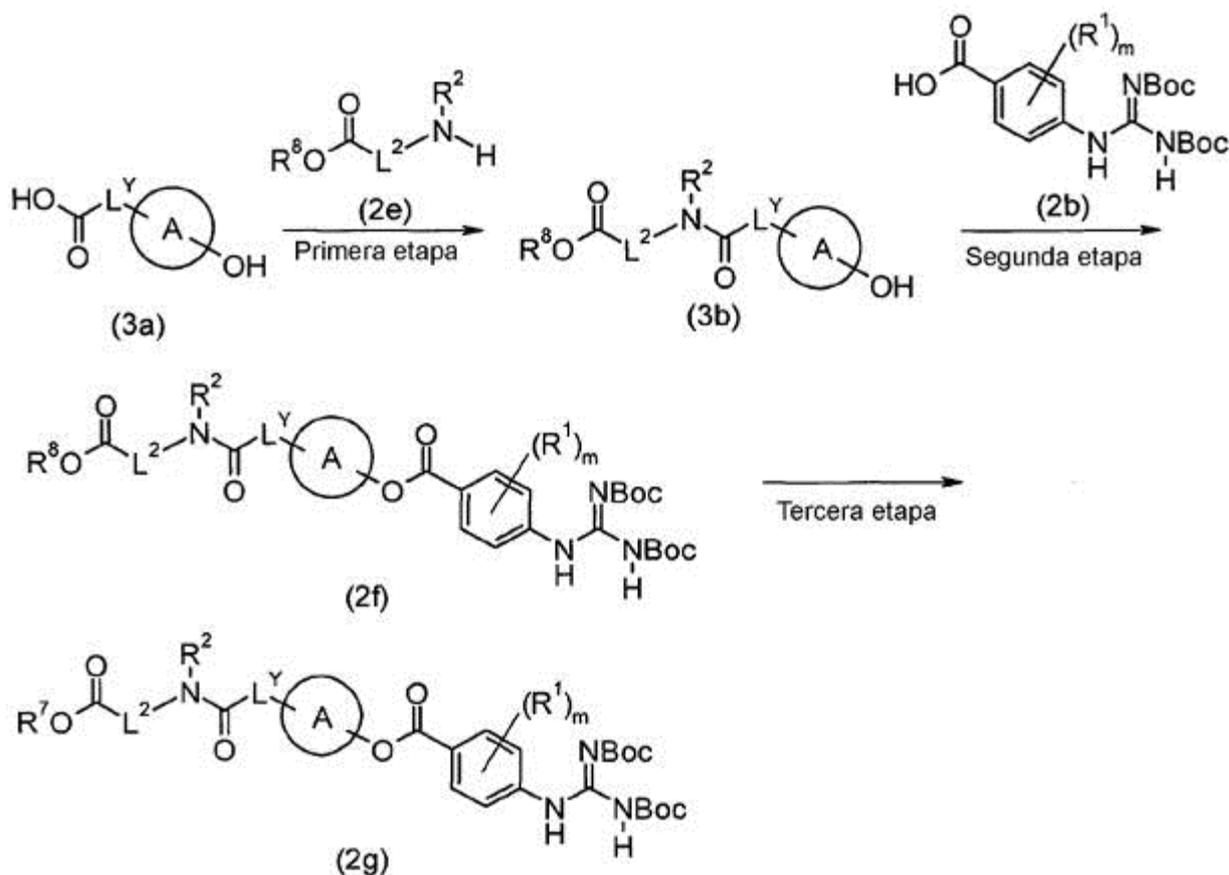
(Cuarta etapa)

60 La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto 2g a partir del compuesto 2f desprotegiendo un grupo bencilo o un grupo benciloximetilo, además de la etapa anterior, en un caso en el que R⁸ es el grupo bencilo o el grupo benciloximetilo.

Para la desprotección, puede usarse el método de la segunda etapa en la síntesis de material de partida 1.

65 (Síntesis de material de partida 2)

[Fórm. quím. 10]



5 (Primera etapa)

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto 3b mediante la amidación del compuesto 3a con un compuesto de amina predeterminado 2e.

10 Para la amidación, puede usarse el método de la primera etapa en la síntesis de material de partida 1.

(Segunda etapa)

15 La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto 2f mediante la reacción de condensación del compuesto 3b con el compuesto 2b preparado mediante el método descrito en Tetrahedron Letters, 1993, vol. 34, nº 21, p. 3389-3392, o un método equivalente al mismo.

20 Para la reacción de condensación, puede usarse el método de la primera etapa en la síntesis de material de partida 1.

(Tercera etapa)

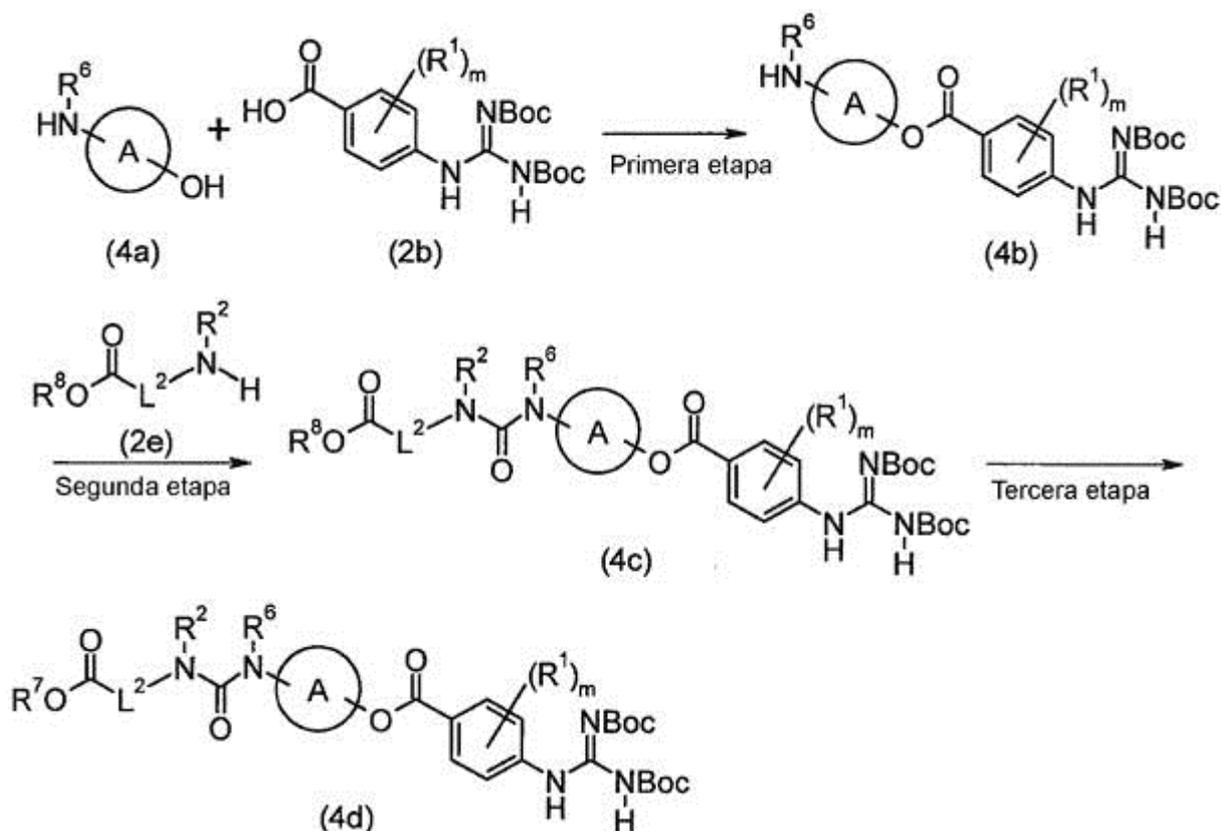
25 La presente etapa es una etapa de obtención del compuesto 2g a partir del compuesto 2f desprotegiendo un grupo bencilo o un grupo benciloximetilo, además de la etapa anterior, en un caso en el que R^8 es el grupo bencilo o el grupo benciloximetilo.

Para la desprotección, puede usarse el método de la segunda etapa en la síntesis de material de partida 1.

(Síntesis de material de partida 3)

30

[Fórm. quím. 11]



El presente procedimiento de producción es un método para preparar un compuesto 4d en el que L^1 es $-C(O)-N(R^6)-$, entre los compuestos de partida 1 del procedimiento de producción 1.

5

(Primera etapa)

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto 4b mediante la reacción de condensación del compuesto 4a con el compuesto 2b preparado mediante el método descrito en Tetrahedron Letters, 1993, vol. 34, nº 21, págs. 3389-3392, o un método equivalente al mismo.

10

Para la reacción de condensación, puede usarse el método de la primera etapa en la síntesis de material de partida 1.

15 (Segunda etapa)

La presente etapa es un método para preparar un compuesto 4c formando un compuesto de isocianato mediante la reacción de condensación de un compuesto de amina predeterminado 2e con trifosgeno, y posteriormente la condensación del compuesto con el compuesto 4b.

20

La reacción se lleva a cabo usando un compuesto de amina predeterminado 2e y trifosgeno en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y agitando una mezcla de los mismos en un disolvente que es inerte para la reacción, en un intervalo de enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente de -20°C hasta temperatura ambiente, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares. Además, es preferible en algunos casos para el progreso de la reacción usar una base orgánica tal como trietilamina, piridina y similares como una base.

25

A continuación, se añade el compuesto 4b en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso al compuesto de isocianato, y se agita la mezcla en un disolvente que es inerte para la reacción, en un intervalo de enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente a temperatura ambiente, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares. Además, es preferible en algunos casos para el progreso de la reacción usar una base orgánica tal como trietilamina, piridina como una base y similares.

30

35

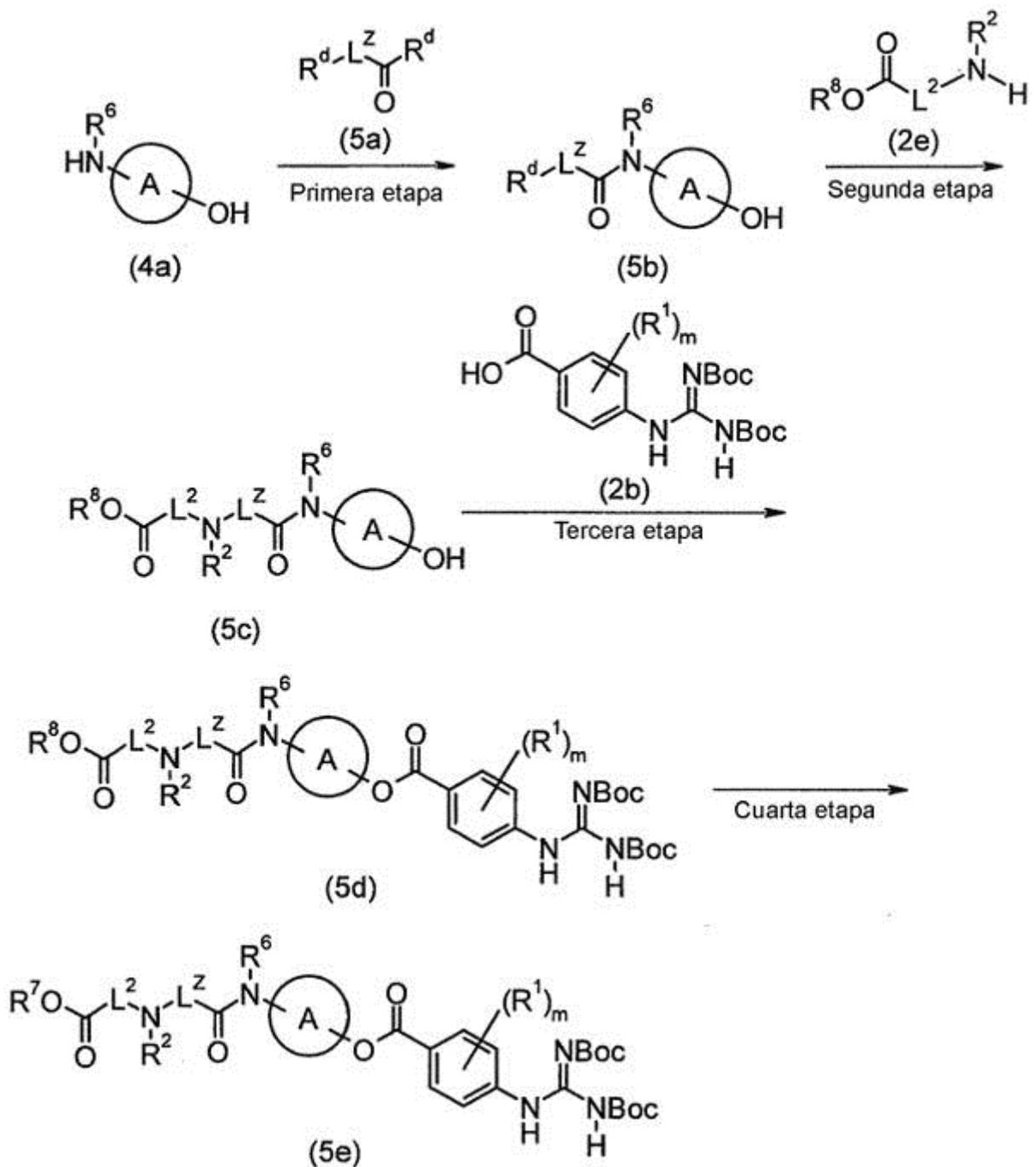
(Tercera etapa)

5 La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto 4d a partir del compuesto 4c desprotegiendo un grupo bencilo o un grupo benciloximetilo, además de la etapa anterior, en un caso en el que R^8 es el grupo bencilo o el grupo benciloximetilo.

Para la desprotección, puede usarse el método de la segunda etapa en la síntesis de material de partida 1.

10 (Síntesis de material de partida 4)

[Fórm. quím. 12]



(en la que R^d representa halógeno).

El presente procedimiento de producción es un método para preparar un compuesto 5e en el que L¹ es -alquilen inferior-C(O)-N(R⁶)-, entre los compuestos de partida 1 del procedimiento de producción 1.

(Primera etapa)

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto 5b mediante la amidación del compuesto 4a con un compuesto de acilo predeterminado 5a.

La reacción se lleva a cabo usando el compuesto 4a y un compuesto de acilo predeterminado 5a en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y agitando una mezcla de los mismos en un disolvente que es inerte para la reacción, en un intervalo de enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente desde a -20°C hasta 60°C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares. Además, es preferible en algunos casos para el progreso de la reacción usar una base orgánica tal como trietilamina, piridina y similares como una base.

(Segunda etapa)

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto 5c mediante alquilación del compuesto 5b con un compuesto de amina predeterminado 2e.

La reacción se lleva a cabo usando el compuesto 5b y un compuesto de amina predeterminado 2e en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y agitando una mezcla de los mismos en un disolvente que es inerte para la reacción, en un intervalo de enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente desde temperatura ambiente hasta 100°C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dimetoxietano y similares, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo, o una mezcla de los mismos. Además, es preferible en algunos casos para el progreso de la reacción usar bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, dimetilaminopiridina, piridina y similares, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y similares. Además, es preferible en algunos casos para el progreso de la reacción usar yoduro de potasio o similares como un aditivo.

(Tercera etapa)

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto 5d mediante la reacción de condensación del compuesto 5c con el compuesto 2b preparado mediante el método descrito en Tetrahedron Letters, 1993, vol. 34, n° 21, págs. 3389-3392, o un método equivalente al mismo.

Para la reacción de condensación, puede usarse el método de la primera etapa en la síntesis de material de partida 1.

(Cuarta etapa)

La presente etapa es una etapa de obtención del compuesto 5e a partir del compuesto 5d desprotegiendo un grupo bencilo o un grupo benciloximetilo, además de la etapa anterior, en un caso en el que R⁸ es el grupo bencilo o el grupo benciloximetilo.

Para la desprotección, puede usarse el método de la segunda etapa en la síntesis de material de partida 1.

Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse y purificarse como sus compuestos libres, sales, hidratos, solvatos o sustancias cristalinas polimórficas de los mismos. Las sales del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse llevando a cabo el tratamiento de una reacción de formación de sal convencional.

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

Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida apropiado o separarse usando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden obtenerse por medio de un método general para diseñar la resolución óptica de productos racémicos (por ejemplo,

crystalización fraccionada para inducir sales diastereoméricas con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral o similares, y otros), y además, los isómeros pueden prepararse también a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

5 Se confirmó la actividad farmacológica del compuesto de fórmula (I) mediante los ensayos mostrados a continuación.

1. Actividad inhibidora de la enzima tripsina en humanos y ratones

10 En el experimento, se usaron tripsina recombinante humana (tripsina r-h; fabricada por WAKO, nº de cat. 206-17171) y tripsina de ratón (tripsina m; purificada a partir del contenido del intestino delgado de ratón por la presente compañía).

El método para extraer la tripsina a partir del intestino delgado de ratón se muestra a continuación.

15 Se suspendió el contenido del intestino delgado y el tracto gastrointestinal de 10 ratones en PBS usando Polítron y se sometió a centrifugación a 15.000xg varias veces. Se mezcló el sobrenadante a 4°C durante 16 horas con una resina Benzamidine Sepharose 4 Fast Flow (GE Healthcare: nº 17-5123-10). Tras lavar la resina con PBS, se eluyó tripsina m con un tampón de elución de glicina (pH 3,0). Se confirmó mediante análisis de inmunotransferencia de tipo Western que la fracción purificada se reconocía como anticuerpo anti-tripsina de ratón (Santa Cruz Biotechnology, Inc.: sc-67388).

Se muestra a continuación una explicación resumida del método de medición.

25 Se disolvió el compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO), y se diluyó hasta una concentración arbitraria (A). Se diluyó A 100 veces con un tampón (Tris 0,1 M (pH 8,0), NaCl 0,15 M, CaCl₂ 10 mM, Brij38 al 0,05%) (B). Se diluyó la tripsina r-h con un tampón hasta 0,088 µg/ml, y se diluyó la tripsina m con un tampón hasta 1/50 (C). Se fijó la razón de dilución de la tripsina m (1/50) para que presentase la misma actividad que la tripsina r-h 0,088 µg/ml tal como se determina mediante análisis cinético. Se diluyó la disolución de sustrato de un sustrato para la reacción enzimática, BZipAR, (sustrato de referencia de rodamina) con un tampón hasta 5 µmol/l (D). Se añadieron B; 5 µl, C; 5 µl y D; 10 µl a una placa de 384 pocillos, y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se detectaron las señales fluorescentes con Ex/Em = 497/520 usando un fluorómetro Tecan Safire. Se revisó el compuesto desde 2500 nM hasta su valor de 3 veces, 0,0075 nM, a 12 concentraciones, y se calculó la tasa inhibitoria de cada compuesto suponiendo la inhibición sin adición del compuesto (DMSO solo) en presencia de una enzima como el 0% de inhibición, y suponiendo la inhibición sin adición del compuesto en ausencia de una enzima como el 100% de inhibición. Basándose en las tasas inhibitorias obtenidas, se calcularon los valores de CI₅₀ (nM) a partir de la regresión no lineal. Se llevó a cabo el ensayo de la misma manera, usando camostat como compuesto de control.

En la tabla 1 se muestran los valores de CI₅₀ (nM) de varios compuestos representativos. Ej. en la tabla representa el nº de ejemplo tal como se indica más adelante.

40

[Tabla 1]

Ej.	Tripsina r-h	Tripsina de ratón
1 [#]	0,17	0,19
2 [#]	0,92	0,49
11	0,76	0,45
13	0,91	0,84
14 [#]	0,23	0,22
15 [#]	0,2	0,19
16 [#]	0,23	0,26
17 [#]	0,43	0,27
20	0,90	0,54
21 [#]	0,26	0,17
22 [#]	0,29	0,20
23	0,34	0,28
24 [#]	0,21	0,17
25 [#]	0,29	0,25
26 [#]	0,29	0,18
27 [#]	0,26	0,19
28 [#]	0,24	0,17
29 [#]	0,31	0,21
30 [#]	0,26	0,19
31 [#]	0,31	0,34
33	0,88	0,6

Ej.	Tripsina r-h	Tripsina de ratón
52	0,30	0,39
53	0,45	0,35
54	0,42	0,38
56	0,88	0,64
58	0,73	0,68
59 [#]	0,27	0,31
60	0,21	0,21
61	0,23	0,14
62	0,29	0,17
63	0,43	0,41
64	0,37	0,70
65	0,40	0,45
66 [#]	0,35	0,45
71 [#]	0,18	0,23
78	0,49	0,39
80	0,21	0,30
93	0,40	0,56
94	0,42	0,39
95	0,66	0,64
96	0,22	0,46
102 [#]	0,29	0,30

34 [#]	0,36	0,24
35 [#]	0,44	0,28
36	0,43	0,38
37	0,38	0,34
40	0,50	0,45
41	0,32	0,31
45	0,57	0,66
51	0,46	0,47

108	0,19	0,14
111	0,54	0,44
113 [#]	0,24	0,28
119 [#]	8,6	7,5
131	0,51	0,40
camostat	4,6	1,6

[#]Ejemplo de referencia

5 Algunos compuestos representativos presentaban buenas acciones inhibitoras de tripsina, en comparación con camostat que es el compuesto de control.

2. Estudio de aumento de la concentración de proteína fecal en ratones

10 Para el experimento, se usaron ratones ICR de 6 semanas de edad (macho), y se llevó a cabo el experimento en cinco por grupo. Tras el ayuno de los ratones durante 15 horas, se le administró por vía oral de manera forzada al grupo de control disolución de metilcelulosa (MC) al 0,5%, y se le administró por vía oral de manera forzada al grupo de fármaco de ensayo (5 mg/kg) una disolución o suspensión obtenida disolviendo o suspendiendo el compuesto en la disolución de MC al 0,5%. Se detuvo el ayuno inmediatamente después de eso, se inició la alimentación (CE-2) entonces se recogieron las heces desde después de 3 horas hasta después de 9 horas. Se disolvieron todas las heces obtenidas y se suspendieron en 6 ml de agua destilada, y se centrifugaron durante 10 minutos a 3000 rpm. Se midió la concentración de proteína en el sobrenadante mediante un método de Bradford, y se calculó la cantidad de la proteína en 1 g de heces dividiendo la concentración de proteína en las heces entre el peso total de las heces. Además, se investigó la eficacia a partir de la razón con respecto al control. Para los compuestos que se evaluaron múltiples veces, se calcularon los valores promedio.

20 Para algunos compuestos representativos, se muestran en la tabla 2 las actividades crecientes de proteína en las heces, suponiendo un valor para el control de 1. Ej. en la tabla representa el n° de ejemplo tal como se indica a continuación del compuesto de ensayo.

25 [Tabla 2]

Ej.	veces frente al control
13	1,85
15 [#]	1,67
16 [#]	1,70
36	1,92
41	1,77
45	1,65
52	1,82
53	1,79
56	2,02
58	1,79
59 [#]	2,17
60	2,27
61	1,67
63	1,84
64	1,98
78	1,67
80	1,89
95	1,88
96	2,02
102 [#]	2,31
108	1,85
111	2,01
113 [#]	1,93
119 [#]	1,39

30 Algunos compuestos representativos han mostrado que la proteína de la dieta se descarga como no digerida por la acción inhibitora de la actividad de la tripsina, y por tanto, se suprime bien la captación de proteína en el organismo biológico.

3. Ensayo en ratón de nefropatía por doxorubicina (DXR) (modelo de reducción de la función renal)

Para el experimento, se usaron ratones BALB/ (hembra). En el momento en el que tenían 6 semanas de edad, se inyectó DXR por medio de la vena caudal para inducir nefropatía. Se administró por vía oral el compuesto de ensayo una vez al día inmediatamente después de la administración de DXR. Se fijaron las cantidades que iban a administrarse a tres dosis, 3, 10 y 30 mg/kg, y para el grupo de control, se administró un vehículo a las mismas dosis. A 1, 2, 3 y 4 semanas tras el inicio de la administración de un fármaco, se llevó a cabo la recogida de orina en cada uno y se midió la cantidad de proteína excretada en la orina. Además, tras el final de la recogida de orina en la semana 4, se realizó una toma de muestras de sangre, y se midieron las cantidad de creatinina en plasma y la cantidad de nitrógeno de urea (BUN).

Como resultado del ensayo anterior, se confirmó que determinados compuestos de la presente invención reducían significativamente la cantidad de proteína excretada en la orina, en comparación con el grupo de control. Además, se confirmó que no se reconocía un aumento en la cantidad de creatinina en plasma, y la cantidad de BUN se redujo significativamente, en comparación con el grupo de control.

A partir de los resultados del presente ensayo, se confirmó que el compuesto suprimía favorablemente los síntomas de función renal reducida, tal como cantidad aumentada de proteína excretada en la orina, y suprimía el deterioro del estado patológico.

4. Prueba de modelo de nefropatía inducida por doxorubicina (DXR) por uninefrectomía de rata (modelo reducido de función renal)

Se realizó uninefrectomía en el riñón izquierdo de ratas Wistar de 10 semanas de edad (macho), y una semana después de eso, se administró DXR (5 mg/kg) por medio de la vena caudal para preparar un modelo. Se suspendió un compuesto de ensayo en metilcelulosa (MC) al 0,5% inmediatamente después de la preparación del modelo, y se administró por vía oral de manera forzada dos veces al día a cada una de las dosis de 3, 10 y 30 mg/kg. Se administró por vía oral de manera forzada MC al 0,5% a cada uno de un grupo simulado y un grupo de control. A 1, 2, 3 y 4 semanas tras el inicio de la administración de un fármaco de ensayo, se realizó una recogida de orina de 24 horas, y se midió la cantidad de la proteína excretada en la orina. Se realizó una toma de muestras de sangre tras el final de la recogida de orina en la semana 4, se midió la concentración de creatinina en plasma y también se confirmó el efecto sobre la función renal.

Como resultado del ensayo anterior, determinados compuestos de la presente invención suprimían significativamente la cantidad de proteína excretada en la orina de una manera dependiente de la dosis, en comparación con el grupo de control, y la suprimían en aproximadamente el 45% en un grado máximo. Además, el presente compuesto suprimía significativamente el aumento de creatinina en plasma de una manera dependiente de la dosis, y lo suprimían en aproximadamente el 70% en un grado máximo.

A partir de los resultados del presente ensayo, se confirmó que los compuestos suprimían el aumento en el estudio de cantidad de proteína excretada en orina, y suprimían el aumento de creatinina en plasma, y por tanto, se suprimía la progresión del estado patológico.

Tal como puede observarse en el ensayo anterior, se confirmó que algunos compuestos representativos de la presente invención tienen una buena actividad inhibidora de tripsina y efectos inhibidores de la absorción de proteínas en una cantidad de proteína para la supresión de la descarga en las heces, efectos de disminución de la excreción de proteína en la orina en un modelo con supresión de la función renal, una acción de disminución de la cantidad de BUN, y efectos de inhibición del aumento de creatinina en plasma. Por tanto, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse como agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con tripsina así como agente para prevenir y/o tratar enfermedades renales, específicamente, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, nefritis crónica, nefrosis, riñón gotoso, y similares como agente que sustituirá a la dieta baja en proteínas.

Puede prepararse una composición farmacéutica que contiene una o dos o más clases del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo usando excipientes que se usan habitualmente en la técnica, es decir, excipientes para preparaciones farmacéuticas, portadores para preparaciones farmacéuticas, y similares según los métodos habitualmente usados.

Puede lograrse la administración o bien mediante administración oral por medio de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones, y similares, o administración parenteral, tal como inyecciones tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas e intramusculares, supositorios, disoluciones oftálmicas, pomadas oculares, preparaciones líquidas transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosas, parches transmucosos, inhaladores, y similares.

La composición sólida para su uso en la administración oral se usa en forma de comprimidos, polvos, gránulos o similares. En una composición sólida de este tipo, se mezclan uno o más principio(s) activo(s) con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un

lubricante, un agente disgregante, un estabilizador o un agente que ayuda a la solubilización. Si es necesario, pueden recubrirse comprimidos y píldoras con azúcar o una película de una sustancia de recubrimiento gástrico o entérico.

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

10 Las inyecciones para administración parenteral incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Ejemplos del disolvente no acuoso incluyen alcoholes tales como etanol. Una composición de este tipo puede contener además un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un estabilizador o un agente que ayuda a la solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene las bacterias, mediante un bactericida que se combina con los mismos, o irradiación. Además, estos también pueden usarse preparando una composición sólida estéril, y disolviendo o suspendiendo en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

15 El agente para uso externo incluye pomadas, emplastos, cremas, gelatinas, cataplasmas, pulverizaciones, lociones, gotas oculares, pomadas oculares, y similares. Los agentes contienen bases de pomada generalmente usadas, bases de loción, preparaciones, suspensiones, emulsiones líquidas acuosas o no acuosas, y similares.

20 Como agentes transmucosos tales como un inhalador, un agente transnasal, y similares, se usan aquellos en forma de un estado sólido, líquido o semisólido, y pueden prepararse según un método convencionalmente conocido. Por ejemplo, un excipiente conocido, y también un agente de ajuste del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizador, un agente espesante, o similares pueden añadirse apropiadamente a los mismos. Para su administración, puede usarse un dispositivo apropiado para inhalación o soplado. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto solo o como un polvo de mezcla formulada, o como una disolución o suspensión en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, usando un pulverizador o dispositivo conocido, tal como un dispositivo de inhalación de administración medida, y similares. Un inhalador de polvo seco o similar puede ser para un uso de una única administración o múltiples administraciones, y puede usarse una cápsula que contiene polvo o polvo seco. Alternativamente, esto puede estar en forma de una pulverización de aerosol presurizado que usa un agente de eyección apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, dióxido de carbono, y similares.

25 En administración oral, la dosis diaria es apropiadamente de desde aproximadamente 0,001 hasta 100 mg/kg, preferiblemente desde 0,1 hasta 30 mg/kg, y más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en de 2 a 4 porciones separadas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente desde aproximadamente 0,0001 hasta 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucoso a una dosis de desde aproximadamente 0,001 hasta 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide apropiadamente en respuesta al caso individual teniendo en consideración los síntomas, la edad y el género, y similares.

30 Aunque varía dependiendo de las vías de administración, las formas de dosificación, los sitios de administración o los tipos de excipientes y aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene del 0,01 al 100% en peso, y en una determinada realización, del 0,01 al 50% en peso de una o más clases del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, que es un principio activo.

35 El compuesto de fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes para tratar o prevenir las enfermedades para las que el compuesto de fórmula (I) se considera que es eficaz, tal como se describió anteriormente. La preparación combinada puede administrarse simultáneamente, o por separado y de manera continua, o a un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que van a administrarse simultáneamente pueden ser una combinación, o pueden prepararse individualmente.

55 Ejemplos

A continuación en el presente documento, se describirán en más detalle los métodos de preparación para el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo con referencia a los ejemplos, pero la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los ejemplos descritos a continuación. Además, en los ejemplos de preparación se describirán los procedimientos de producción para los compuestos de partida. Además, los métodos de preparación para el compuesto de fórmula (I) no se limitan a los métodos de preparación de los ejemplos específicos a continuación, sino que el compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante cualquier combinación de los métodos de preparación o los métodos que son evidentes para un experto en la técnica.

60

65

Además, pueden usarse las siguientes abreviaturas en algunos casos en los ejemplos, ejemplos de preparación y tablas a continuación.

5 Ej. P: Ejemplo de preparación n° (en los compuestos en los que “*” está unido en las tablas indica que los compuestos son formas ópticamente activas), Ej.: Ejemplo n° (también, en los compuestos en los que “*” está unido en las tablas indica que los compuestos son formas ópticamente activas), Sin. P: Ejemplo de preparación n° preparado mediante el mismo método, Sin.: Ejemplo n° preparado mediante el mismo método, n.º: Compuesto n.º, Estr.: Fórmula estructural, (Me: metilo, ⁱPr: isopropilo, ⁱBu: isobutilo, ^tBu: terc-butilo, Ph: fenilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, Bn: bencilo, TBS: terc-butildimetilsililo), Datos: Datos fisicoquímicos, ESI+: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización ESI, que representa (M+H)⁺ a menos que se especifique otra cosa), ESI-: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización ESI, que representa (M-H)⁻ a menos que se especifique otra cosa), APCI+: valores de m/z (ionización química a presión atmosférica APCI, que representa (M+H)⁺ a menos que se especifique otra cosa), APCI-: valores de m/z (ionización química a presión atmosférica APCI, que representa (M-H)⁻ a menos que se especifique otra cosa), APCI/ESI+: APCI/ESIMS[M+H]⁺ (APCI/ESI significa la medición simultánea de APCI y ESI), APCI/ESI-: APCI/ESI-MS[M-H]⁻ (APCI/ESI significa la medición simultánea APCI y ESI), EI: EI[M]⁺, CI: CI[M]⁺, RMN1: δ (ppm) en RMN ¹H en DMSO-d₆, RMN2: δ (ppm) en RMN ¹H en CDCl₃, pf: punto de fusión (°C), en el que el punto de fusión se mide mediante un método descrito para la medición del análisis térmico. “M” en los ejemplos de preparación y ejemplos: mol/l, RT: que muestra un tiempo de retención en cromatografía supercrítica o cromatografía de líquidos, en una unidad de minutos (min).

Además, en las fórmulas estructurales, HCl representa clorhidrato, TFA representa trifluoroacetato, MsOH representa mesilato y el número antes de HCl representa una razón molar. Por ejemplo, 2HCl significa diclorhidrato.

En la fórmula estructural, un compuesto que tiene dobles enlaces cruzados (por ejemplo, Ej. P 107) representa una mezcla de un isómero E y un isómero Z.

Ejemplo de ensayo. Medición del análisis térmico

30 (Calorimetría diferencial de barrido (análisis de DSC)) Se llevó a cabo el análisis de DSC usando Q2000 y Q1000, cada uno fabricado por TA Instruments. Se cargaron aproximadamente 2 mg de una muestra en una cubeta hecha de aluminio usada de manera exclusiva, y se midió y registró de manera continua el cambio en la cantidad de calor generada entre la muestra y una referencia (una cubeta de muestra hecha de aluminio vacía), con un intervalo de medición de desde temperatura ambiente hasta 300°C bajo una atmósfera de nitrógeno (50 ml/min) y una velocidad de elevación de la temperatura de 10°C/min. Además, se manipularon los dispositivos incluyendo el procesamiento de datos según los métodos y procedimientos tal como se instruyen para cada dispositivo.

Además, el término “aproximadamente” tal como se usa en los valores de la temperatura de inicio endotérmica en DSC significa en gran medida los valores de la temperatura del inicio endotérmico (comienzo de la extrapolación), y preferiblemente significa que los valores no son más o menos los valores en 2°C (±2°C), y más preferiblemente significa que los valores no son más o menos los valores en 1°C (±1°C).

Ejemplo de preparación 1

45 A una disolución de ácido 4-(4-hidroxifenil)butanoico (2,00 g) en N,N-dimetilformamida (28,0 ml) se le añadieron carbonato de potasio (1,61 g) y bromuro de bencilo (1,46 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la suspensión de reacción a presión reducida, y entonces al residuo se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-(4-hidroxifenil)butanoato de bencilo (2,64 g).

Ejemplo de preparación 2

55 A una disolución de ácido 4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoico (2,96 g) en diclorometano (20,0 ml) se le añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,80 g), 4-(4-hidroxifenil)butanoato de bencilo (2,00 g) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (286 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M, seguido por concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoato de 4-[4-(benciloxi)-4-oxobutil]fenilo (3,98 g).

Ejemplo de preparación 3

65 A una disolución de 4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoato de 4-[4-(benciloxi)-4-oxobutil]fenilo (3,98 g) en tetrahidrofurano (40,0 ml) se le añadió paladio-carbono al 10% (398 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una presión de hidrógeno de 3 atm. Se filtró la suspensión de reacción a

través de Celite, y entonces se concentró el filtrado a presión reducida para obtener ácido 4-[4-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoil}oxi)fenil]butanoico (3,30 g).

Ejemplo de preparación 4

5 A una disolución de ácido 4-[4-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoil}oxi)fenil]butanoico (250 mg) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml) se le añadieron clorhidrato de O-terc-butil-L-tirosinato de terc-butilo (152 mg), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (88,5 mg), 1H-benzotriazol-1-ol (62,4 mg) y trietilamina (0,0643 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-{4-[4-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoil}oxi)fenil]butanoil}-O-terc-butil-L-tirosinato de terc-butilo (327 mg).

Ejemplo de preparación 5

20 A una disolución de (2-bromo-4-hidroxifenil)acetato de bencilo (400 mg) en dimetoxietano (4,00 ml) y agua (1,20 ml) se le añadieron ácido fenilborónico (182 mg), carbonato de sodio (396 mg) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (50,9 mg), seguido por agitación a 80°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (5-hidroxibifenil-2-il)acetato de bencilo (344 mg).

Ejemplo de preparación 6

30 A una disolución de ácido 4-metoxi-2-(trifluorometil)fenilacético (500 mg) en ácido acético (5,00 ml) se le añadió una disolución de ácido bromhídrico acuosa al 48% (5,00 ml), seguido por agitación a 145°C durante la noche. Se concentró la suspensión de reacción a presión reducida, al residuo se le añadió entonces agua, y se recogió el sólido resultante mediante filtración para obtener ácido 4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenilacético (300 mg).

Ejemplo de preparación 7

35 A una disolución de (2-bromo-4-hidroxifenil)acetato de bencilo (2,00 g) en diclorometano (30,0 ml) se le añadieron terc-butil(cloro)dimetilsilano (1,13 g) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (913 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 2 horas bajo enfriamiento con hielo. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2-bromo-4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)acetato de bencilo (2,63 g).

Ejemplo de preparación 8

45 A una disolución de (2-bromo-4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)acetato de bencilo (250 mg) en tolueno (5,00 ml) se le añadieron agua (0,250 ml), fosfato de potasio (366 mg), triciclohexilfosfina (64,4 mg), acetato de paladio (II) (25,8 mg) y ácido ciclopropilborónico (98,6 mg), seguido por agitación a 110°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-2-ciclopropilfenil)acetato de bencilo (210 mg).

Ejemplo de preparación 9

55 A una disolución de (4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-2-ciclopropilfenil)acetato de bencilo (586 mg) en tetrahidrofurano (6,89 ml) se le añadió una disolución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (2,23 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2-ciclopropil-4-hidroxifenil)acetato de bencilo (398 mg).

Ejemplo de preparación 10

65 A una disolución de 4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoato de 4-[2-(benciloxi)-2-oxoetil]-2-clorofenilo (1,98 g) en tetrahidrofurano (27,1 ml) se le añadió paladio-carbono al 10% (196 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora a presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la

suspensión de reacción a través de Celite, y entonces se concentró el filtrado a presión reducida para obtener ácido [4-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoil}oxi)-3-clorofenil]acético (1,78 g).

Ejemplo de preparación 11

5 A una mezcla de 1,3-dicloro-5-metoxibenceno (10,0 g), paraformaldehído (2,21 g) y ácido clorhídrico concentrado (100 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (1,00 ml) a temperatura ambiente. Tras calentar y someter a reflujo a 100°C durante 8 horas, y dejar que se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron dioxano (56,0 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (113 ml), seguido por calentamiento y reflujo a 100°C durante 3 horas. Se dejó que la disolución de reacción se enfriara, y entonces se añadió agua a la misma, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2,6-dicloro-4-metoxifenil)metanol (4,67 g).

Ejemplo de preparación 12

20 A una disolución de (2,6-dicloro-4-metoxifenil)metanol (4,66 g) en tetrahidrofurano (50,0 ml) se le añadió tribromuro de fósforo (0,846 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. A la suspensión de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró el disolvente a presión reducida para obtener 2-(bromometil)-1,3-dicloro-5-metoxibenceno (5,45 g).

Ejemplo de preparación 13

30 A una disolución de 1,2-dicloro-3-metoxibenceno (5,00 g) en ácido acético (14,0 ml) se le añadieron paraformaldehído (1,00 g) y una disolución al 25% de ácido bromhídrico en ácido acético (8,00 ml), seguido por agitación a 90°C durante 5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadió agua con hielo a la mezcla y se recogió el sólido resultante mediante filtración. Se recristalizó el sólido obtenido en hexano para obtener 1-(bromometil)-2,3-dicloro-4-metoxibenceno (3,90 g).

Ejemplo de preparación 14

35 A una mezcla de 1-(bromometil)-2,3-dicloro-4-metoxibenceno (1,00 g), agua (3,00 ml), metanol (6,00 ml) y dimetilsulfóxido (2,00 ml) se le añadió cianuro de sodio (246 mg) a temperatura ambiente, seguido por agitación a 40°C durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y luego se añadió agua a la misma. Se recogió el sólido resultante mediante filtración para obtener (2,3-dicloro-4-metoxifenil)acetoniitrilo (776 mg).

Ejemplo de preparación 15

45 Se disolvió (2,3-dicloro-4-metoxifenil)acetoniitrilo (770 mg) en una disolución acuosa al 50% de ácido acético (8,00 ml), y luego se añadió a la misma ácido sulfúrico concentrado (4,00 ml), seguido por agitación a 110°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se añadió agua con hielo a la mezcla, y se recogió el sólido resultante mediante filtración y se lavó con agua para obtener ácido (2,3-dicloro-4-metoxifenil)acético (737 mg).

Ejemplo de preparación 16

50 A una disolución de N-[(benciloxi)carbonil]-4-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanina (500 mg) en tetrahidrofurano (4,00 ml) y alcohol terc-butílico (4,00 ml) se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (656 mg) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (30,6 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener N-[(benciloxi)carbonil]-4-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalaninato de terc-butilo (641 mg).

Ejemplo de preparación 17

65 A una disolución de N-[(benciloxi)carbonil]-4-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalaninato de terc-butilo (570 mg) en etanol (3,00 ml) y tetrahidrofurano (3,00 ml) se le añadió paladio-carbono al 10% (138 mg) bajo una atmósfera de argón, y luego seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la suspensión de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 4-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalaninato de terc-butilo (431 mg).

Ejemplo de preparación 18

5 Bajo una atmósfera de argón, a una suspensión de ácido 4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil)benzoico (469 mg) en tolueno (10,0 ml) se le añadió 1,1-di-terc-butoxi-N,N-dimetilmetanoamina (1,50 ml) a 80°C, seguido por agitación a 80°C durante 30 minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la disolución de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil)benzoato de terc-butilo (439 mg).

10 Ejemplo de preparación 19

15 A una disolución de 4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil)benzoato de terc-butilo (515 mg) en N,N-dimetilformamida (10,0 ml) se le añadió hidruro de sodio al 55% (65,0 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió a la misma bromoacetato de terc-butilo (0,300 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio bajo enfriamiento con hielo, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró el disolvente a presión reducida, y luego se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-(2-[[benciloxi]carbonil](2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)etil)benzoato de terc-butilo (473 mg).

Ejemplo de preparación 20

25 A una disolución de (2-bromo-4-hidroxifenil)acetato de bencilo (500 mg) en N,N-dimetilformamida (12,5 ml) se le añadió cloruro cuproso (1,62 g), seguido por agitación a 140°C durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara, y luego se añadieron a la misma agua con hielo y ácido clorhídrico 1 M, seguido por agitación. Tras la extracción con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Entonces, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2-cloro-4-hidroxifenil)acetato de bencilo (381 mg).

Ejemplo de preparación 21

35 A N-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoro-L-fenilalaninato de bencilo (659 mg) se le añadió una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (8,82 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener clorhidrato de 3-fluoro-L-fenilalaninato de bencilo (505 mg).

Ejemplo de preparación 22

40 A una disolución de N-[[4-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoil}oxi)-2-clorofenil]acetil]-3-fluoro-L-fenilalaninato de bencilo (260 mg) en tetrahidrofurano (4,00 ml) se le añadió una gota de ácido clorhídrico 1 M, y se añadió paladio-carbono al 10% (20,5 mg) bajo una atmósfera de argón, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora a presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener N-[[4-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoil}oxi)-2-clorofenil]acetil]-3-fluoro-L-fenilalanina (187 mg).

Ejemplo de preparación 23

50 A una disolución de clorhidrato de L-fenilalaninato de terc-butilo (800 mg) en dimetilsulfóxido (3,20 ml) se le añadieron carbonato de potasio (429 mg) y acrilato de terc-butilo (0,901 ml), seguido por agitación a 150°C durante 1 hora bajo microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-(3-terc-butoxi-3-oxopropil)-L-fenilalaninato de terc-butilo (266 mg).

Ejemplo de preparación 24

60 A una disolución de clorhidrato de L-fenilalaninato de terc-butilo (456 mg) en acetonitrilo (8,00 ml) se le añadieron carbonato de potasio (510 mg) y 3-(bromometil)benzoato de terc-butilo (400 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la suspensión de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-[3-(terc-butoxicarbonil)bencil]-L-fenilalaninato de terc-butilo (340 mg).

65 Ejemplo de preparación 25

A una disolución de 3-(2-aminoetil)benzoato de terc-butilo (900 mg) en N,N-dimetilformamida (20,0 ml) se le añadieron carbonato de potasio (600 mg) y bromoacetato de terc-butilo (0,600 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la suspensión de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-{2-[(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino]etil}benzoato de terc-butilo (738 mg).

Ejemplo de preparación 26

A una disolución de ácido [4-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoil}oxi)-2-clorofenil]acético (300 mg) en N,N-dimetilformamida (4,00 ml) se le añadieron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (207 mg), diisopropiletilamina (0,0950 ml) y N-(2-feniletil)glicinato de terc-butilo (128 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoato de 4-{2-[(2-terc-butoxi-2-oxoetil)(2-feniletil)amino]-2-oxoetil}-3-clorofenilo (267 mg).

Ejemplo de preparación 27

Se hizo burbujear N,N-dimetilformamida (10,0 ml) con argón, y luego se añadieron a la misma 4-bromo-3-clorofenol (1,00 g), acrilato de bencilo (1,00 ml), bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (85,0 mg), tris(2-metilfenil)fosfina (150 mg), y trietilamina (0,700 ml), seguido por agitación a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de argón. Se enfrió al aire la suspensión de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2E)-3-(2-cloro-4-hidroxifenil)acrilato de bencilo (1,25 g).

Ejemplo de preparación 28

A una disolución de 3-(clorometil)benzoato de terc-butilo (25,3 g) en N,N-dimetilformamida (250 ml) se le añadieron clorhidrato de glicinato de terc-butilo (37,4 g) y carbonato de potasio (61,7 g), seguido por agitación a 60°C durante la noche. A la suspensión de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-[[{(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino]metil}benzoato de terc-butilo (23,0 g).

Ejemplo de preparación 29

A una disolución de N-(3-nitrobencil)glicinato de terc-butilo (3,39 g) en diclorometano (20,0 ml) se le añadió trietilamina (7,99 ml). Bajo enfriamiento con hielo, se añadió a la misma una disolución de anhídrido trifluoroacético (2,70 ml) en diclorometano (13,0 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se diluyó la mezcla con agua, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-(3-nitrobencil)-N-(trifluoroacetil)glicinato de terc-butilo (4,30 g).

Ejemplo de preparación 30

A una mezcla de N-(3-nitrobencil)-N-(trifluoroacetil)glicinato de terc-butilo (4,30 g), hierro (13,2 g), agua (41,8 ml) y etanol (83,5 ml) se le añadió cloruro de amonio (2,54 g) a temperatura ambiente, seguido por calentamiento y reflujo a 100°C durante 1 hora. Tras dejar que se enfriara, se filtró la suspensión de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para obtener N-(3-aminobencil)-N-(trifluoroacetil)glicinato de terc-butilo (3,76 g).

Ejemplo de preparación 31

A una disolución de N-(3-aminobencil)-N-(trifluoroacetil)glicinato de terc-butilo (1,95 g) y trietilamina (0,981 ml) en diclorometano (19,5 ml) se le añadió una disolución de (clorosulfonil)carbamato de terc-butilo (1,52 g) en diclorometano (10,0 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió

acetato de etilo, y se añadió al mismo n-hexano. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración para obtener N-(3-[[[terc-butoxicarbonil]sulfamoil]amino]bencil)-N-(trifluoroacetil)glicinato de terc-butilo (2,19 g).

Ejemplo de preparación 32

A N-(3-[[[terc-butoxicarbonil]sulfamoil]amino]bencil)-N-(trifluoroacetil)glicinato de terc-butilo (2,19 g) se le añadieron una disolución de metanol acuosa al 50% (43,9 ml) y carbonato de potasio (1,19 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y entonces se disolvió el residuo en agua, seguido por neutralización con ácido clorhídrico 1 M. Se extrajo la mezcla con un disolvente mixto de n-butanol y acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol-cloroformo) para obtener N-(3-[[[terc-butoxicarbonil]sulfamoil]amino]bencil)glicinato de terc-butilo (1,38 g).

Ejemplo de preparación 33

Se suspendieron N-(3-cianobencil)-N-(trifluoroacetil)glicinato de terc-butilo (1,15 g) y clorhidrato de hidroxilamina (703 mg) en etanol (23,1 ml), y se añadió a los mismos trietilamina (1,41 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación a 65°C durante 6 horas. Se concentró la suspensión de reacción a presión reducida, y entonces al residuo se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-[3-(N'-hidroxycarbamimidoil)bencil]-N-(trifluoroacetil)glicinato de terc-butilo (853 mg).

Ejemplo de preparación 34

A una disolución de N-[3-(N'-hidroxycarbamimidoil)bencil]-N-(trifluoroacetil)glicinato de terc-butilo (853 mg) en 1,4-dioxano (17,1 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (479 mg), seguido por agitación a 100°C durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener N-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-N-(trifluoroacetil)glicinato de terc-butilo (1,01 g).

Ejemplo de preparación 35

A una disolución de 6-formilpiridin-2-carboxilato de etilo (1,74 g) en dicloroetano (30,0 ml) se le añadieron clorhidrato de glicinato de terc-butilo (4,89 g), trietilamina (4,06 ml) y ácido acético (2,78 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (6,18 g) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la suspensión de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y luego se añadió a la misma hidrogenocarbonato de sodio hasta que la disolución se volvió básica. Se extrajo la mezcla de reacción con cloroformo, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano-acetato de etilo) para obtener 6-[[[2-terc-butoxi-2-oxoetil]amino]metil]piridin-2-carboxilato de etilo (2,83 g).

Ejemplo de preparación 36

A una disolución de 6-[[[2-terc-butoxi-2-oxoetil]amino]metil]piridin-2-carboxilato de etilo (2,81 g) en tetrahydrofurano (30,0 ml) se le añadieron agua (30,0 ml) e hidrogenocarbonato de sodio (962 mg), y luego se añadió a la misma cloroformiato de bencilo (1,47 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la suspensión de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se extrajo con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 6-[[[benciloxi]carbonil](2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino]metil]piridin-2-carboxilato de etilo (3,27 g).

Ejemplo de preparación 37

A una disolución de 6-[[[benciloxi]carbonil](2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino]metil]piridin-2-carboxilato de etilo (3,26 g) en tetrahydrofurano (10,0 ml) se le añadieron una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (8,00 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (8,00 ml), seguido por extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener ácido 6-[[[benciloxi]carbonil](2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino]metil]piridin-2-carboxílico (2,08 g).

Ejemplo de preparación 38

A una mezcla de 2-metilquinolin-4-carboxilato de terc-butilo (4,61 g) y tetracloruro de carbono (50,0 ml) se le añadieron N-bromosuccinimida (3,71 g) y azobisisobutironitrilo (156 mg), seguido por agitación a 90°C durante 5 horas. Se filtró la suspensión de reacción, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 2-(bromometil)quinolin-4-carboxilato de terc-butilo (2,62 g).

Ejemplo de preparación 39

A una disolución mezclada de 3-ciano-5-fluorobenzoato de terc-butilo (3,00 g) en tetrahidrofurano (60,0 ml)-metanol (30,0 ml) se le añadió una mezcla de cloruro de cobalto (II) (4,40 g) y agua (60,0 ml) bajo enfriamiento con hielo, y luego se añadió borohidruro de sodio (1,54 g) bajo un flujo de argón, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró el material insoluble a través de Celite y luego se lavó con un disolvente mixto de tetrahidrofurano-metanol-agua (2:1:2), y entonces se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido por extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (cloroformo-metanol) para obtener 3-(aminometil)-5-fluorobenzoato de terc-butilo (1,46 g).

Ejemplo de preparación 40

A una disolución de 3-(clorometil)benzoato de terc-butilo (500 mg) en N,N-dimetilformamida (10,0 ml) se le añadieron 4-aminobenzoato de terc-butilo (426 mg), carbonato de potasio (610 mg) y yoduro de potasio (36,6 mg), seguido por agitación a 60°C durante la noche. A la suspensión de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-((4-(terc-butoxicarbonil)fenil)amino)metil)benzoato de terc-butilo (671 mg).

Ejemplo de preparación 41

A una disolución de ácido 3-[4-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoi]oxi)-2-clorofenil]propanoico (200 mg) en diclorometano (3,00 ml) se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,0700 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió a la misma una disolución de N-[3-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)fenil]glicinato de terc-butilo (170 mg) y piridina (0,0500 ml) en diclorometano (3,00 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoato de 4-(3-{{2-terc-butoxi-2-oxoetil}}[3-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)fenil]amino)-3-oxopropil]-3-clorofenilo (210 mg).

Ejemplo de preparación 42

A una disolución de 2-{{3-(2-cloro-4-hidroxifenil)propanoil}amino}metil)benzoato de metilo (380 mg) en N,N-dimetilformamida (4,00 ml) se le añadieron cloro-terc-butil-dimetilsilano (215 mg) e imidazol (114 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y ácido clorhídrico 1 M, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 2-{{3-(4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-2-clorofenil)propanoil}amino}metil)benzoato de metilo (500 mg).

Ejemplo de preparación 43

Se agitó una disolución de 2-{{3-(4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-2-clorofenil)propanoil}amino}metil)benzoato de metilo (460 mg) en ácido clorhídrico concentrado (10,0 ml) a 50°C durante 4 días. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, entonces al residuo se le añadió cloroformo-metanol, y se separó el material insoluble mediante filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener ácido 2-{{3-(2-cloro-4-hidroxifenil)propanoil}amino}metil)benzoico (140 mg).

Ejemplo de preparación 44

A una disolución de 3-[4-(benciloxi)-2-clorofenil]propanoato de terc-butilo (22,5 g) en diclorometano (67,6 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (24,8 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y luego se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener ácido 3-[4-(benciloxi)-2-clorofenil]propanoico (13,5 g).

Ejemplo de preparación 45

5 A una disolución de [4-(benciloxi)-2-clorofenil]acetato de bencilo (4,39 g) en tetrahidrofurano (80,0 ml) se le añadió una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (37,0 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de argón, seguido por agitación durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle bajo enfriamiento con hielo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió agua a la misma, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 2-[4-(benciloxi)-2-clorofenil]etanol (3,01 g).

Ejemplo de preparación 46

15 A una disolución de 2-[4-(benciloxi)-2-clorofenil]etanol (1,50 g) en diclorometano (30,0 ml) se le añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona (2,70 g) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de tiosulfato de sodio 1 M, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener [4-(benciloxi)-2-clorofenil]acetaldehído (1,01 g).

Ejemplo de preparación 47

25 A una disolución de (2-cloro-4-metoxifenil)acetaldehído (1,22 g) en tolueno (30,0 ml) se le añadió (trifenilfosforaniliden)acetato de terc-butilo (2,75 g), seguido por agitación a 80°C durante la noche. Se enfrió al aire la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2E)-4-(2-cloro-4-metoxifenil)but-2-enoato de terc-butilo (1,67 g).

30 Ejemplo de preparación 48

A una disolución de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)butanoato de terc-butilo (1,73 g) en diclorometano (10,0 ml) se le añadieron bajo enfriamiento con hielo, y una disolución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (12,2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se basificó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 M hasta que el líquido se volvió ácido. Se recogió el material insoluble precipitado mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener ácido 4-(2-cloro-4-hidroxifenil)butanoico (647 mg).

40 Ejemplo de preparación 49

A una disolución de 5-(2-cloro-4-hidroxifenil)pentanoato de metilo (2,28 g) en metanol (20,0 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (28,2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la disolución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (28,2 ml), seguido por extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener ácido 5-(2-cloro-4-hidroxifenil)pentanoico (2,22 g) como una mezcla.

Ejemplo de preparación 50

A una disolución de ácido 3-[4-(benciloxi)-2-clorofenil]propanoico (1,00 g) en tetrahidrofurano (20,0 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,11 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron a la misma borohidruro de sodio (520 mg) y agua (4,00 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-[4-(benciloxi)-2-clorofenil]propan-1-ol (861 mg).

Ejemplo de preparación 51

A una disolución de clorhidrato de 4-amino-3-clorofenol (3,00 g) en piridina (20,0 ml) se le añadieron cloroformiato de bencilo (2,62 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y luego se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2-cloro-4-hidroxifenil)carbamato de bencilo (1,59 g).

Ejemplo de preparación 52

5 A una disolución de 4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoato de 4-amino-3-clorofenol (600 mg) en etanol (6,00 ml)-tetrahidrofurano (6,00 ml) se le añadió 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmctanol (195 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y luego al residuo se le añadieron N,N-dimetilformamida (6,00 ml) y tetrahidrofurano (6,00 ml). Se añadió al mismo borohidruro de sodio (89,9 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoato de 3-cloro-4-(metilamino)fenilo (362 mg).

Ejemplo de preparación 53

15 A una disolución de 4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoato de 3-cloro-4-(metilamino)fenilo (200 mg) en diclorometano (4,00 ml) se le añadieron piridina (0,0341 ml), y una disolución de trifosgeno (40,0 mg) en diclorometano (2,00 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Además, se añadieron a la misma piridina (0,0155 ml), y una disolución de trifosgeno (22,9 mg) en diclorometano (2,00 ml), seguido por agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió diclorometano (4,00 ml), y luego se añadieron al mismo piridina (33,5 mg) y un disolución de 3-[[2-(terc-butoxi-2-oxoetil)amino]metil]benzoato de terc-butilo (124 mg) en diclorometano (4,00 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-[[[4-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoil}oxi)-2-clorofenil](metil)carbamoiil}(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino]metil]benzoato de terc-butilo (315 mg).

Ejemplo de preparación 54

35 A una disolución de [4-(benciloxi)-2-clorofenil]carbamato de terc-butilo (3,00 g) en N,N-dimetilformamida (45,0 ml) se le añadió hidruro de sodio al 55% (471 mg) bajo enfriamiento con hielo y un flujo de nitrógeno, seguido por agitación durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo. Se añadió a la misma yodometano (0,673 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener [4-(benciloxi)-2-clorofenil]metilcarbamato de terc-butilo (1,42 g).

Ejemplo de preparación 55

45 A una disolución de (2-cloro-4-hidroxifenil)carbamato de bencilo (9,26 g) en diclorometano (100 ml) se le añadieron yoduro de tetra-n-butilamonio (12,3 g), diisopropiletilamina (11,4 ml) y [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano (11,8 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2-cloro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)carbamato de bencilo (10,3 g).

Ejemplo de preparación 56

50 A una disolución de 2-cloro-N-metil-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]anilina (1,00 g) en diclorometano (20,0 ml) se le añadieron cloruro de cloroacetilo (0,415 ml) y trietilamina (0,872 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 2-cloro-N-(2-cloro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-N-metilacetamida (1,08 g).

Ejemplo de preparación 57

60 A una disolución de 2-cloro-N-(2-cloro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-N-metilacetamida (500 mg) en acetonitrilo (8,95 ml) se le añadieron 3-[[2-(terc-butoxi-2-oxoetil)amino]metil]benzoato de terc-butilo (441 mg), carbonato de potasio (285 mg) y yoduro de potasio (22,8 mg), seguido por agitación a 60°C durante la noche. A la suspensión de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión

reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-[[2-(terc-butoxi-2-oxoetil){2-[(2-cloro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil](metil)amino]-2-oxoetil]amino]metil]benzoato de terc-butilo (809 mg).

5 Ejemplo de preparación 58

A una disolución de 3-[[2-(terc-butoxi-2-oxoetil){2-[(2-cloro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil](metil)amino]-2-oxoetil]amino]metil]benzoato de terc-butilo (805 mg) en tetrahidrofurano (16,1 ml) se le añadió una disolución 1 M de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (3,72 ml), seguido por agitación a 50°C durante 4 días. A la disolución de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-[[2-(terc-butoxi-2-oxoetil){2-[(2-cloro-4-hidroxifenil](metil)amino]-2-oxoetil]amino]metil]benzoato de terc-butilo (583 mg).

15 Ejemplo de preparación 59

A una disolución de N-[(benciloxi)carbonil]-L-tirosinato de terc-butilo (1,00 g) en N,N-dimetilformamida (10,0 ml) se le añadieron carbonato de potasio (2,71 g) y 2-bromo-2-metilpropanoato de terc-butilo (2,01 ml), seguido por agitación a 90°C durante la noche. A la suspensión de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-[(benciloxi)carbonil]-O-(1-terc-butoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)-L-tirosinato de terc-butilo (1,21 g).

25 Ejemplo de preparación 60

A una disolución de ácido 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico (2,66 g) en N,N-dimetilformamida (25,0 ml) se le añadió carbonato de litio (1,22 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió a la misma bromuro de bencilo (2,14 ml), seguido por agitación a 100°C durante 2 horas. Se disminuyó la mezcla de reacción hasta 60°C, y se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 M (40,0 ml), seguido por dejar que se enfriara y extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), y se lavó el producto purificado en bruto con etanol frío (5,00 ml) para obtener 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de bencilo (1,95 g).

35 Ejemplo de preparación 61

A una disolución de ácido 6-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico (1,05 g) en N,N-dimetilformamida (11,0 ml) se le añadieron carbonato de sodio (722 mg) y bromuro de bencilo (0,775 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la suspensión de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 6-hidroxi-1H-indol-3-carboxilato de bencilo (1,04 g).

45 Ejemplo de preparación 62

A una disolución de 4-(bromometil)tiofen-2-carboxilato de terc-butilo (2,00 g) en N,N-dimetilformamida (19,8 ml) se le añadieron clorhidrato de L-alaninato de terc-butilo (2,62 g) y trietilamina (4,02 ml), seguido por calentamiento a 60°C durante 12 horas. A la suspensión de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-([[(2S)-1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-il]amino]metil)tiofen-2-carboxilato de terc-butilo (1,31 g).

55 Ejemplo de preparación 63

Se suspendió 3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)propanato de terc-butilo (11,7 g) en bromuro de hidrógeno acuoso al 48% (200 ml), seguido por agitación a 120°C durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y entonces al residuo se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener ácido 3-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)propanoico (3,17 g).

65 Ejemplo de preparación 64

A una disolución de 4-[[2-terc-butoxi-2-oxoetil]{2-[[4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-clorofenil]amino]-2-oxoetil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de terc-butilo (375 mg) en tetrahidrofurano (7,50 ml) se le añadió hidruro de sodio al 55% (25,2 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la misma yodometano (0,187 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y se añadieron a la misma agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio bajo enfriamiento con hielo. Se extrajo la fase orgánica, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-[[2-terc-butoxi-2-oxoetil]{2-[[4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-clorofenil](metil)amino]-2-oxoetil]amino] metil]tiofen-2-carboxilato de terc-butilo (209 mg).

Ejemplo de preparación 65

A una disolución de ácido 4-amino-3-fluorobenzoico (500 mg) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se le añadió N,N'-bis-terc-butoxicarbonil-1-guanilpirazol (1,20 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentró la suspensión de reacción a presión reducida, y luego se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener ácido 4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]-3-fluorobenzoico (669 mg).

Ejemplo de preparación 66

A una disolución de (3-formilfenoxi)acetato de terc-butilo (1,50 g) en dicloroetano (20,0 ml) se le añadieron glicinato de terc-butilo (874 mg) y ácido acético (1,09 ml), y luego se añadió a la misma triacetoxiborohidruro de sodio (2,69 g) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la suspensión de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener N-[3-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)bencil]glicinato de terc-butilo (1,18 g).

Ejemplo de preparación 67

A una disolución de [2-(clorometil)fenil]acetato de terc-butilo (2,31 g) en acetonitrilo (23,1 ml) se le añadieron clorhidrato de glicinato de terc-butilo (2,41 g) y trietilamina (4,01 ml), seguido por calentamiento a 60°C durante 3 horas. Se concentró la suspensión de reacción a presión reducida, luego al residuo se le añadieron agua y acetato de etilo, y se extrajo la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-[2-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)bencil]glicinato de terc-butilo (2,54 g).

Ejemplo de preparación 68

A una disolución de ácido 5-metil-1-benzotiofen-2-carboxílico (1,50 g) en N,N-dimetilformamida (10,5 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,27 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Posteriormente, se añadieron a la misma alcohol terc-butilico (1,44 ml) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (1,17 ml), seguido por calentamiento a 50°C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 5-metil-1-benzotiofen-2-carboxilato de terc-butilo (1,78 g).

Ejemplo de preparación 69

Se purificó de manera preparativa 3-[[2-[4-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoil]oxi)-2-clorofenil]propanoil}{2-terc-butoxi-2-oxoetil]amino]metil]benzoato de terc-butilo (300 mg) mediante un método de cromatografía supercrítica (CO₂-metanol) por medio de un mecanismo desencadenante de UV, y luego se concentró a presión reducida para obtener Ej. P 69-1 (135 mg, RT: 5,90 min) y Ej. P 69-2 (134 mg, RT: 7,35 min), respectivamente, como ambos enantiómeros de 3-[[2-[4-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamido]benzoil]oxi)-2-clorofenil]propanoil}{2-terc-butoxi-2-oxoetil]amino]metil]benzoato de terc-butilo. Además, las condiciones para el método de cromatografía supercrítica llevado a cabo para obtener RT se muestran a continuación.

Columna; CHIRALPAK IC 10x250 mm (diámetro de partícula: 5 µm) (fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.)

fase móvil; el 70% de CO₂, el 30% de metanol

velocidad de flujo; 10 ml/min

longitud de onda de detección; de 220 a 300 nm

temperatura de la columna; 40°C

presión de descarga; 100 bar

5

cantidad de inyección; 200 µl

concentración de compuesto; 20 mg/ml

10

disolvente de disolución; metanol.

Ejemplo de preparación 70

15

A una disolución de [4-(aminometil)fenil]acetato de terc-butilo (1,00 g) en acetonitrilo (15,0 ml) se le añadieron bromoacetato de terc-butilo (0,668 ml) y trietilamina (0,693 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró la suspensión de reacción a presión reducida, y entonces al residuo se le añadió acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 0,1 M, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden, se secó sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-[4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)encil]glicinato de terc-butilo (747 mg).

20

Ejemplo de preparación 71

25

A una mezcla de 1-[4-(benciloxi)-2-clorofenil]etanona (500 mg) y tolueno (15,0 ml) se le añadieron ácido p-toluenosulfónico (110 mg) y glicinato de terc-butilo (0,800 ml), seguido por calentamiento a 120°C durante 18 horas. Tras la finalización, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió metanol (10,0 ml), y se añadió al mismo borohidruro de sodio (90,0 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, y se extrajo la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-{1-[4-(benciloxi)-2-clorofenil]etil}glicinato de terc-butilo (560 mg).

30

35

Ejemplo de preparación 72

40

A una disolución de (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-bencil-1-terc-butilo (565 mg) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se le añadieron 4-hidroxibenzoato de bencilo (405 mg) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (555 mg), y luego se añadió a la misma tri-n-butilfosfina (0,540 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y luego se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2S,4S)-4-{4-[(benciloxi)carbonil]fenoxi}pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-bencil-1-terc-butilo (273 mg).

45

Ejemplo de preparación 73

50

A una disolución de 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (400 mg) en diclorometano (4,00 ml) se le añadieron sulfato de magnesio anhidro (615 mg) y clorhidrato de glicinato de terc-butilo (679 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción, y entonces se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (12,0 ml), y se añadió al mismo borohidruro de sodio (193 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y se extrajo la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener N-(2-cloro-4-hidroxibencil)glicinato de terc-butilo (613 mg).

55

Ejemplo de preparación 74

60

A una disolución de (benciloxicarbonil)metilfosfonato de dimetilo (2,20 g) en tetrahidrofurano (32,0 ml) se le añadió hidruro de sodio al 55% (406 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió a la misma 3-formilbenzoato de terc-butilo (1,60 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y se extrajo la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-[(1E)-3-(benciloxi)-3-oxoprop-1-en-1-il]benzoato de terc-butilo (1,60 g).

65

Ejemplo de preparación 75

A una disolución de ácido di-terc-butil-5-(bromometil)isoftálico (1,00 g) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se le añadieron una disolución acuosa de etilamina al 70% (2,21 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y se extrajo la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo, y posteriormente cloroformo-metanol) para obtener ácido di-terc-butil-5-[etilamino(metil)]isoftálico (558 mg).

Ejemplo de preparación 76

A una disolución de 3-(2-cloro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)buta-2-enoato de etilo (525 mg) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se le añadió rodio al 5%-carbono (200 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtró la suspensión de reacción a través de Celite, se concentró el filtrado a presión reducida y luego se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-(2-cloro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)butanoato de etilo (282 mg).

Ejemplo de preparación 77

A una disolución de hidruro de sodio al 55% (128 mg) en tetrahidrofurano (15,0 ml) se le añadió 2-(dimetoxifosforil)propanoato de bencilo (796 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo. Posteriormente, se añadió a la misma una disolución de 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-clorobenzaldehído (720 mg) en tetrahidrofurano (3,00 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y acetato de etilo, y se extrajo la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. A una disolución del residuo en tetrahidrofurano (10,0 ml) se le añadió una disolución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (2,70 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo. Tras la finalización, a la mezcla de reacción se le añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y acetato de etilo, y se extrajo la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (2E)-3-(2-cloro-4-hidroxifenil)-2-metilacrilato de bencilo (587 mg).

Ejemplo de preparación 78

A una disolución de ácido 6-hidroxiquinolin-2-carboxílico (2,00 g) en N,N-dimetilformamida (20,0 ml) se le añadieron carbonato de potasio (3,07 g) y bromuro de bencilo (3,02 ml), seguido por agitación a 50°C durante 6 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara, se añadieron a la misma ácido clorhídrico 1 M, acetato de etilo y tetrahidrofurano, y se extrajo la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante hexanoacetato de etilo para obtener 6-(benciloxi)quinolin-2-carboxilato de bencilo (1,80 g).

Ejemplo de preparación 79

A una disolución de 6-(benciloxi)quinolin-2-carboxilato de bencilo (650 mg) en tetrahidrofurano (13,0 ml) se le añadió una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (2,64 ml) a -78°C, seguido por agitación a -78°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió sulfato de sodio decahidratado (680 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el material insoluble mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 6-(benciloxi)quinolin-2-carbaldehído (170 mg).

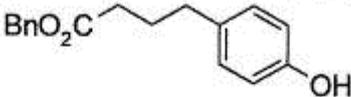
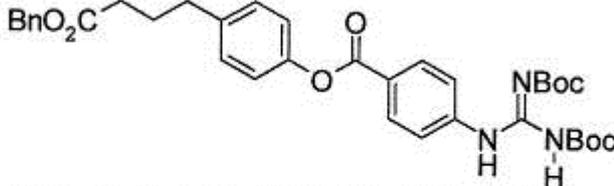
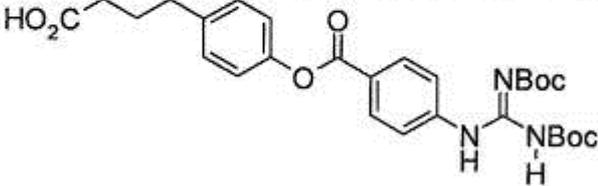
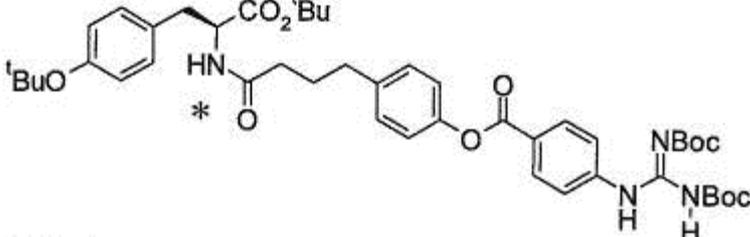
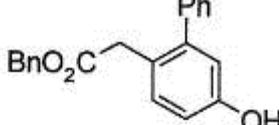
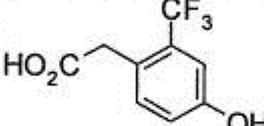
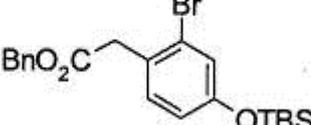
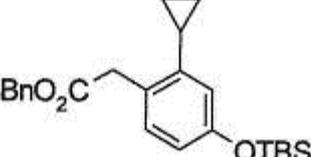
Ejemplo de preparación 80

A una disolución de 2-bromo-1,3,5-trimetilbenceno (1,22 g) en tetrahidrofurano (20,0 ml) se le añadió una disolución 1,59 M de n-butil-litio en n-hexano (3,86 ml) a -78°C, seguido por agitación a -78°C durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió a la misma una disolución de (4-bromo-2-tienil)acetato de terc-butilo (1,55 g) en tetrahidrofurano (15,0 ml), seguido por agitación a -78°C durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió a la misma una disolución 1,59 M de n-butil-litio en n-hexano (3,51 ml) a -78°C, seguido por agitación a -78°C durante 30 minutos. Además, se añadió a la misma N,N-dimetilformamida (0,451 ml), seguido por agitación a -78°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, y se extrajo la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (4-formil-2-tienil)acetato de terc-butilo (355 mg).

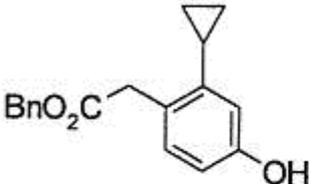
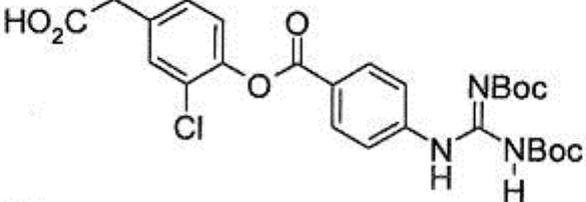
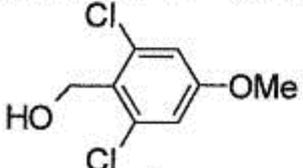
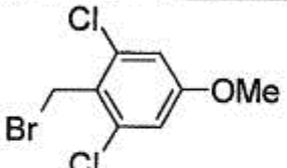
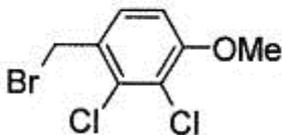
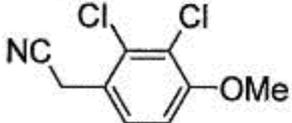
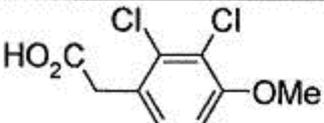
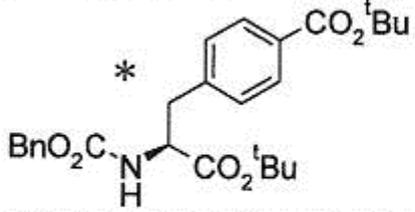
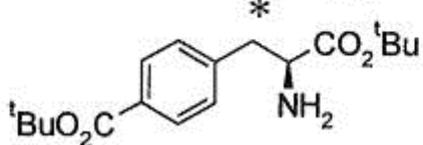
Ejemplo 1 (referencia)

5 Las fórmulas estructurales químicas de los compuestos de los ejemplos de preparación se muestran en las tabla 4 a 60; los métodos de preparación y los datos fisicoquímicos de los compuestos de los ejemplos de preparación se muestran en las tabla 61 a 66; las fórmulas estructurales químicas de los compuestos de los ejemplos se muestran en las tabla 67 a 89; y los métodos de preparación y los datos fisicoquímicos de los compuestos de los ejemplos se muestran en las tablas 90 a 95.

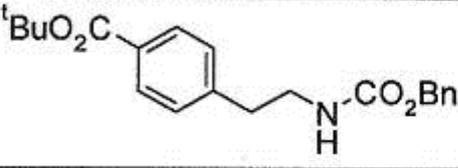
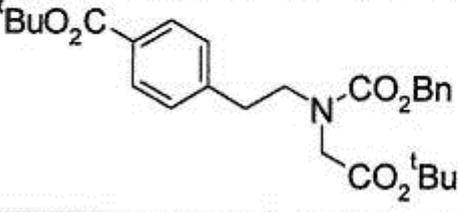
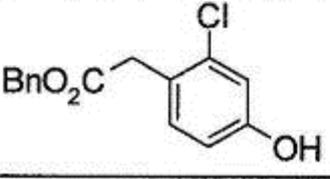
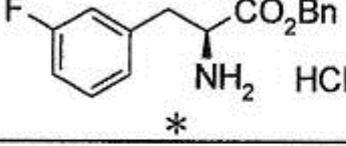
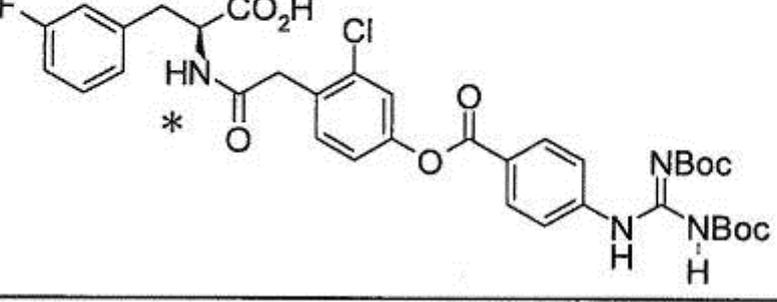
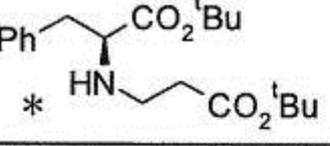
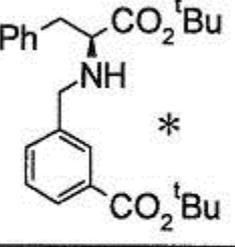
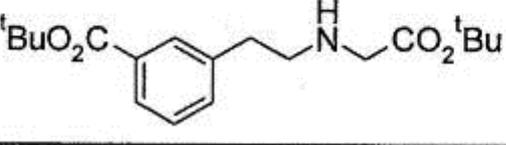
[Tabla 4]

Ej. P	Estr.
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

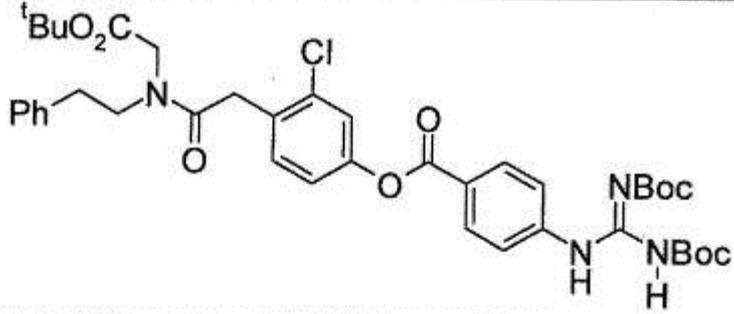
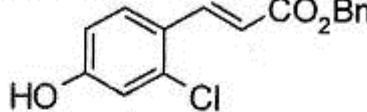
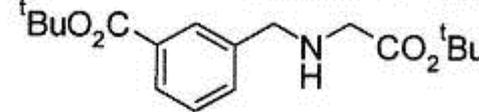
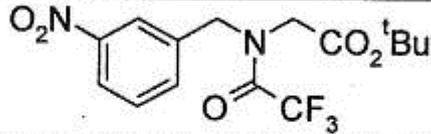
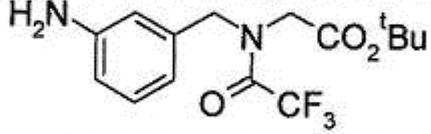
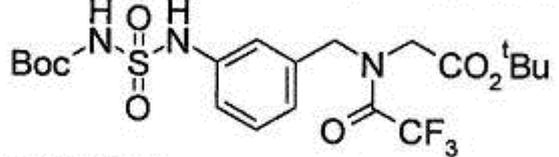
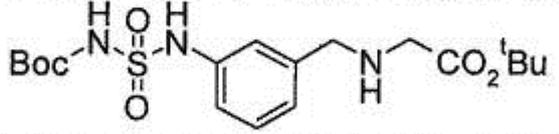
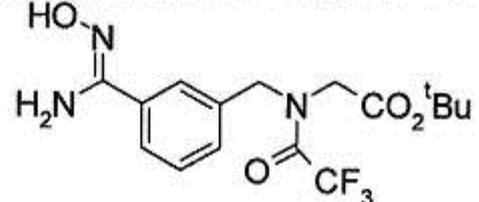
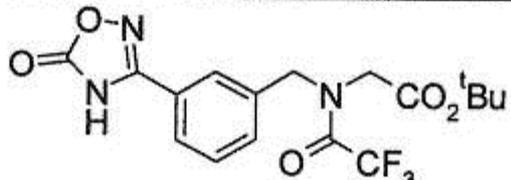
[Tabla 5]

Ej. P	Estr.
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

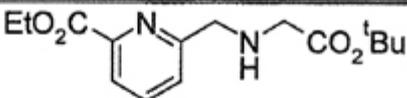
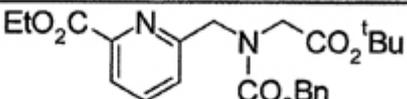
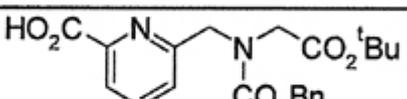
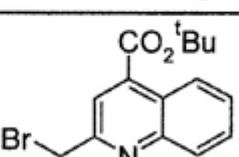
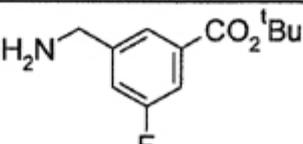
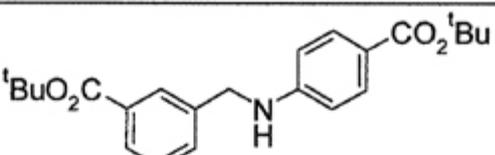
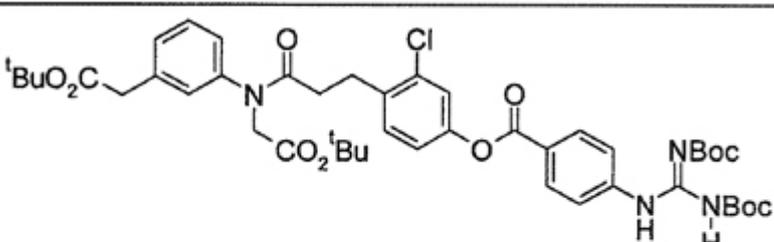
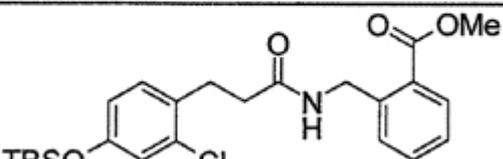
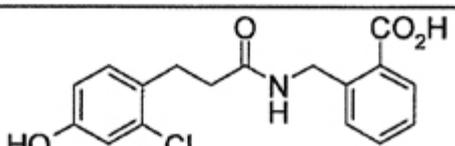
[Tabla 6]

Ej. P	Estr.
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

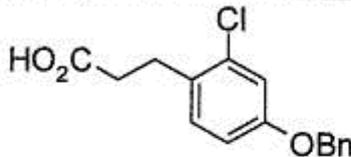
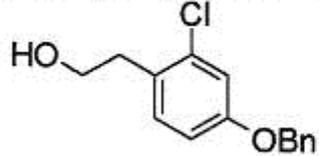
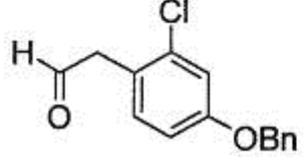
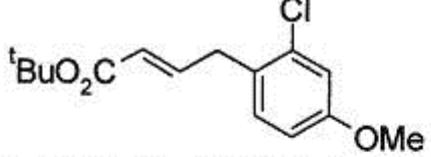
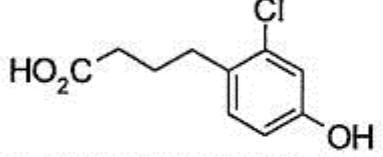
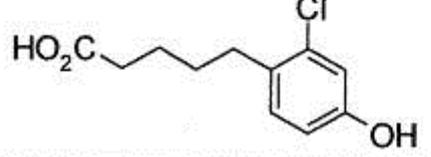
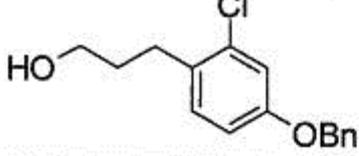
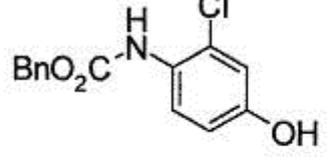
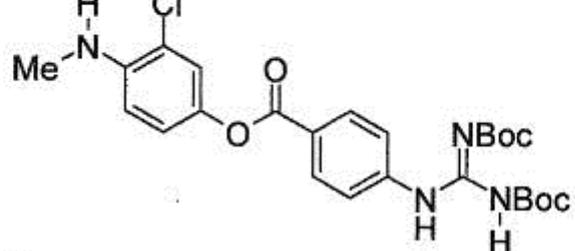
[Tabla 7]

Ej. P	Estr.
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

[Tabla 8]

Ej. P	Estr.
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

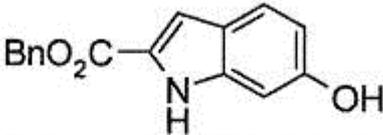
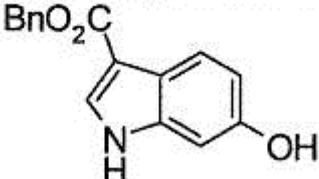
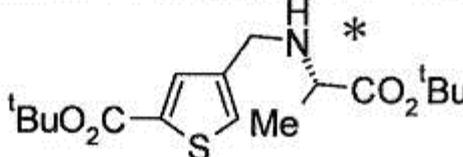
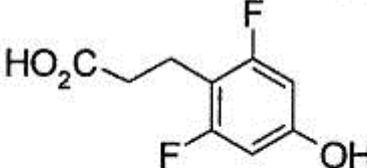
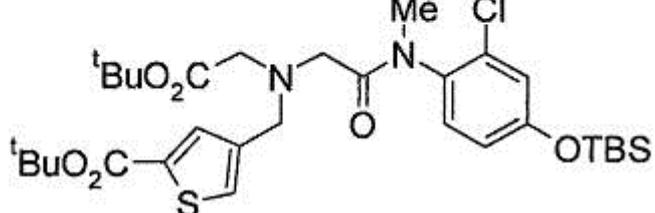
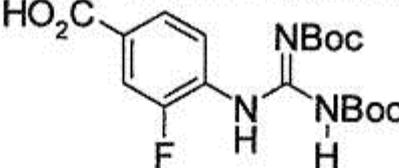
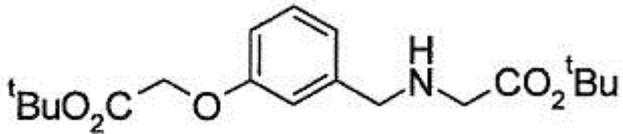
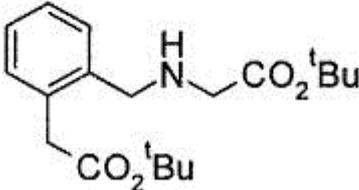
[Tabla 9]

Ej. P	Estr.
44	 <chem>Clc1cc(OCC(=O)O)ccc1OCc2ccccc2</chem>
45	 <chem>Clc1cc(OCCO)ccc1OCc2ccccc2</chem>
46	 <chem>Clc1cc(OCC=O)ccc1OCc2ccccc2</chem>
47	 <chem>Clc1cc(OC)ccc1C=COC(=O)C(C)(C)C</chem>
48	 <chem>Clc1cc(O)ccc1CCCC(=O)O</chem>
49	 <chem>Clc1cc(O)ccc1CCCCC(=O)O</chem>
50	 <chem>Clc1cc(OCCO)ccc1OCc2ccccc2</chem>
51	 <chem>Clc1cc(O)ccc1NC(=O)OCC</chem>
52	 <chem>CNc1ccc(OC(=O)c2ccc(NC(=O)N(C)C)cc2)cc1</chem>

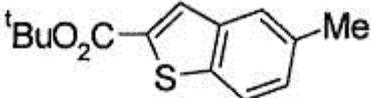
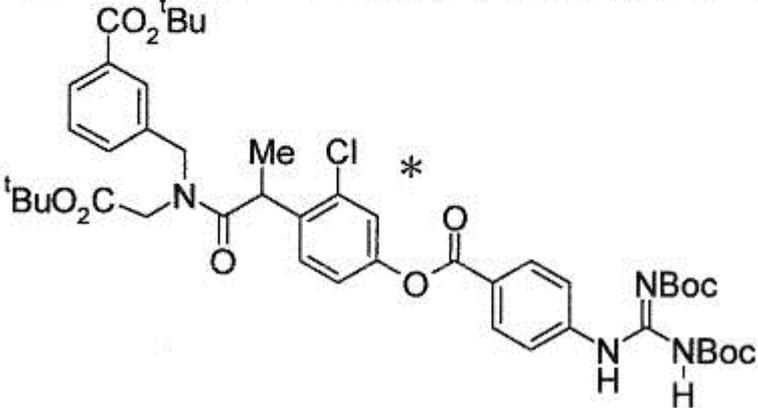
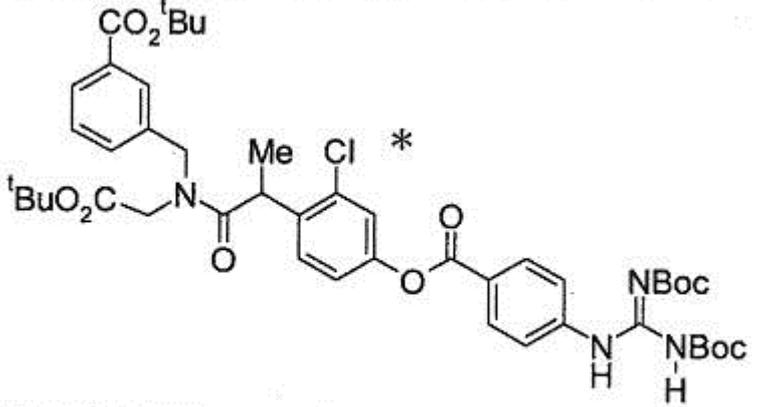
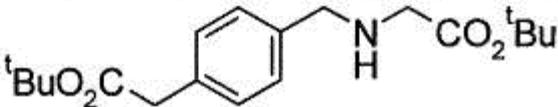
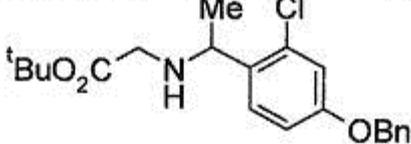
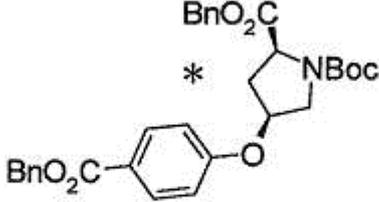
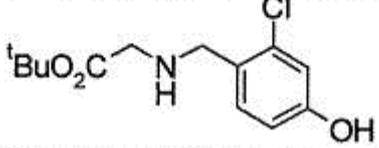
[Tabla 10]

Ej. P	Estr.
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

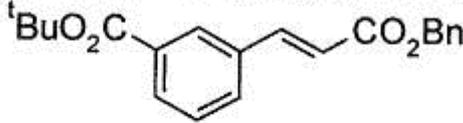
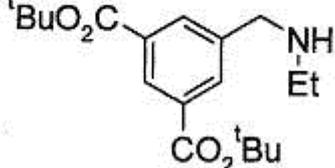
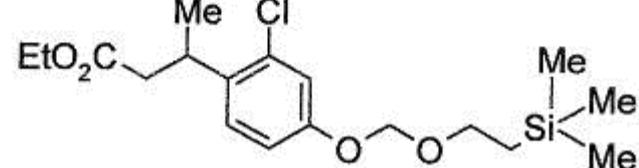
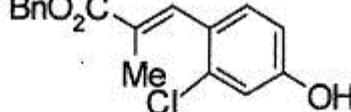
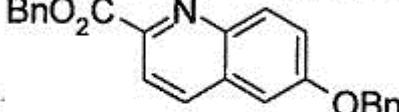
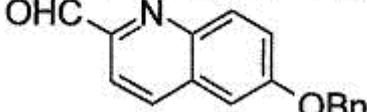
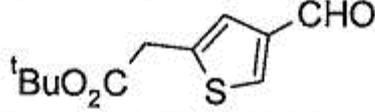
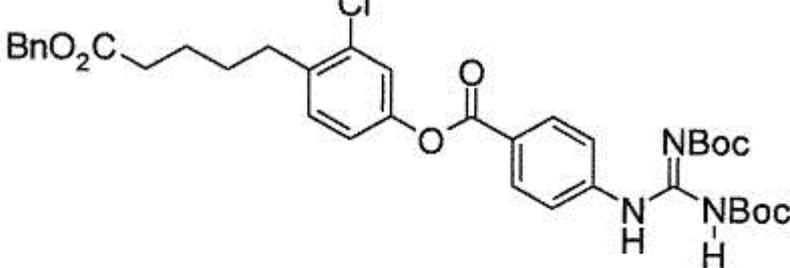
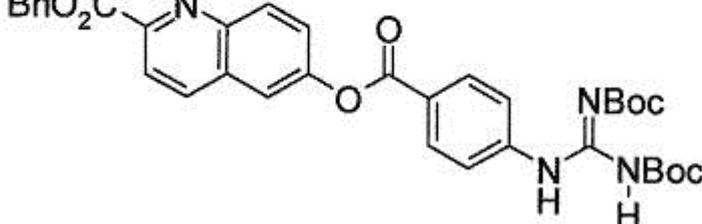
[Tabla 11]

Ej. P	Estr.
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	

[Tabla 12]

Ej. P	Estr.
68	
69-1	
69-2	
70	
71	
72	
73	

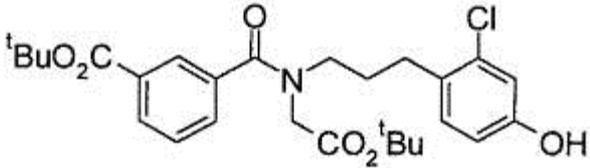
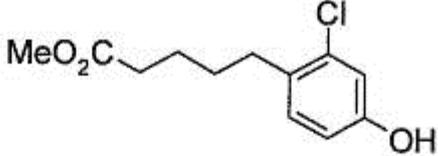
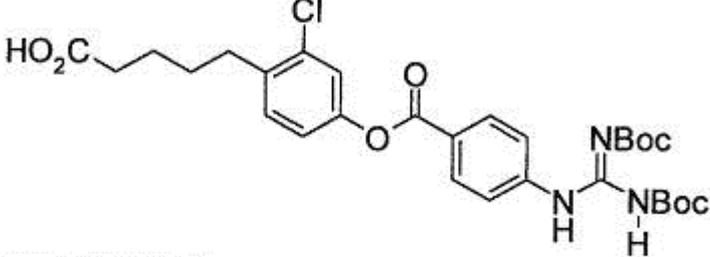
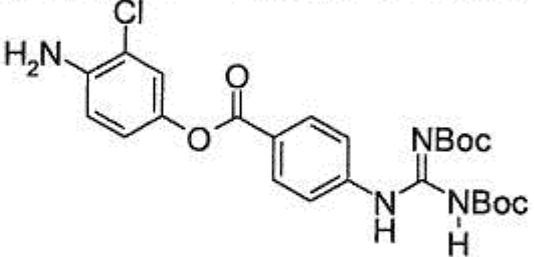
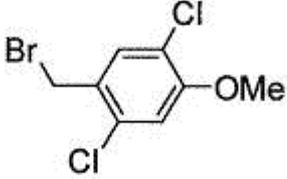
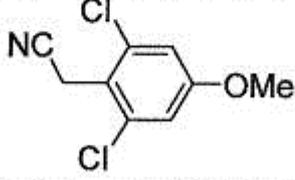
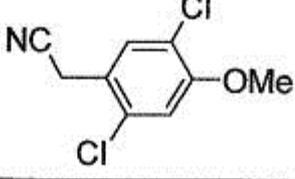
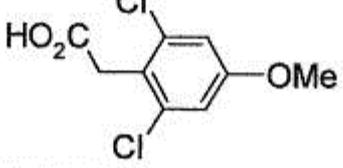
[Tabla 13]

Ej. P	Estr.
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

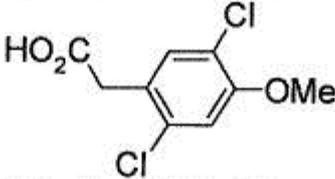
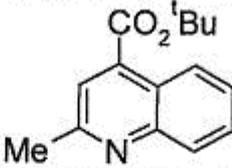
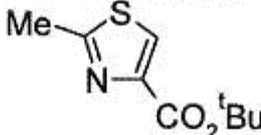
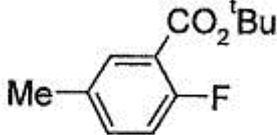
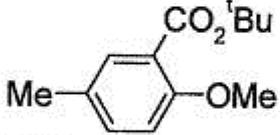
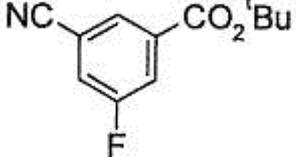
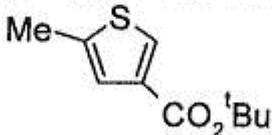
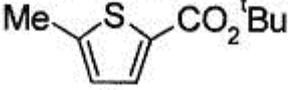
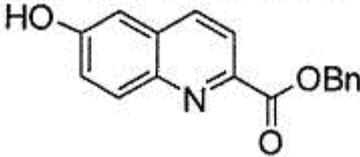
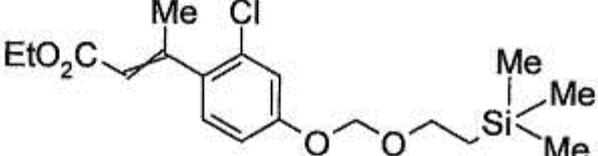
[Tabla 14]

Ej. P	Estr.
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

[Tabla 15]

Ej. P	Estr.
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	

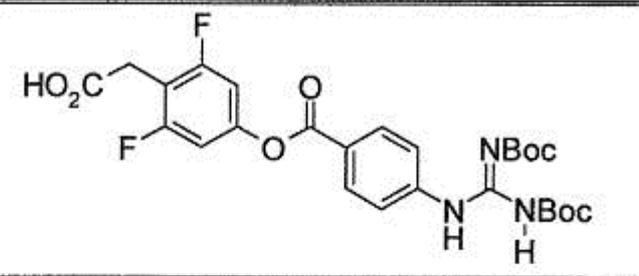
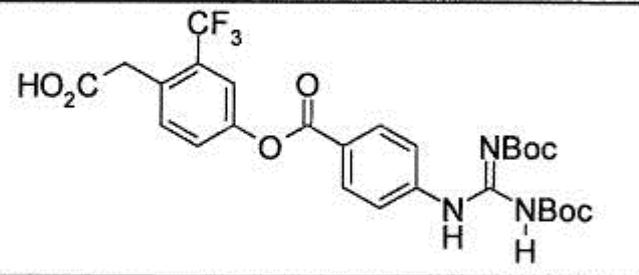
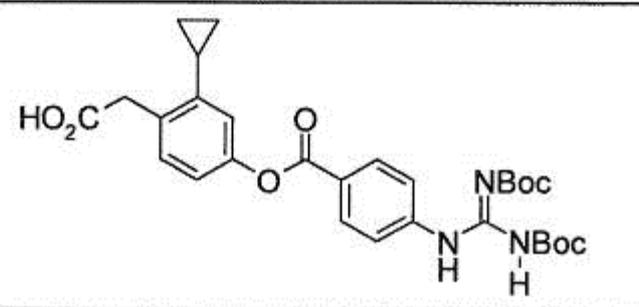
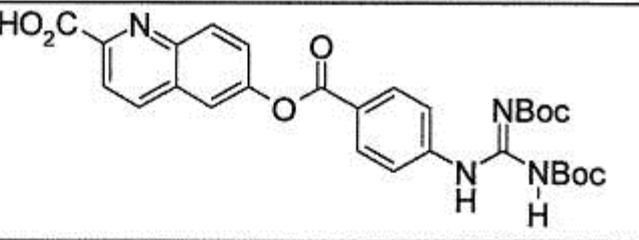
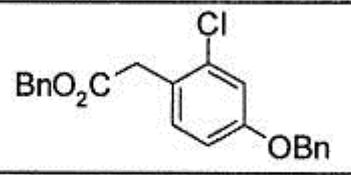
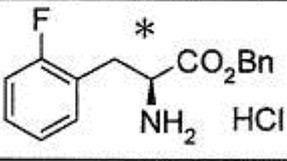
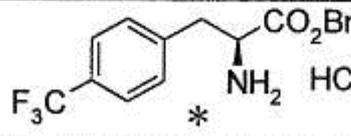
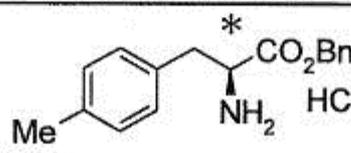
[Tabla 16]

Ej. P	Estr.
98	 <chem>COc1cc(Cl)cc(Cl)c1CC(=O)O</chem>
99	 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)N(C)C=C2C(=O)OC(C)(C)C</chem>
100	 <chem>CC1=NC(=S)C(C(=O)OC(C)(C)C)=N1</chem>
101	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C)C(F)=CC1=CC=C(C=C1)C(=O)OC(C)(C)C</chem>
102	 <chem>COc1cc(C)cc(C(=O)OC(C)(C)C)c1</chem>
103	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(F)=CC1=CC=C(C=C1)C(=O)OC(C)(C)C</chem>
104	 <chem>CC1=CC=C(S1)C(C(=O)OC(C)(C)C)=C1</chem>
105	 <chem>CC1=CC=C(S1)C(C(=O)OC(C)(C)C)=C1</chem>
106	 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)N(C(=O)OC(C)(C)C)C=C2O</chem>
107	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C)C(Cl)=CC1=CC=C(C=C1)C(=O)OCC</chem>

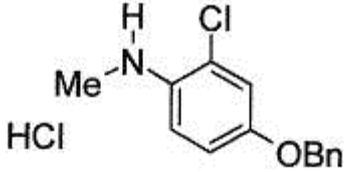
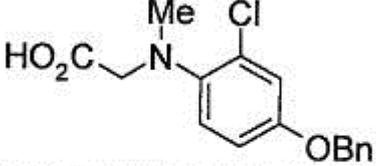
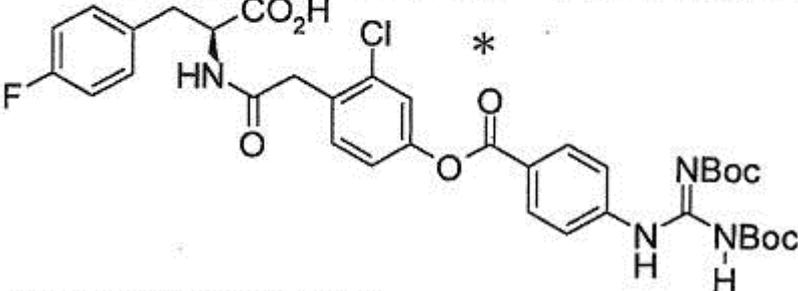
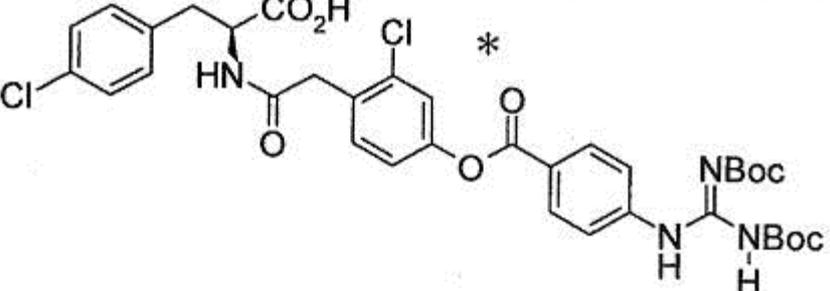
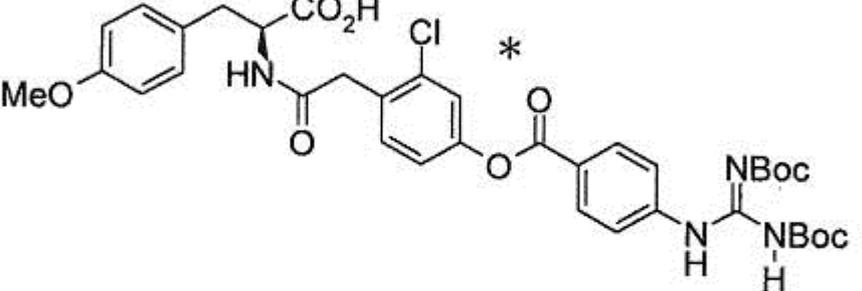
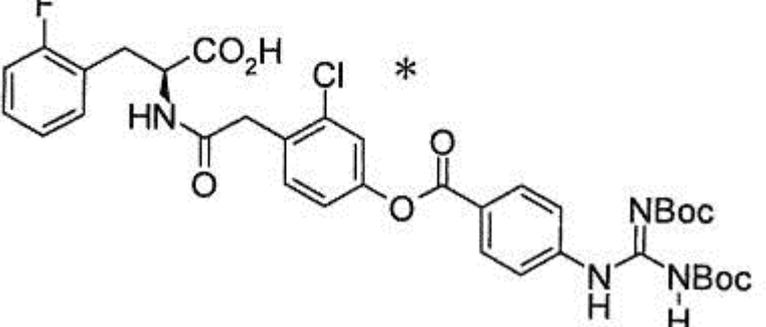
[Tabla 17]

Ej. P	Estr.
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	

[Tabla 18]

Ej. P	Estr.
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

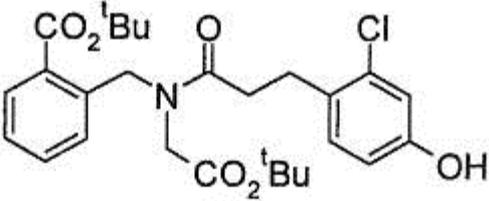
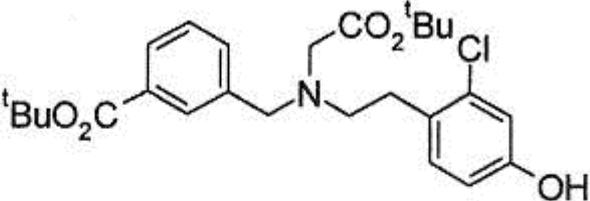
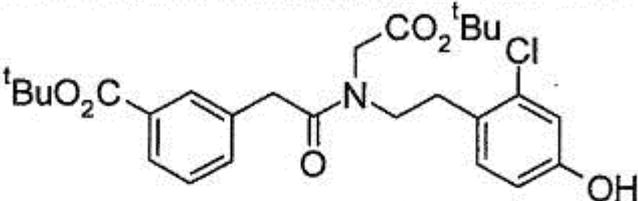
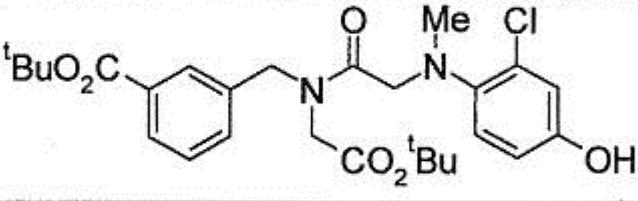
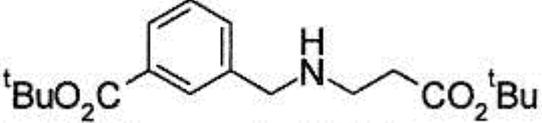
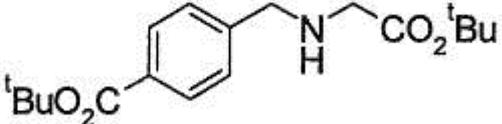
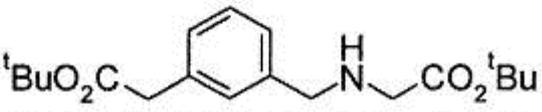
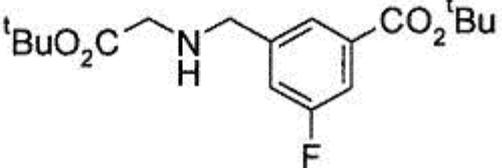
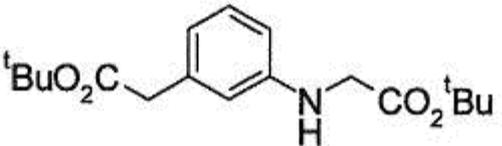
[Tabla 19]

Ej. P	Estr.
125	
126	
127	
128	
129	
130	

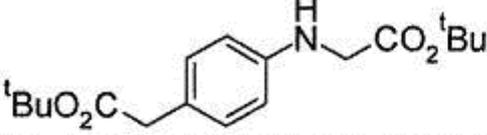
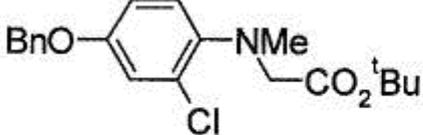
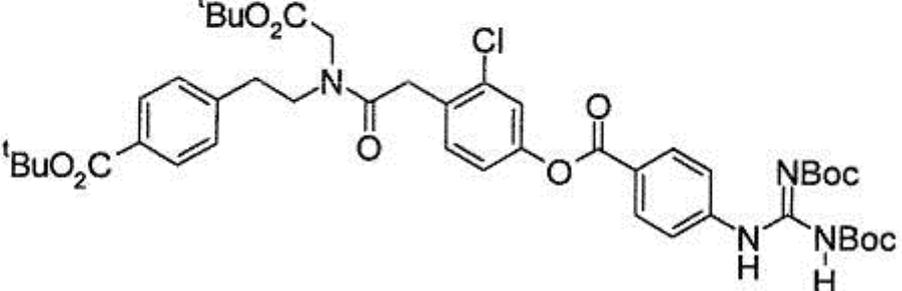
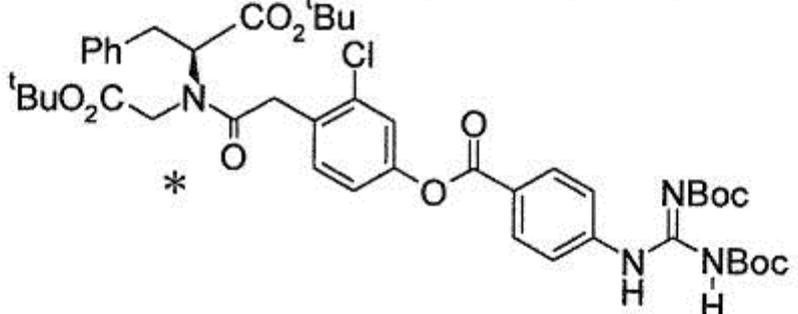
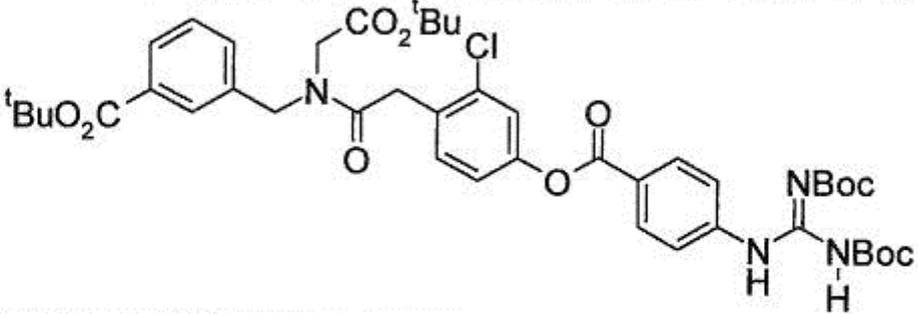
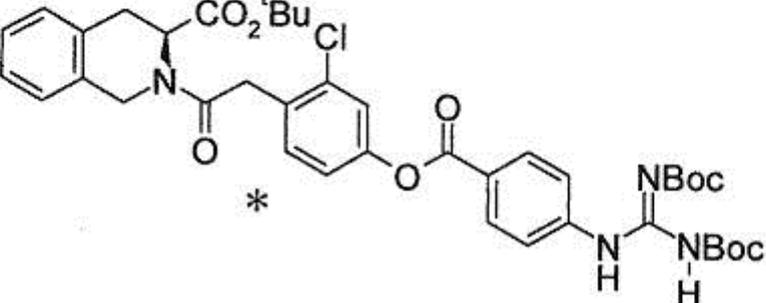
[Tabla 20]

Ej. P	Estr.
131	
132	
133	
134	
135	
136	

[Tabla 21]

Ej. P	Estr.
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	

[Tabla 22]

Ej. P	Estr.
146	
147	
148	
149	
150	
151	

[Tabla 23]

Ej. P	Estr.
152	
153	
154	
155	
156	

[Tabla 24]

Ej. P	Estr.
157	
158	
159	
160	
161	
162	

[Tabla 25]

Ej. P	Estr.
163	
164	
165	
166	
167	
168	

[Tabla 26]

Ej. P	Estr.
169	
170	
171	
172	
173	
174	

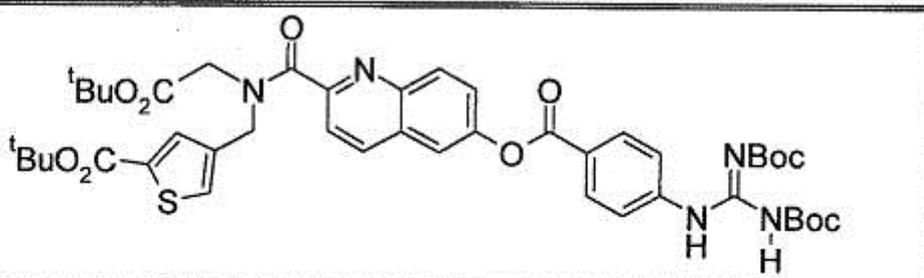
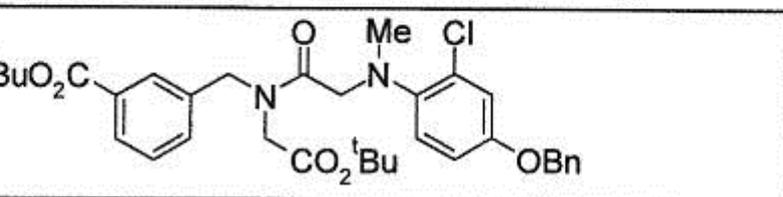
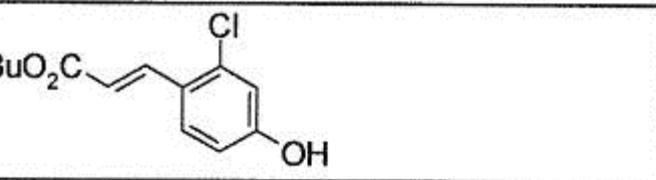
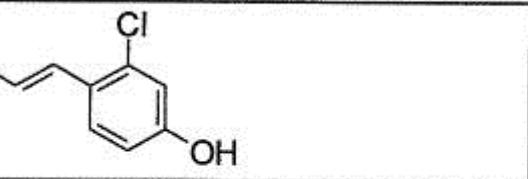
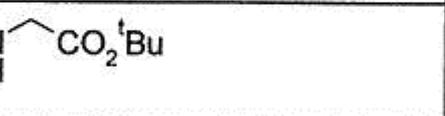
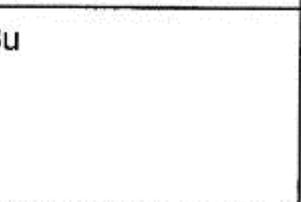
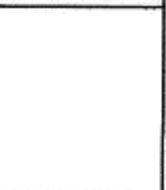
[Tabla 27]

Ej. P	Estr.
175	
176	
177	
178	
179	
180	

[Tabla 28]

Ej. P	Estr.
181	
182	
183	
184	
185	
186	

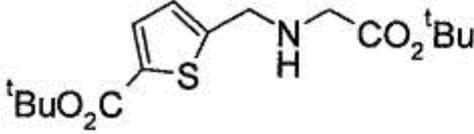
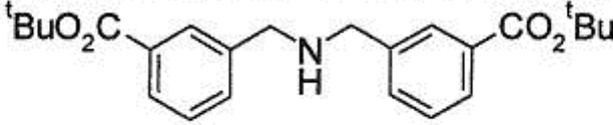
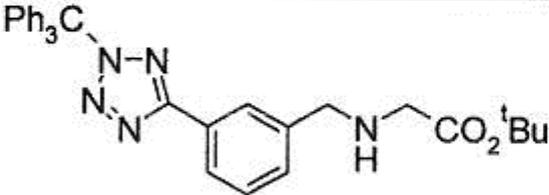
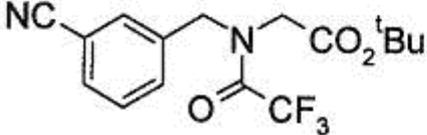
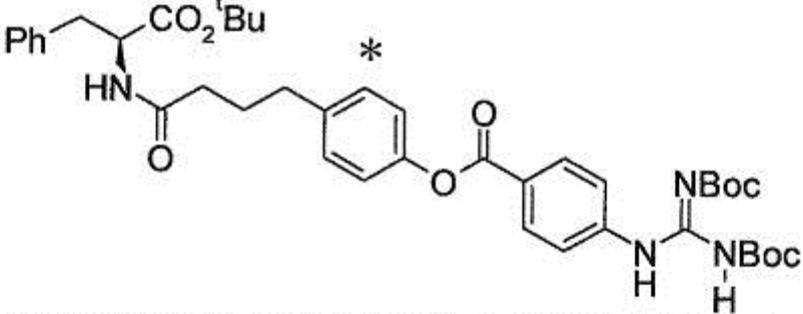
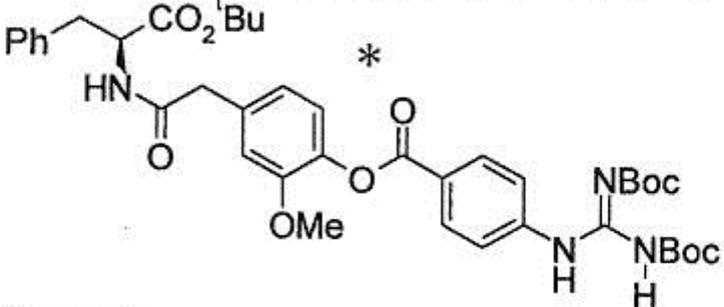
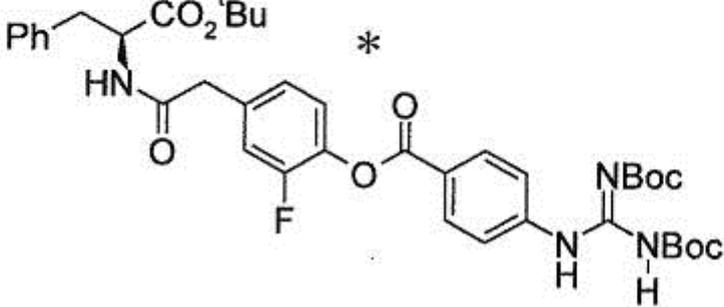
[Tabla 29]

Ej. P	Estr.
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	
195	

[Tabla 30]

Ej. P	Estr.
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	
203	
204	
205	

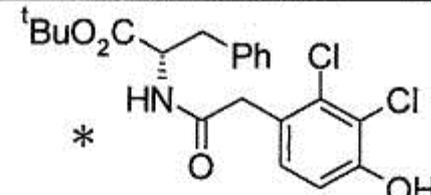
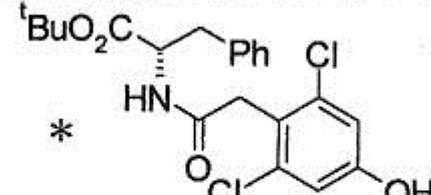
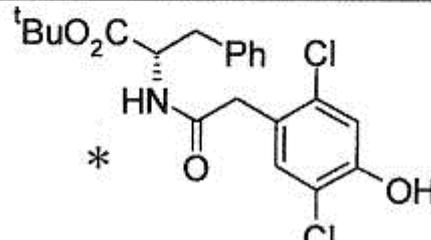
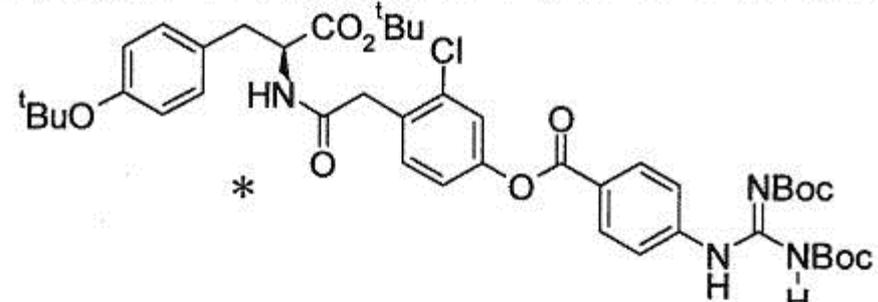
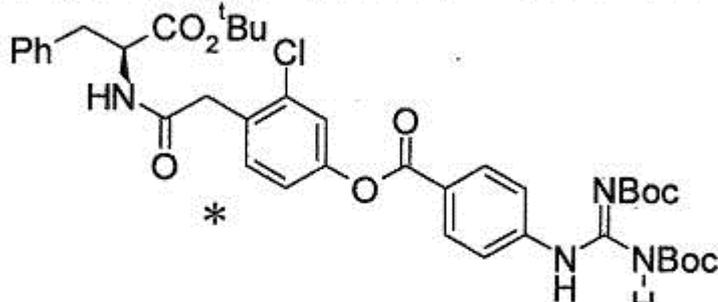
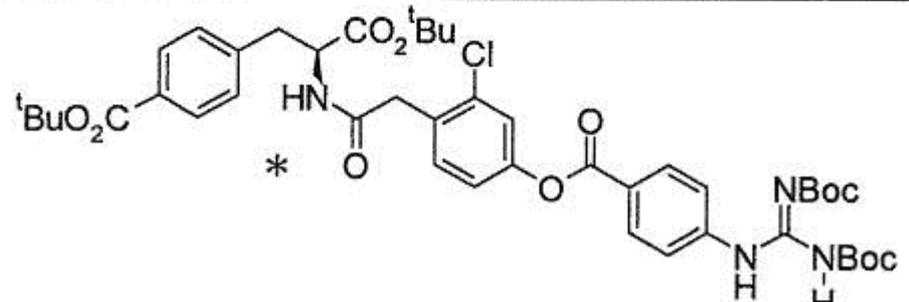
[Tabla 31]

Ej. P	Estr.
206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	

[Tabla 32]

Ej. P	Estr.
213	
214	
215	
216	
217	

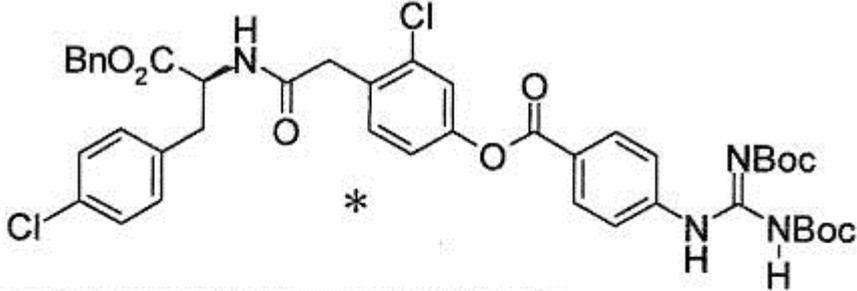
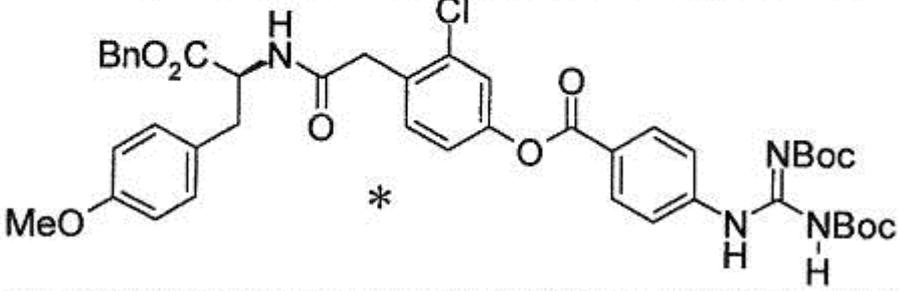
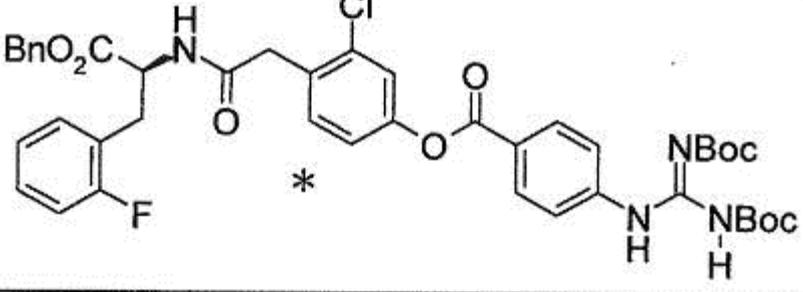
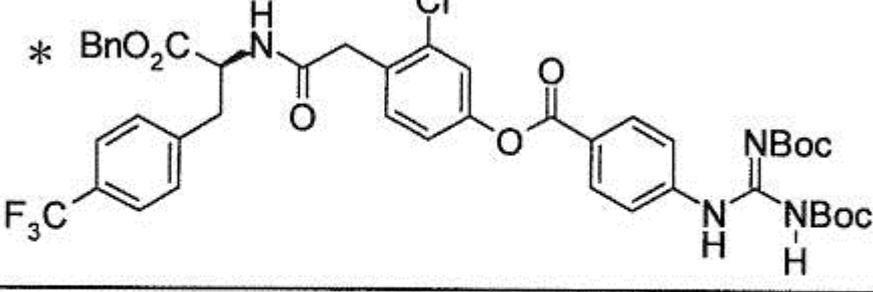
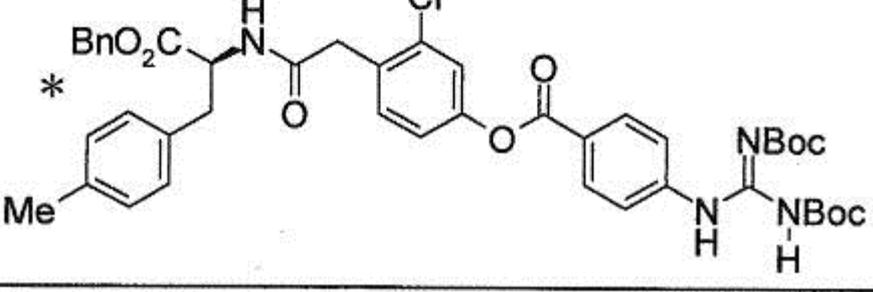
[Tabla 33]

Ej. P	Estr.
218	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)C[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCc2cc(Cl)c(Cl)cc2O</chem>
219	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)C[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCc2cc(O)c(Cl)cc2O</chem>
220	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)C[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCc2cc(Cl)c(O)cc2Cl</chem>
221	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)C[C@H](Cc1ccc(C(C)(C)C)cc1)NC(=O)CCc2cc(Cl)c(OC(=O)c3ccc(NC(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)C)cc3)cc2</chem>
222	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)C[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCc2cc(Cl)c(OC(=O)c3ccc(NC(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)C)cc3)cc2</chem>
223	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)C[C@H](Cc1ccc(C(C)(C)C)cc1)NC(=O)CCc2cc(Cl)c(OC(=O)c3ccc(NC(=O)N(C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)C)cc3)cc2</chem>

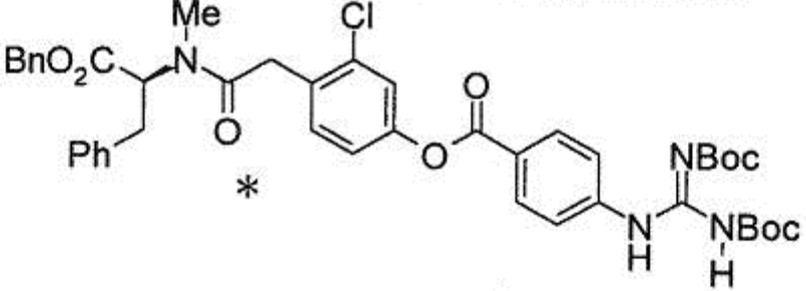
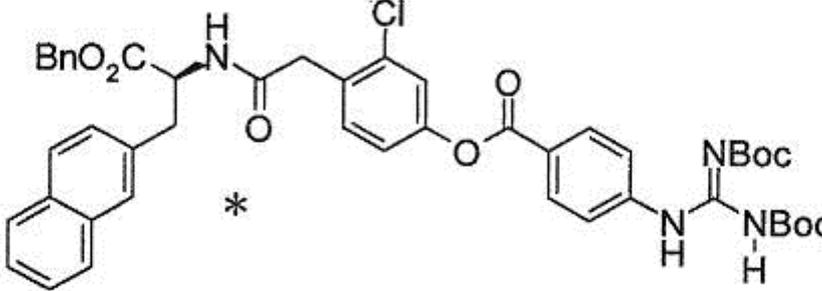
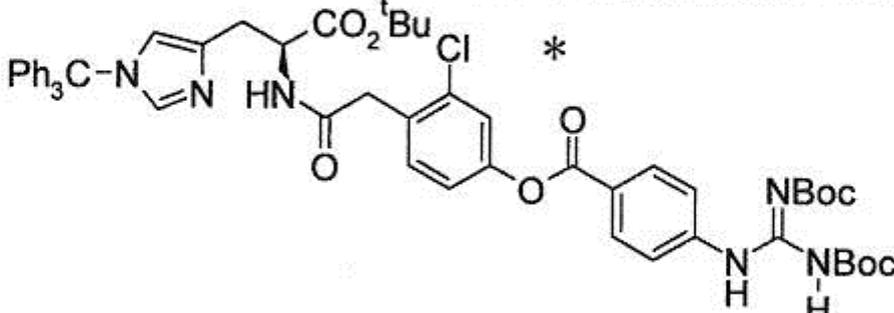
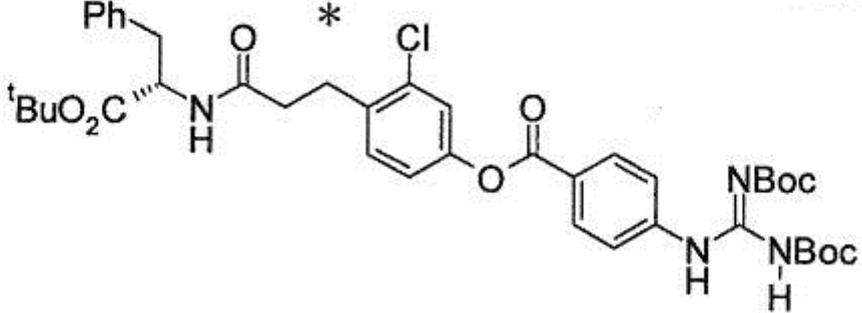
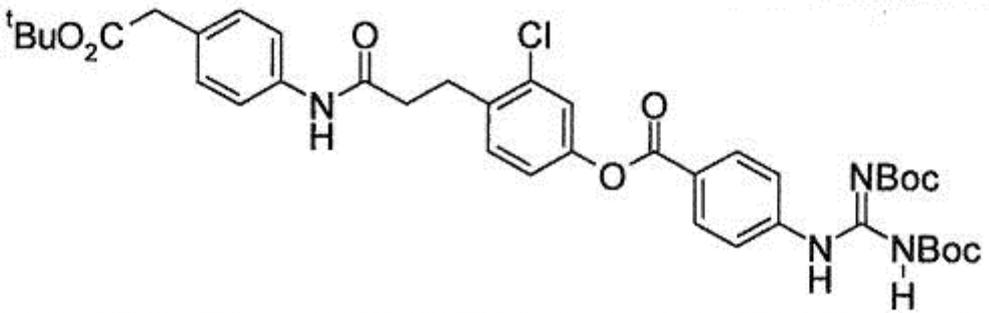
[Tabla 34]

Ej. P	Estr.
224	
225	
226	
227	
228	

[Tabla 35]

Ej. P	Estr.
229	
230	
231	
232	
233	

[Tabla 36]

Ej. P	Estr.
234	
235	
236	
237	
238	

[Tabla 37]

Ej. P	Estr.
239	
240	
241	
242	
243	

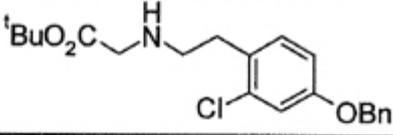
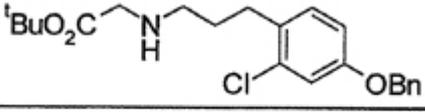
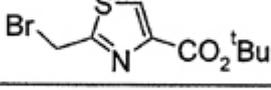
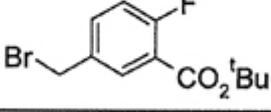
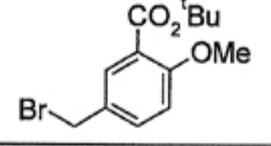
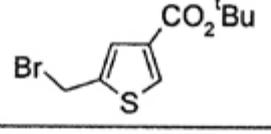
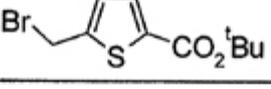
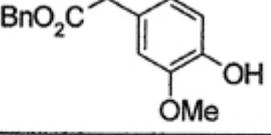
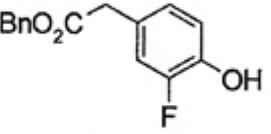
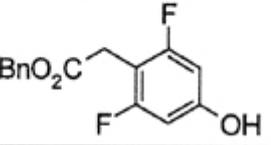
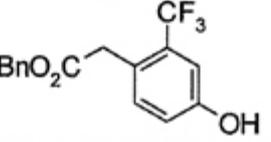
[Tabla 38]

Ej. P	Estr.
244	
245	
246	
247	
248	
249	

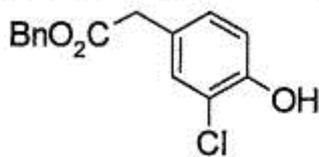
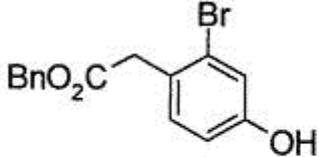
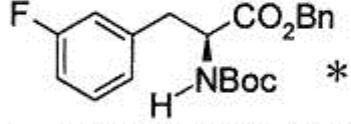
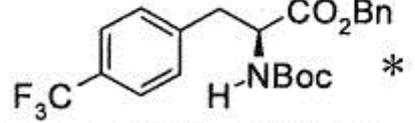
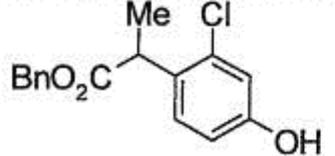
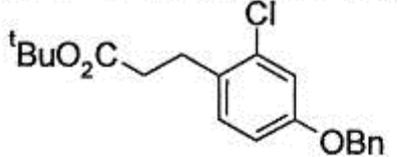
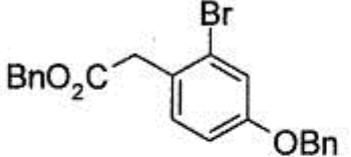
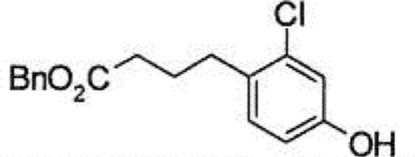
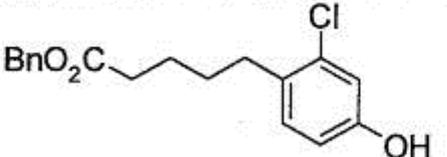
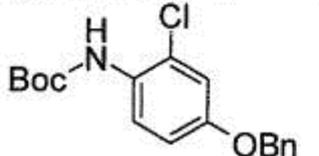
[Tabla 39]

Ej. P	Estr.
250	
251	
252	
253	
254	
255	

[Tabla 40]

Ej. P	Estr.
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	
265	
266	

[Tabla 41]

Ej. P	Estr.
267	 <chem>Oc1ccc(Cl)cc1CNC(=O)OCC1=CC=CC=C1</chem>
268	 <chem>Oc1ccc(Br)cc1CNC(=O)OCC1=CC=CC=C1</chem>
269	 <chem>CC(=O)N(C1=CC=C(C=C1)F)C(=O)OCC1=CC=CC=C1</chem>
270	 <chem>CC(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F)C(=O)OCC1=CC=CC=C1</chem>
271	 <chem>Cc1c(O)ccc(Cl)c1CNC(=O)OCC1=CC=CC=C1</chem>
272	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1OCC1=CC=CC=C1</chem>
273	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)Nc1ccc(Br)cc1OCC1=CC=CC=C1</chem>
274	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1OCC1=CC=CC=C1</chem>
275	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1OCC1=CC=CC=C1</chem>
276	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1OCC1=CC=CC=C1</chem>

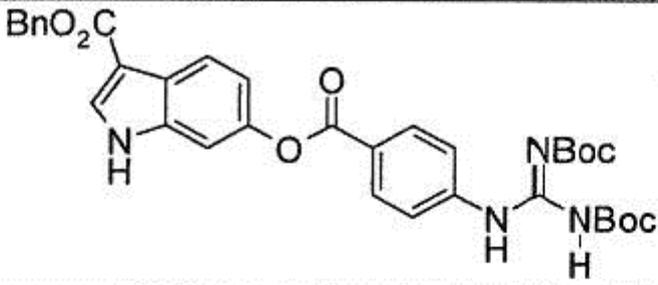
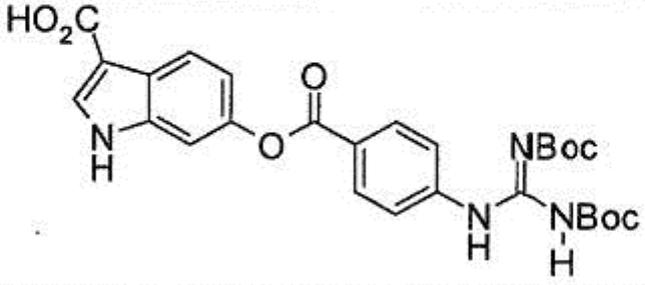
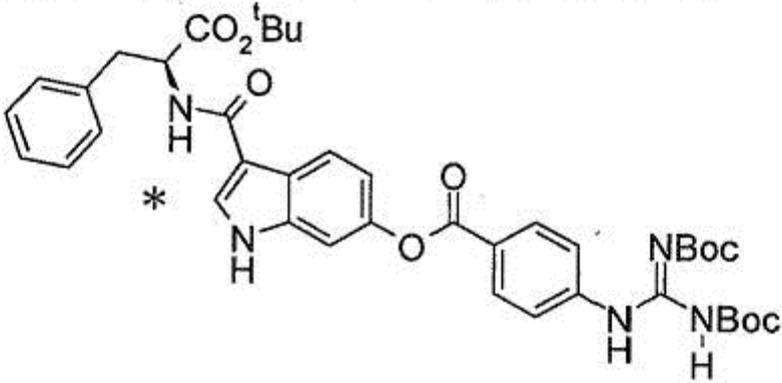
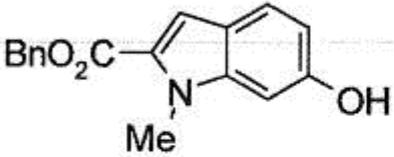
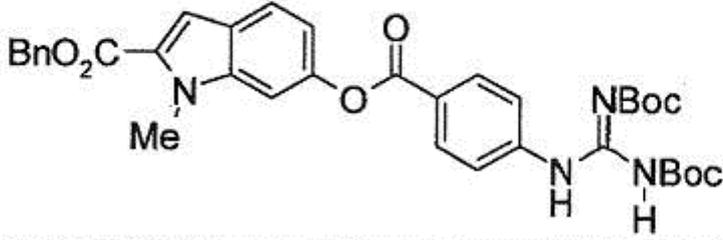
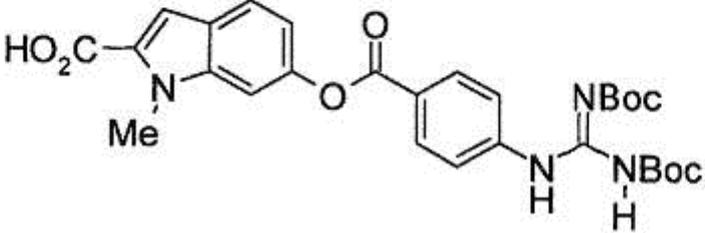
[Tabla 42]

Ej. P	Estr.
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	

[Tabla 44]

Ej. P	Estr.
291	
292	
293	
294	
295	
296	

[Tabla 45]

Ej. P	Estr.
297	
298	
299	
300	
301	
302	

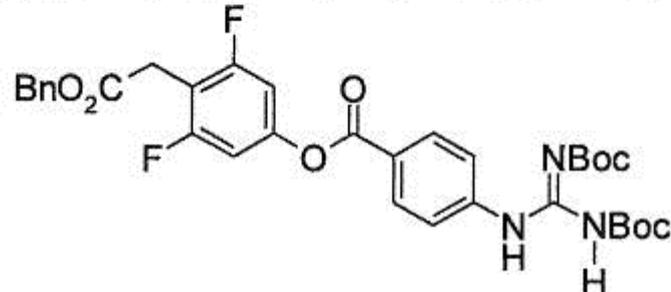
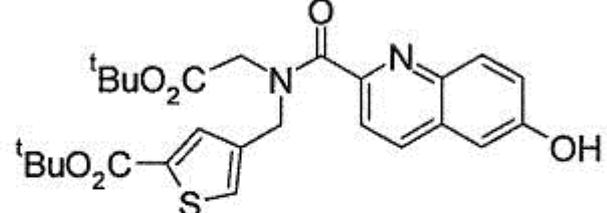
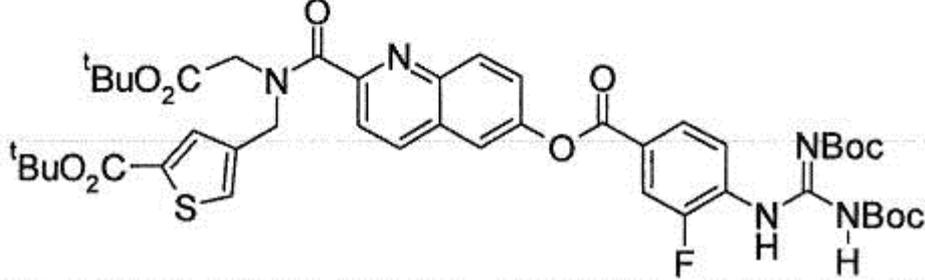
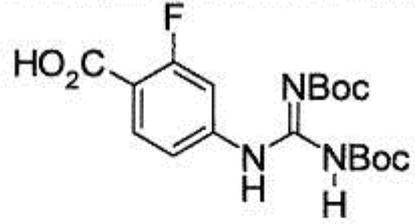
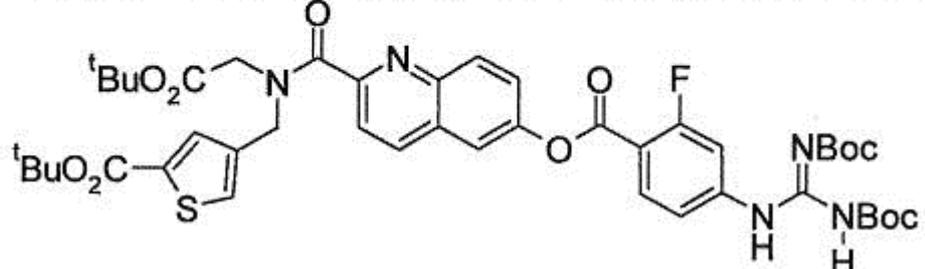
[Tabla 46]

Ej. P	Estr.
303	
304	
305	
306	
307	
308	

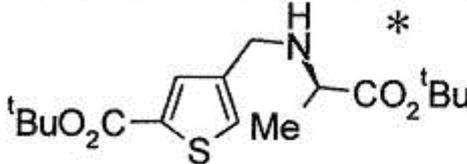
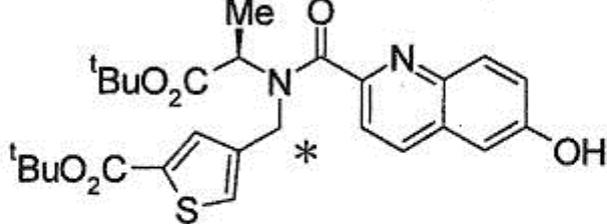
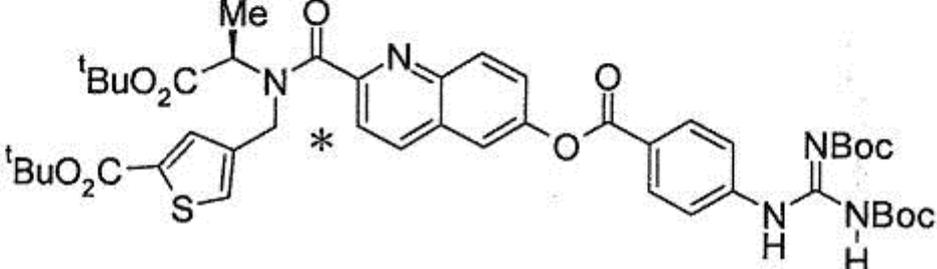
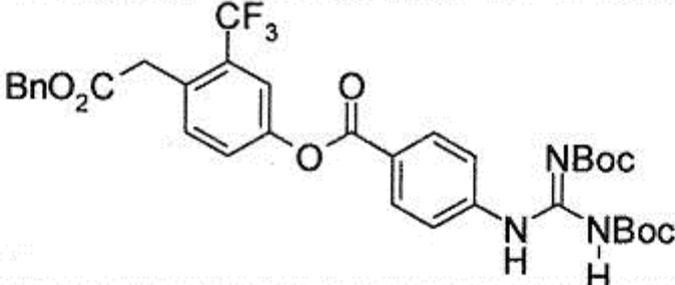
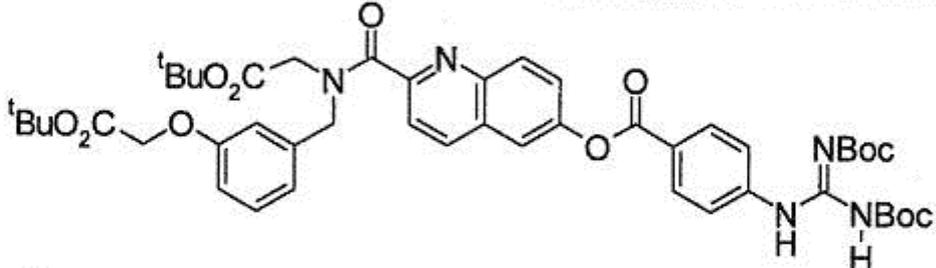
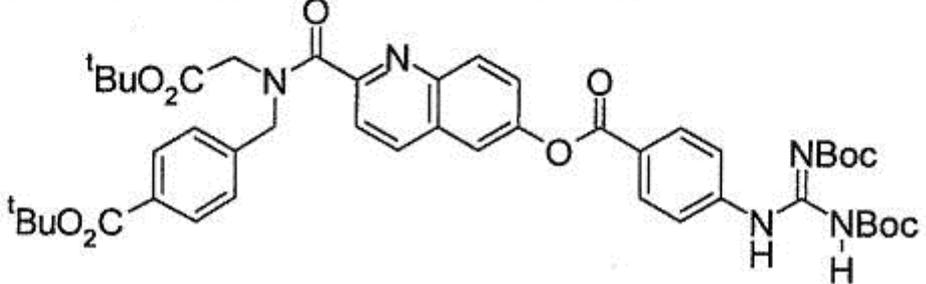
[Tabla 47]

Ej. P	Estr.
309	
310	
311	
312	
313	
314	

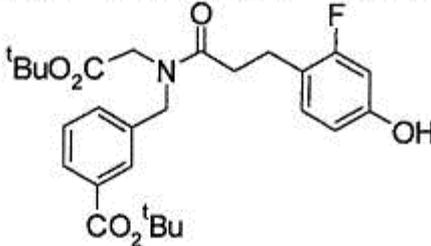
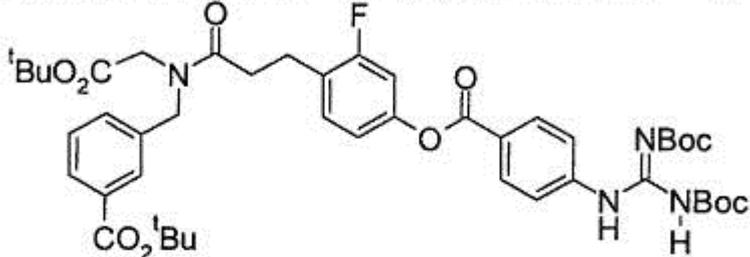
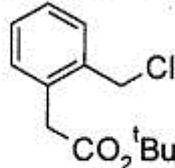
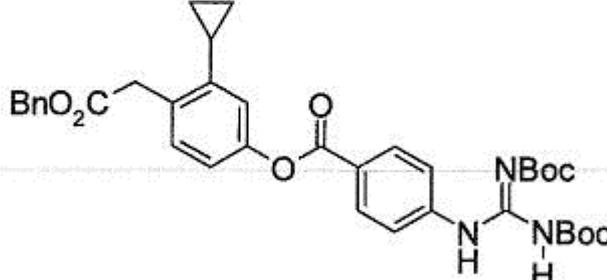
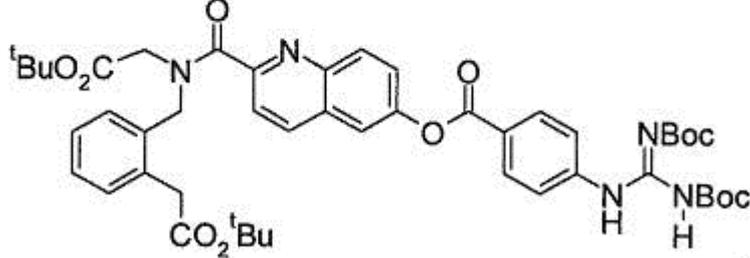
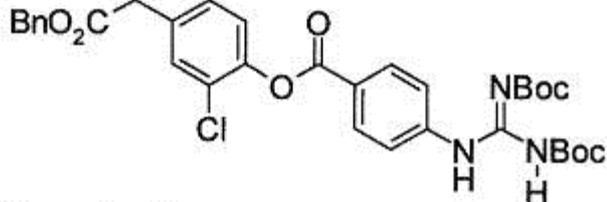
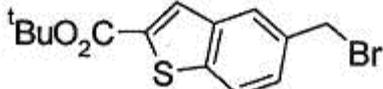
[Tabla 48]

Ej. P	Estr.
315	
316	
317	
318	
319	
320	

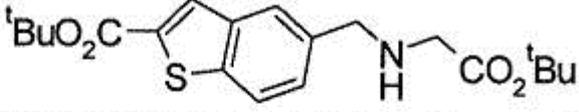
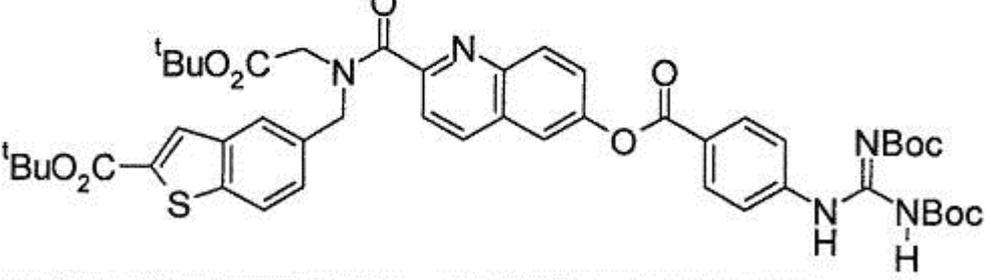
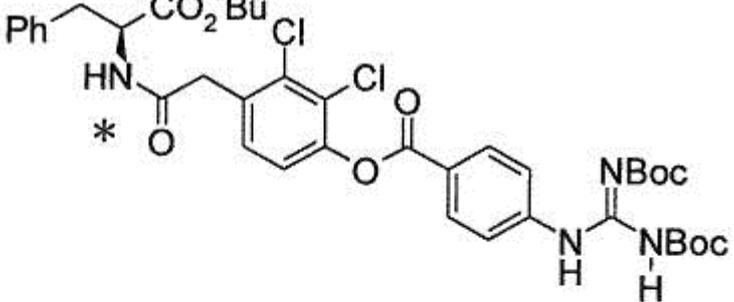
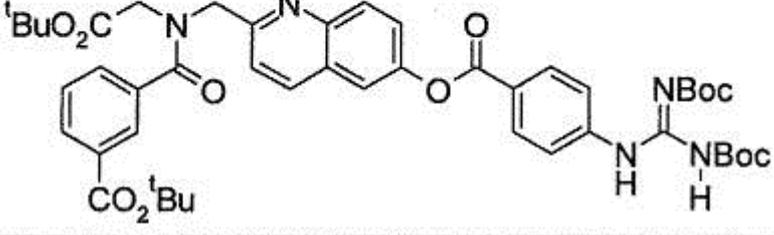
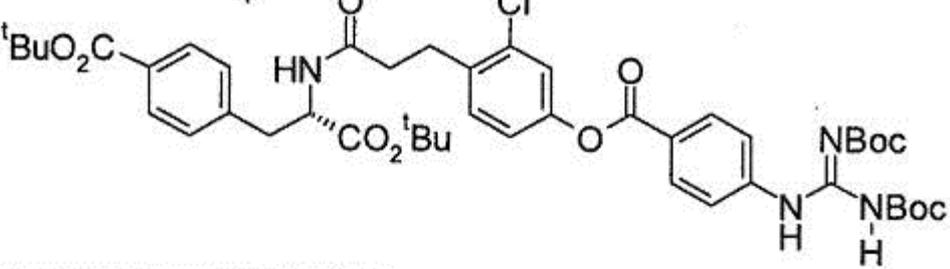
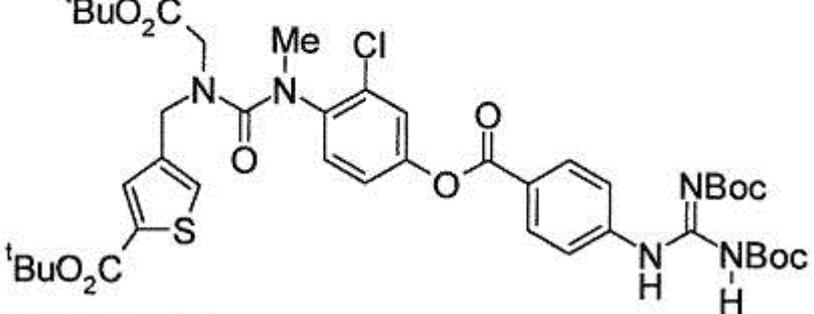
[Tabla 49]

Ej. P	Estr.
321	
322	
323	
324	
325	
326	

[Tabla 50]

Ej. P	Estr.
327	
328	
329	
330	
331	
332	
333	

[Tabla 51]

Ej. P	Estr.
334	
335	
336	
337	
338	
339	

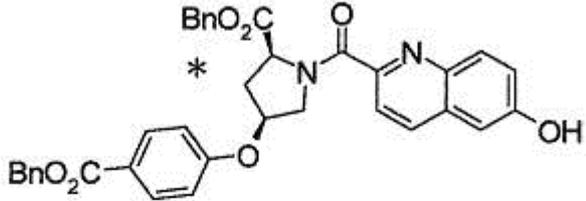
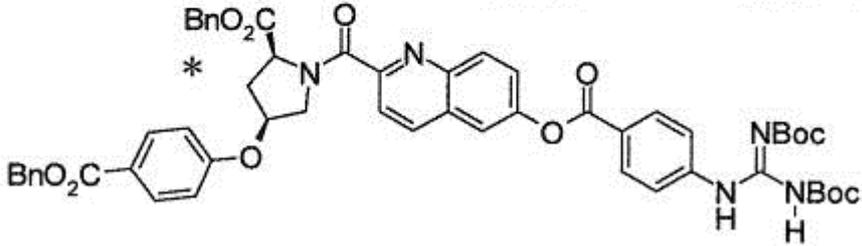
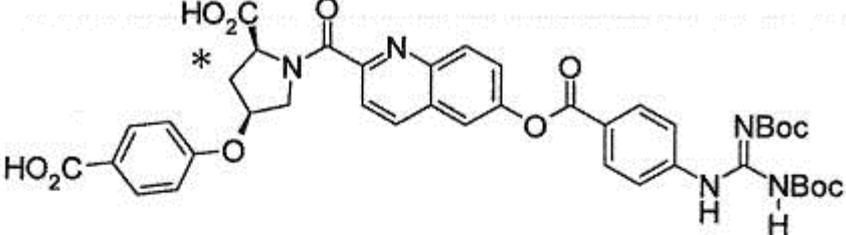
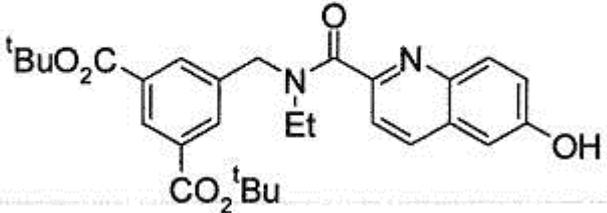
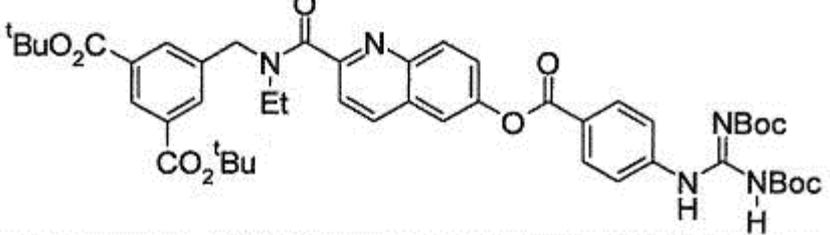
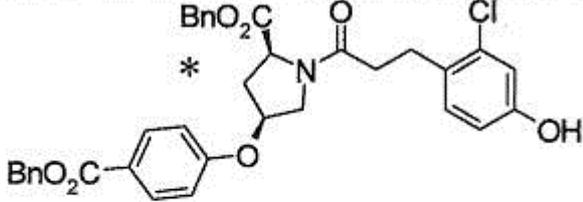
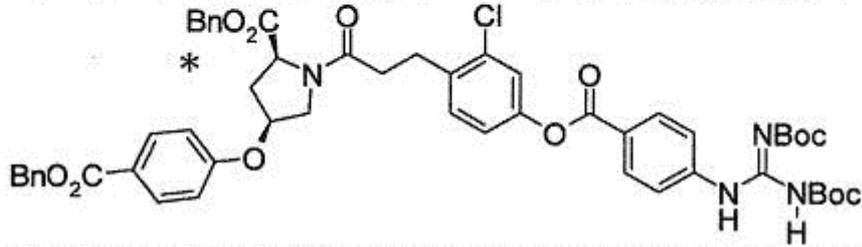
[Tabla 52]

Ej. P	Estr.
340	
341	
342	
343	
344	
345	

[Tabla 53]

Ej. P	Estr.
346	
347	
348	
349	
350	
351	
352	

[Tabla 54]

Ej. P	Estr.
353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	

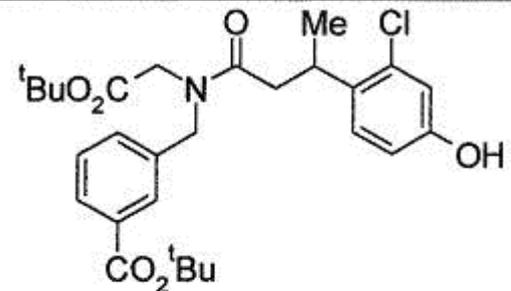
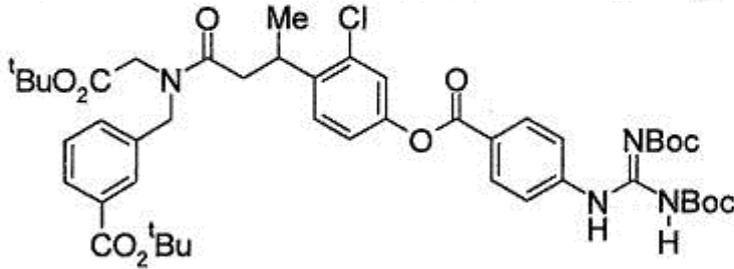
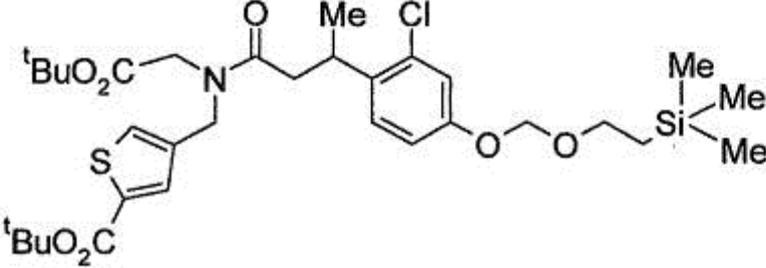
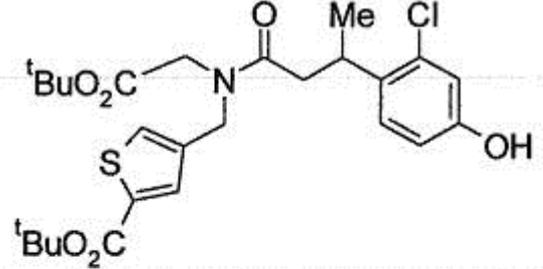
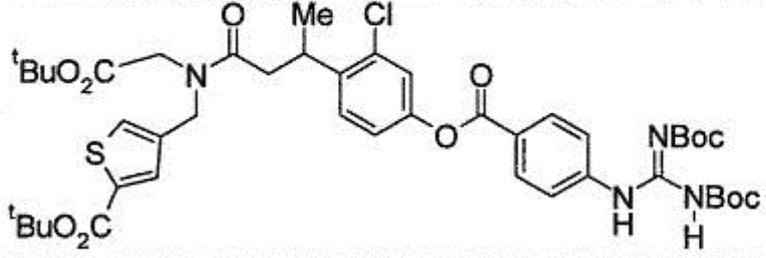
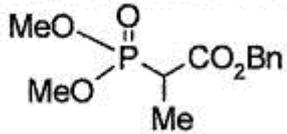
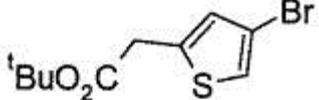
[Tabla 55]

Ej. P	Estr.
360	
361	
362	
363	
364	
365	
366	
367	

[Tabla 56]

Ej. P	Estr.
368	
369	
370	
371	
372	
373	
374	

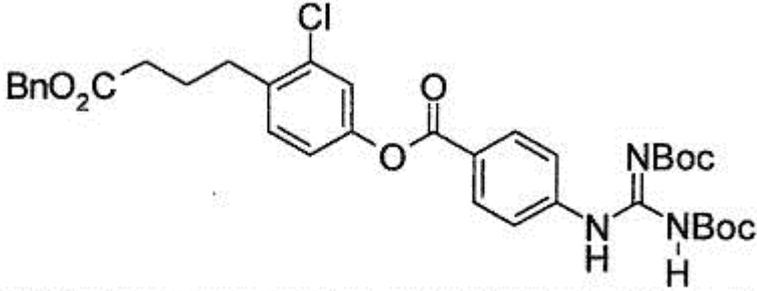
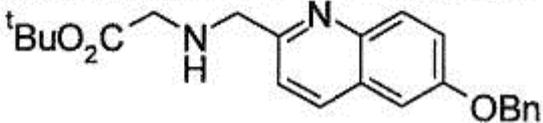
[Tabla 58]

Ej. P	Estr.
382	
383	
384	
385	
386	
387	
388	

[Tabla 59]

Ej. P	Estr.
389	
390	
391	
392	
393	
394	

[Tabla 60]

Ej. P	Estr.
395	
396	

[Tabla 61]

Ej. P	Sin. P	Datos
1	1	ESI+:271
2	2	ESI+:632
3	3	ESI+:542
4	4	RMN1:1.24(9H,s),1.31(9H,s),1.43(9H,s),1.52(9H,s),1.69-1.81(2H,m),2.12(2H,t,J=7.6Hz),2.46-2.56(2H,m),2.76-2.94(2H,m),4.31-4.40(1H,m),6.83-6.89(2H,m),7.05-7.25(7H,m),7.81(2H,d,J=8.4Hz),8.09(2H,d,J=8.4Hz),8.20(1H,d,J=7.6Hz),10.24(1H,s),11.22(1H,s)
5	5	ESI+:319
6	6	ESI-:219
7	7	EI:434,436
8	8	ESI+:397
9	9	ESI+:283
10	10	ESI+:548
11	11	EI:206
12	12	EI:268
13	13	EI:268
14	14	EI:215
15	15	ESI-:233
16	16	ESI+:456
17	17	ESI+:322
18	18	ESI+:378[M+Na]+
19	19	ESI+:492[M+Na]+
20	20	ESI+:277
21	21	ESI+:274
22	22	ESI+:713
23	23	ESI+:350
24	24	ESI+:412
25	25	ESI+:336
26	26	ESI+:765
27	27	ESI+:289
28	28	ESI+:322
29	29	ESI+:385[M+Na]+
30	30	ESI+:333

31	31	ESI-:510
Ej. P	Sin. P	Datos
32	32	ESI+:416
33	33	ESI+:376
34	34	ESI-:400
35	35	ESI+:295
36	36	ESI+:429
37	37	ESI+:401
38	38	ESI+:322,324
39	39	ESI+:226
40	40	ESI+:384
41	41	ESI+:865,867
42	42	ESI+:462
43	43	ESI+:334
44	44	ESI-:289
45	45	EI:262,264
46	46	EI:260,262
47	47	EI:282,284
48	48	ESI+:215
49	49	EI:228,230
50	50	ESI+:277
51	51	ESI+:278
52	52	ESI+:519,521
53	53	ESI+:866,868
54	54	ESI+:348
55	55	ESI+:408,410
56	56	ESI+:364,366
57	57	ESI+:649,651
58	58	ESI+:519,521
59	59	ESI+:514
60	60	ESI+:268
61	61	ESI+:268
62	62	APCI/ESI+:342
63	63	EI:203
64	64	ESI+:639, 641
65	65	APCI/ESI+:398
66	66	ESI+:352
67	67	ESI+:336
68	68	APCI/ESI+:271
69-1	69	ESI+:865
69-2	69	ESI+:865
70	70	ESI+:336
71	71	ESI+:376

[Tabla 62]

Ej. P	Sin. P	Datos
72	72	RMN2:1.33-1.49(9H,m),2.39-2.58(2H,m),3.62-3.89(2H,m),4.43-4.67(1H,m),4.91-4.99(1H,m),5.01-5.27(2H,m),5.34(2H,s),6.71(2H,d,J=8.4Hz),7.21-7.47(10H,m),7.94-8.02(2H,m)
73	73	APCI/ESI+:272
74	74	ESI+:361[M+Na]+
75	75	RMN2:1.14(3H,t,J=7.6Hz),1.61(18H,s),2.69(2H,q,J=7.6Hz),3.87(2H,s),8.07-8.10(2H,m),8.44-8.47(1H,m)
76	76	Cl+:372
77	77	ESI-:301
78	78	ESI+:370
79	79	ESI+:264
80	80	ESI+:249[M+Na]+
81	2	ESI+:680
82	2	ESI+:641
83	2	ESI+:639,641
84	2	ESI+:880,882
85	10	ESI+:548
86	10	ESI+:562,564
87	10	EI:256,258
88	10	EI:284,286
89	10	ESI+:576,578
90	10	ESI+:504
91	10	ESI+:243
92	10	ESI+:590,592
93	10	ESI+:505,507
94	13	CI+:268
95	14	EI:215
96	14	CI+:216
97	15	ESI+:235
98	15	ESI+:235
99	16	ESI+:244
100	16	ESI+:200
101	16	ESI+:211

Ej. P	Sin. P	Datos
102	18	ESI+:223
103	16	ESI+:222
104	16	ESI+:199
105	16	EI:198
106	60	ESI+:280
107	74	ESI+:393[M+Na]+
108	17	ESI+:352
109	17	ESI+:336
110	17	ESI+:323
111	18	ESI+:457
112	18	ESI+:390,392
113	19	ESI+:594
114	3	ESI+:544
115	3	ESI+:532
116	3	ESI+:589
117	3	ESI+:550
118	3	ESI+:582
119	10	ESI+:554
120	3	ESI+:551
121	20	ESI+:367
122	21	ESI+:274
123	21	ESI+:324
124	21	ESI+:270
125	21	ESI+:248,250
126	21	ESI+:306,308
127	22	ESI+:713
128	22	ESI+:729
129	22	ESI+:725,727
130	22	ESI+:713
131	22	ESI+:763,765
132	22	ESI+:709,711
133	22	ESI+:709
134	22	ESI+:745
135	22	ESI+:562,564
136	22	EI:200
137	22	ESI+:504,506
138	22	ESI+:476,478
139	22	ESI+:504,506
140	22	ESI+:519,521
141	23	ESI+:336
142	24	ESI+:322
143	24	ESI+:336
144	24	ESI+:340
145	24	ESI+:322

[Tabla 63]

Ej. P	Sin. P	Datos
146	24	ESI+:322
147	25	ESI+:362,364
148	26	ESI+:865
149	26	ESI+:865,867
150	26	ESI+:851
151	26	ESI+:763
152	26	ESI+:879,881
153	26	ESI+:941
154	26	ESI+:865,867
155	26	ESI+:865,867
156	26	ESI+:865
157	26	ESI+:887[M+Na]+
158	26	ESI+:879,881
159	26	ESI+:879
160	26	ESI+:765
161	26	ESI+:871
162	26	ESI+:965
163	26	ESI+:959
164	26	ESI+:849
165	26	ESI+:862
166	26	ESI+:864
167	26	ESI+:835
168	26	ESI+:962
169	26	ESI+:866
170	26	ESI+:879,881
171	26	ESI+:916
172	26	ESI+:933,935
173	26	ESI+:872,874
174	26	ESI+:883
175	26	ESI+:895,897
176	26	ESI+:883,885
177	26	ESI+:779,781
178	26	ESI+:795
179	26	ESI+:825
180	26	ESI+:871
181	26	ESI+:871
182	26	ESI+:941
183	26	ESI+:594
184	26	ESI+:879,881
185	26	ESI+:594
186	26	ESI+:854
187	26	ESI+:860
188	26	ESI+:609
189	27	EI:254,256

Ej. P	Sin. P	Datos
190	27	ESI+:239
191	28	ESI+:328
192	28	ESI+:422
193	28	ESI+:319
194	28	ESI+:321
195	28	ESI+:292
196	28	ESI+:419
197	28	ESI+:373,375
198	28	ESI+:390
199	28	ESI+:329
200	28	ESI+:340
201	28	ESI+:352
202	28	ESI+:236
203	28	ESI+:252
204	28	ESI+:282
205	28	ESI+:328
206	28	ESI+:328
207	28	ESI+:398
208	28	ESI+:532
209	29	ESI+:343
210	4	ESI+:745
211	4	ESI+:747
212	4	RMN1:1.28-1.60(27H,m),2.85-3.05(2H,m),3.49(2H,s),4.34-4.43(1H,m),7.11-7.31(5H,m),7.34(1H,d,J=8.0Hz),7.43(1H,d,J=1.6Hz),7.83(2H,d,J=8.8Hz),8.12(2H,d,J=8.8Hz),8.52(1H,d,J=7.6Hz),10.10-10.32(1H,m),11.19(1H,s)
213	4	ESI+:793
214	4	ESI+:753
215	4	ESI+:785
216	4	ESI+:779[M+Na]+

[Tabla 64]

Ej. P	Sin. P	Datos
217	4	RMN 1:1.20-1.63(27H,m),2.84-3.05(2H,m),3.49(2H,s),4.34-4.44(1H,m),7.03-7.09(1H,m),7.14-7.36(6H,m),7.83(2H,d,J=8.8Hz),8.11(2H,d,J=8.8Hz),8.51(1H,d,J=8.0Hz),10.26(1H,s),11.19(1H,s)
218	4	ESI+:424
219	4	ESI+:424
220	4	ESI+:424
221	4	ESI+:823
222	4	ESI+:751
223	4	ESI+:873[M+Na]+
224	4	ESI+:737
225	4	ESI+:737
226	4	ESI+:881
227	4	ESI+:803
228	4	ESI+:803
229	4	ESI+:819,821
230	4	ESI+:815,817
231	4	ESI+:803,805
232	4	ESI+:853
233	4	ESI+:799
234	4	ESI+:799
235	4	ESI+:835,837
236	4	ESI+:983
237	4	ESI:765
238	4	ESI+:751
239	4	ESI+:751,753
240	4	ESI+:751
241	4	ESI+:751
242	4	ESI+:751
243	4	ESI+:765,767
244	4	ESI+:895,897
245	4	ESI+:348,350
246	4	ESI+:404
247	4	ESI+:779,781
248	4	ESI+:793
249	4	ESI+:754
250	4	ESI+:740

Ej. P	Sin. P	Datos
251	4	ESI+:740
252	4	ESI+:754
253	4	ESI+:884
254	32	ESI-:304
255	35	ESI+:566,568
256	35	ESI+:376,378
257	35	ESI+:390,392
258	38	ESI+:277,279
259	38	ESI+:289
260	38	ESI+:301
261	38	EI:276
262	38	EI:276
263	1	ESI+:273
264	1	ESI+:261
265	1	ESI+:279
266	1	ESI+:311
267	1	ESI+:277
268	1	ESI+:321
269	1	ESI+:374
270	1	ESI+:446[M+Na]+
271	1	EI:290,292
272	1	ESI+:347
273	1	EI:410
274	1	ESI+:305
275	1	ESI+:319
276	1	ESI+:334,336
277	41	ESI+:865
278	41	ESI+:927,929
279	41	ESI+:1075
280	46	EI:274,276
281	6	ESI-:219
282	6	ESI-:219
283	6	ESI-:219
284	17	ESI+:380
285	4	ESI+:909,911
286	4	ESI+:923,925
287	54	ESI+:422,424
288	4	ESI+:583
289	3	ESI+:493
290	22	ESI+:288,290
291	2	ESI+:880
292	2	ESI+:629
293	10	ESI+:539

[Tabla 65]

Ej. P	Sin. P	Datos
294	4	ESI+:814
295	4	ESI+:742
296	26	ESI+:728
297	2	ESI+:629
298	10	ESI+:539
299	4	ESI+:742
300	61	ESI+:282
301	2	ESI+:643
302	10	ESI+:553
303	4	ESI+:742
304	2	ESI+:634
305	26	APCI/ESI+:513
306	2	APCI/ESI+:874
307	17	ESI+:273
308	2	ESI+:622
309	4	APCI/ESI-:504
310	2	APCI/ESI+:867
311	56	ESI+:378, 380
312	24	ESI+:625, 627
313	2	ESI+:680
314	9	ESI+:525, 527
315	2	ESI+:886
316	2	ESI+:640
317	26	ESI+:499
318	2	ESI+:878
319	65	APCI/ESI+:398
320	2	ESI+:878
321	62	APCI/ESI+:342
322	26	APCI/ESI+:513
323	2	APCI/ESI+:875
324	2	ESI+:672
325	4	ESI+:884
326	4	ESI+:854
327	4	ESI+:510
328	2	ESI+:871
329	16	EI:240
330	2	ESI+:644
331	26	ESI+:868
332	2	ESI+:638

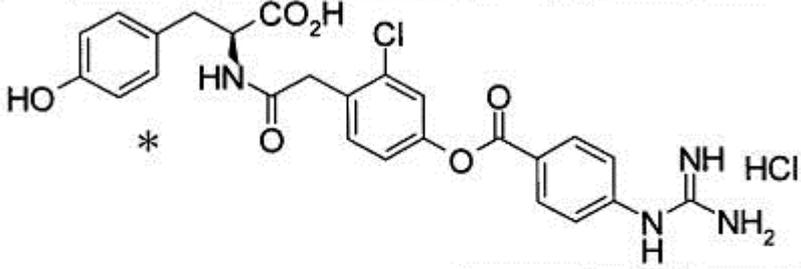
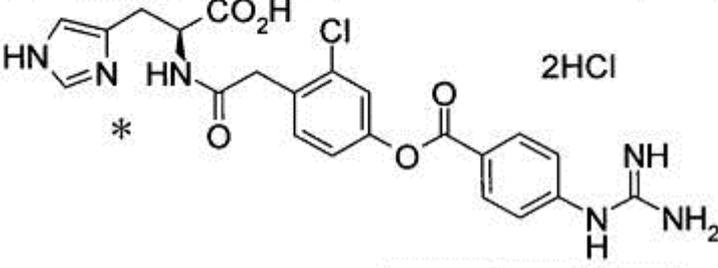
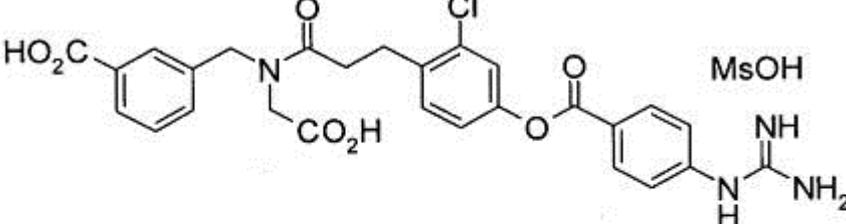
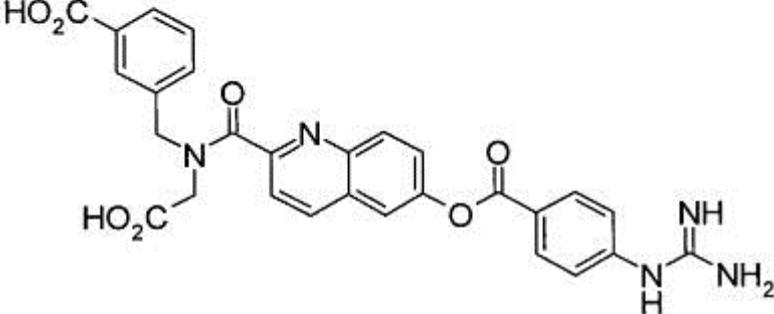
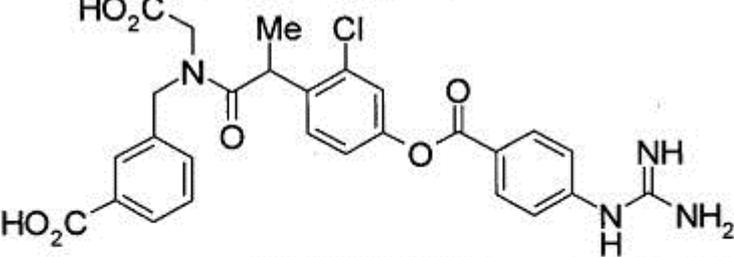
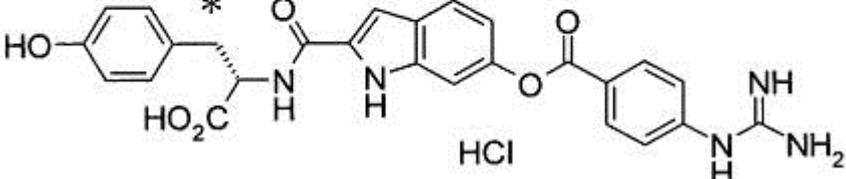
Ej. P	Sin. P	Datos
333	38	RMN2:1.61-1.63(9H,m),4.62(2H,s),7.47(1H,dd,J=1.6,8.4Hz),7.79-7.90(2H,m),7.91-7.98(1H,m)
334	62	APCI/ESI+:378
335	26	APCI/ESI+:932
336	2	ESI+:785
337	2	ESI+:854
338	26	RMN2:1.42(9H,s),1.50-1.57(27H,m),2.44-2.59(2H,m),3.01-3.18(4H,m),4.74-4.82(1H,m),5.90(1H,d,J=7.6Hz),7.06(1H,d,J=2.4,8.4Hz),7.13(2H,d,J=8.4Hz),7.27-7.32(1H,m),7.81(2H,d,J=8.8Hz),7.89(2H,d,J=8.4Hz),8.13(2H,d,J=8.8Hz),10.64(1H,s),11.61(1H,s)
339	53	ESI+:872
340	41	ESI+:854
341	2	ESI+:785
342	41	ESI+:868
343	2	ESI+:751,753
344	26	APCI/ESI+:518
345	2	RMN 2:1.09-1.17(3H,m),1.45-1.65(36H,m),2.57-2.80(2H,m),3.06-3.50(4H,m),4.48-4.72(2H,m),6.99-7.11(1H,m),7.19-7.33(3H,m),7.38(1H,d,J=8.4Hz),7.78-7.85(2H,m),7.92-8.02(2H,m),8.09-8.17(2H,m),8.43-8.50(1H,m),10.65(1H,brs),11.62(1H,brs)
346	26	ESI+:594

[Tabla 66]

Ej. P	Sin. P	Datos
347	10	ESI+:504
348	2	ESI+:865
349	26	ESI+:513
350	2	ESI+:874
351	2	ESI+:638
352	21	APCI/ESI+:432
353	26	APCI/ESI+:603
354	2	ESI+:964
355	17	APCI/ESI-:782
356	26	APCI/ESI+:507
357	2	ESI+:868
358	26	APCI/ESI+:614
359	2	APCI/ESI+:975
360	17	APCI/ESI+:795
361	2	ESI+:652,654
362	3	ESI-:249
363	4	ESI+:504
364	2	ESI+:865
365	18	EI:232
366	38	EI:309,311
367	70	ESI+:362,364
368	4	ESI+:894
369	66	ESI+:380
370	26	ESI+:551
371	2	ESI+:912
372	2	ESI+:865
373	66	ESI+:342
374	2	ESI+:785
375	26	ESI+:507
376	2	ESI+:868
377	55	ESI+:301
378	2	ESI+:650
379	2	ESI+:865,867
380	37	ESI-:343
381	4	ESI+:670,672
382	58	ESI+:518
383	2	ESI+:879,881
384	4	ESI+:676,678
385	58	ESI+:524
386	2	ESI+:885
387	54	ESI+:273

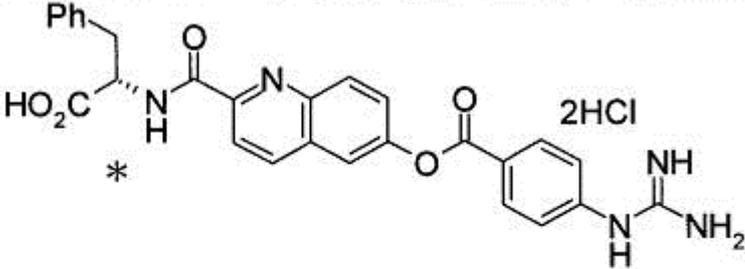
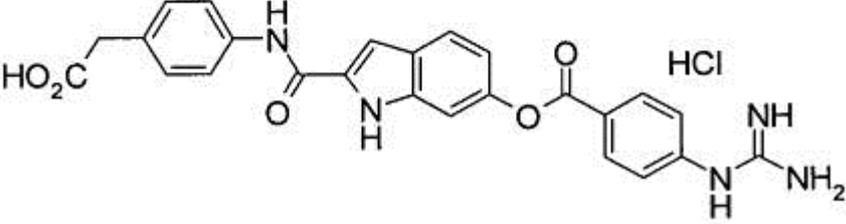
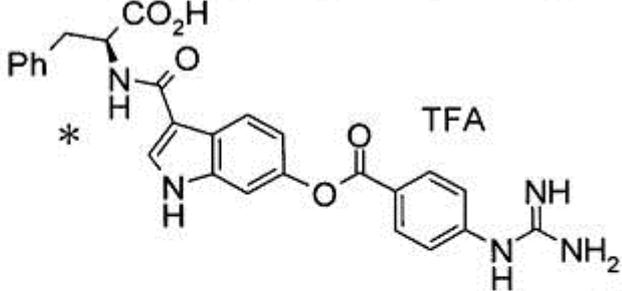
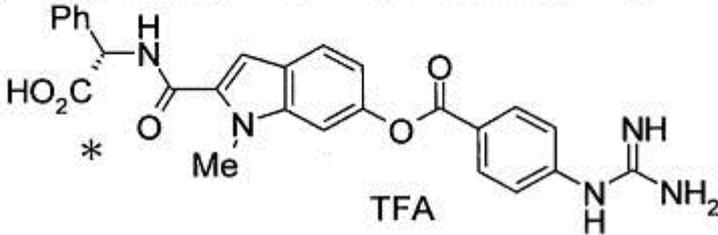
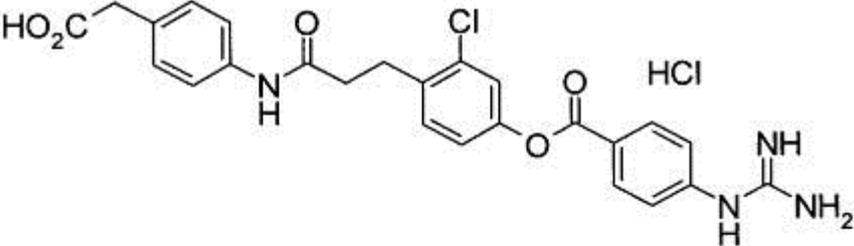
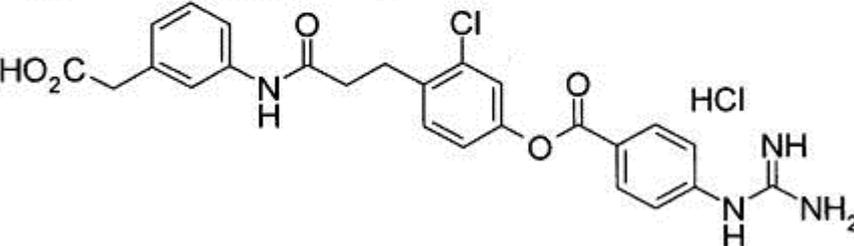
Ej. P	Sin. P	Datos
388	16	CI+:276,278
389	2	ESI+:837
390	2	ESI+:664
391	76	ESI+:576
392	4	ESI+:879
393	4	ESI+:885,887
394	2	ESI+:865,867
395	2	ESI+:666
396	66	APCI/ESI+:379

[Tabla 67]

Ej.	Estr.
1 [#]	
2 [#]	
3	
4 [#]	
5	
6 [#]	

[#]Ejemplo de referencia

[Tabla 68]

Ej.	Estr.
7 [#]	
8 [#]	
9 [#]	
10 [#]	
11	
12	

#Ejemplo de referencia

[Tabla 69]

Ej.	Estr.
13	
14 [#]	
15 [#]	
16 [#]	
17 [#]	
18	

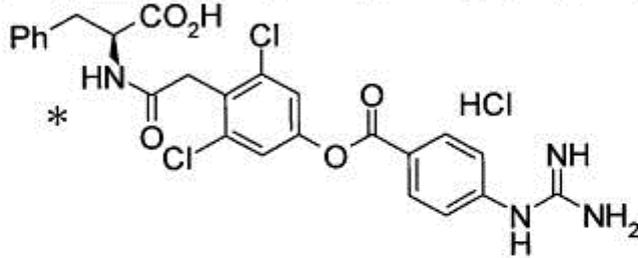
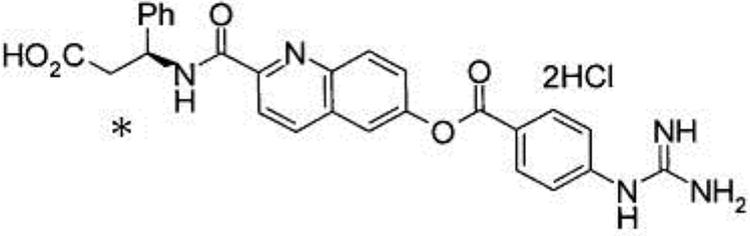
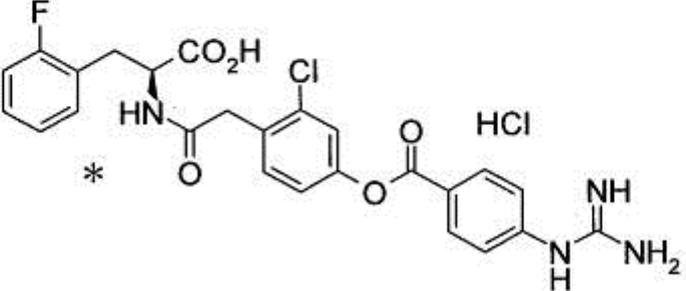
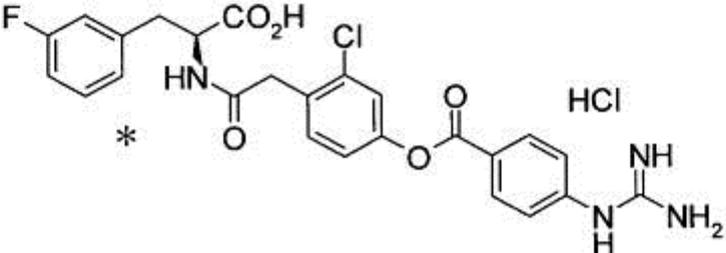
[#]Ejemplo de referencia

[Tabla 70]

Ej.	Estr.
19	
20	
21 [#]	
22 [#]	
23	
24 [#]	

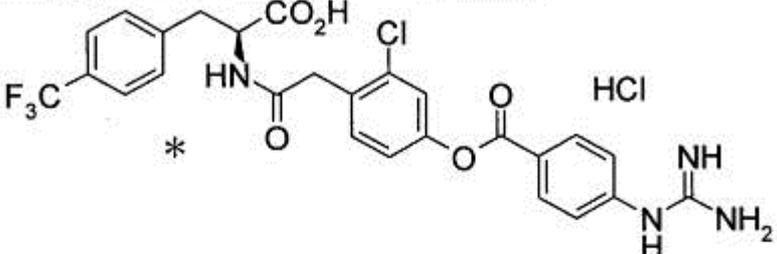
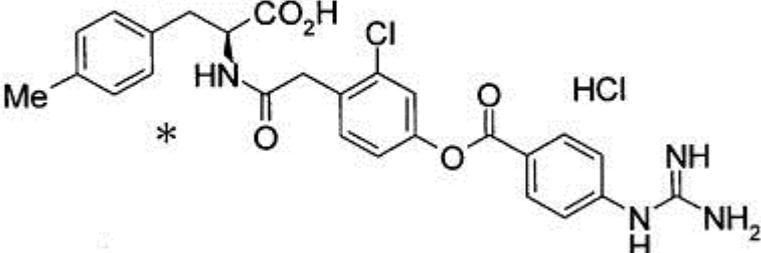
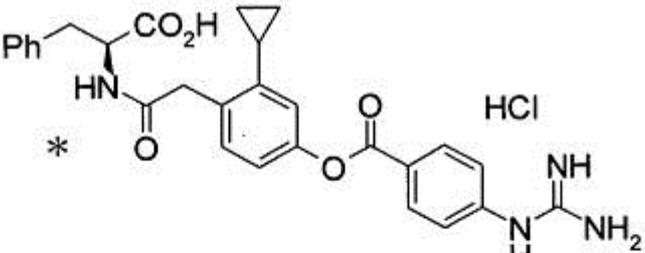
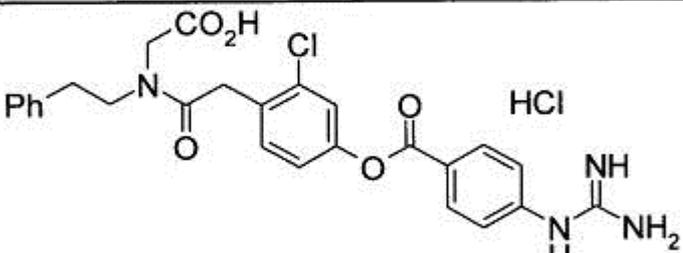
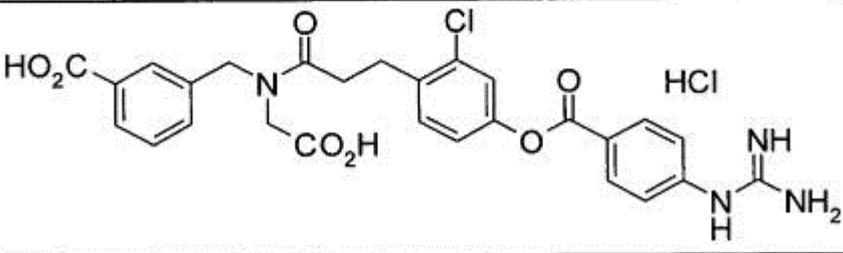
[#]Ejemplo de referencia

[Tabla 71]

Ej.	Estr.
25 [#]	
26 [#]	
27 [#]	
28 [#]	
29 [#]	
30 [#]	

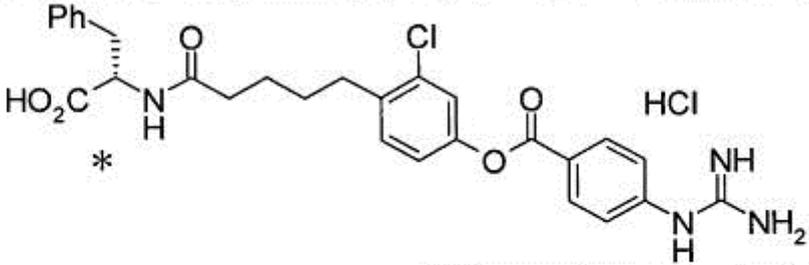
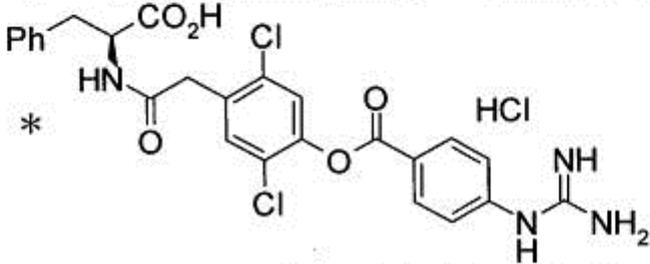
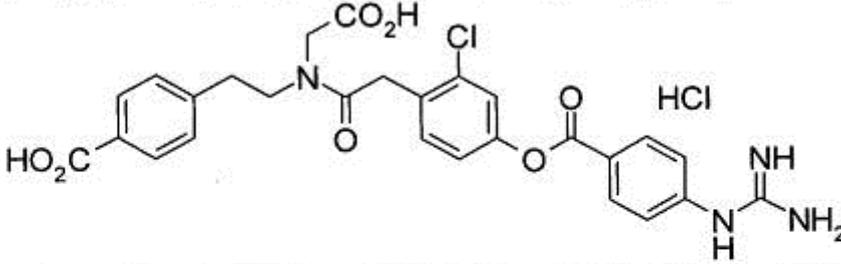
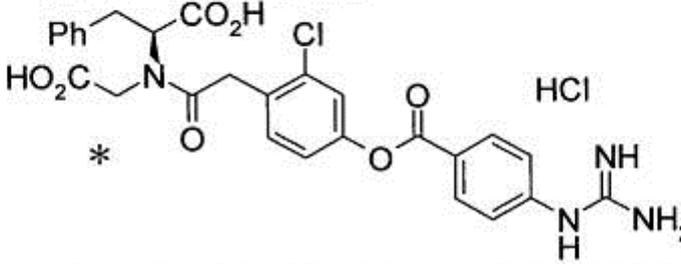
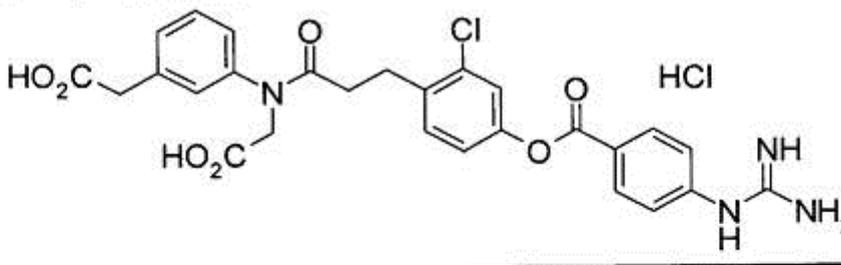
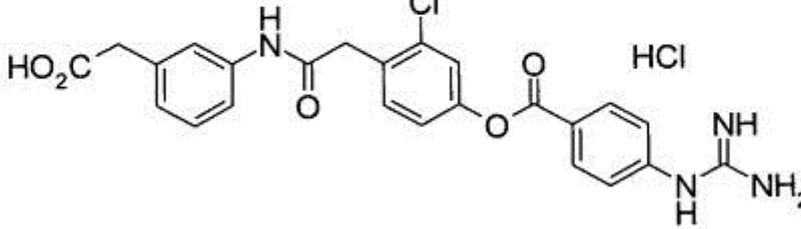
[#] Ejemplo de referencia

[Tabla 72]

Ej.	Estr.
31 [#]	
32 [#]	
33	
34 [#]	
35 [#]	
36	

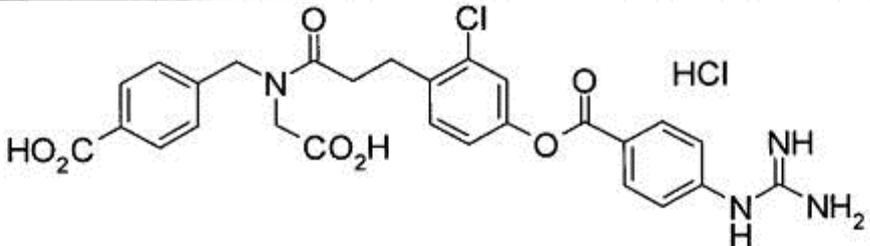
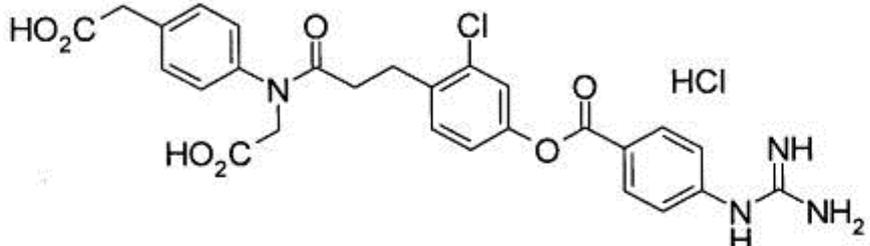
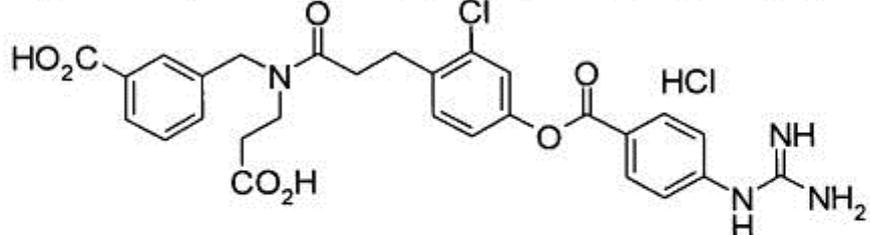
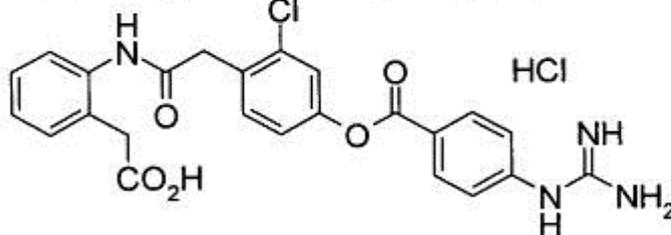
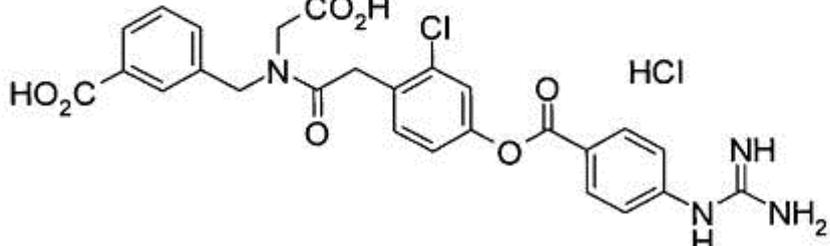
#Ejemplo de referencia

[Tabla 73]

Ej.	Estr.
37	
38 [#]	
39	
40	
41	
42	

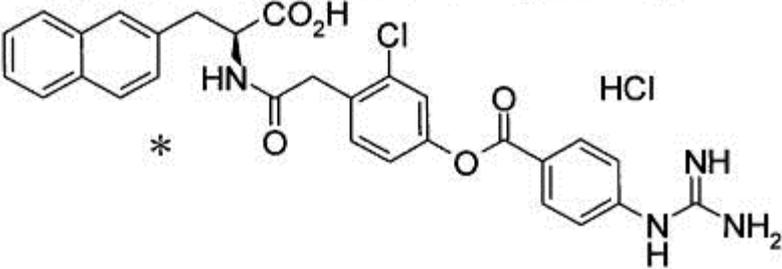
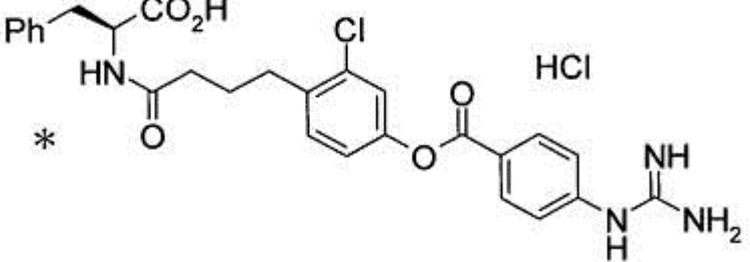
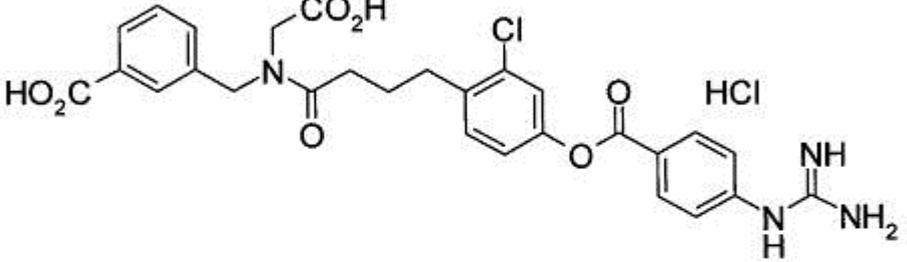
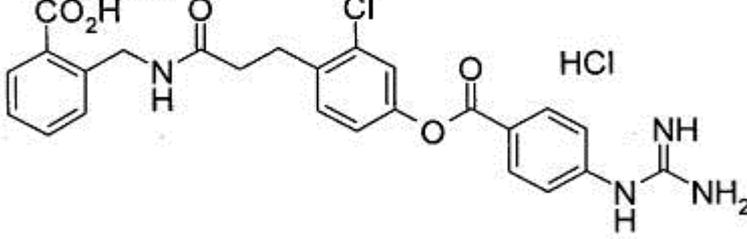
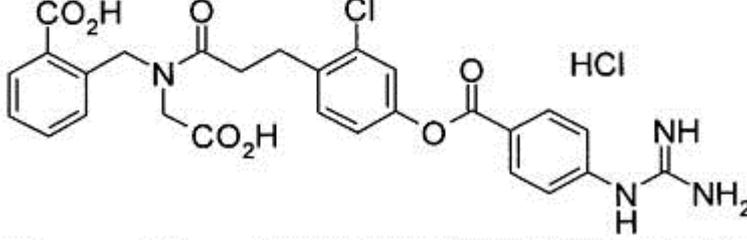
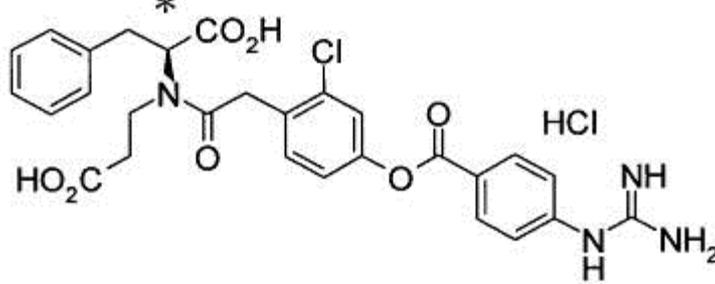
[#]Ejemplo de referencia

[Tabla 74]

Ej.	Estr.
43	
44	
45	
46	
47	
48 [#]	

Ejemplo de referencia

[Tabla 75]

Ej.	Estr.
49	
50	
51	
52	
53	
54	

[Tabla 76]

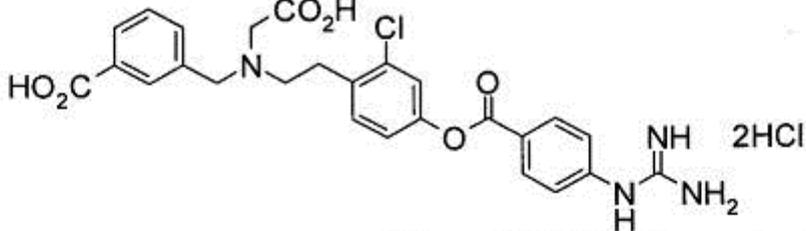
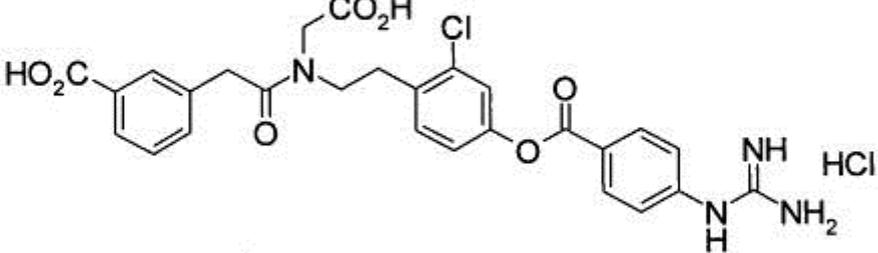
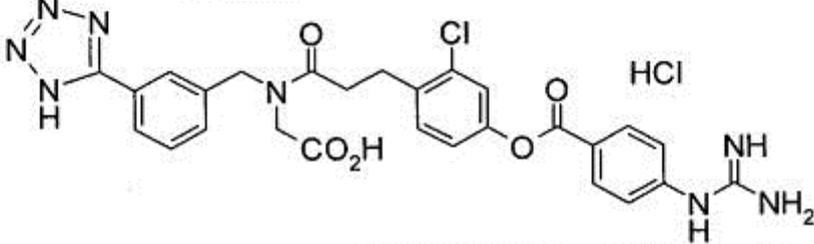
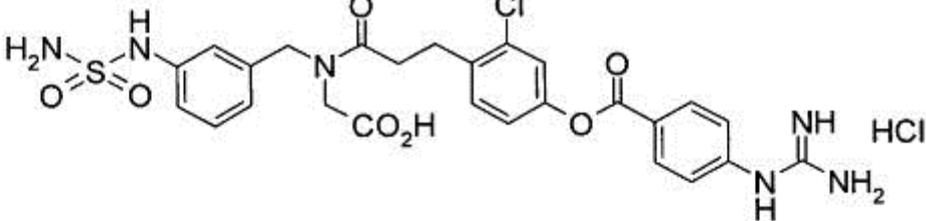
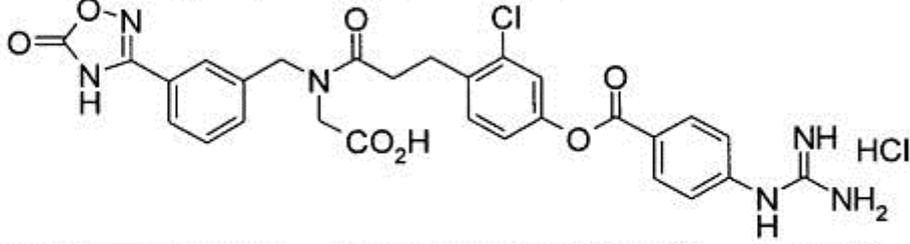
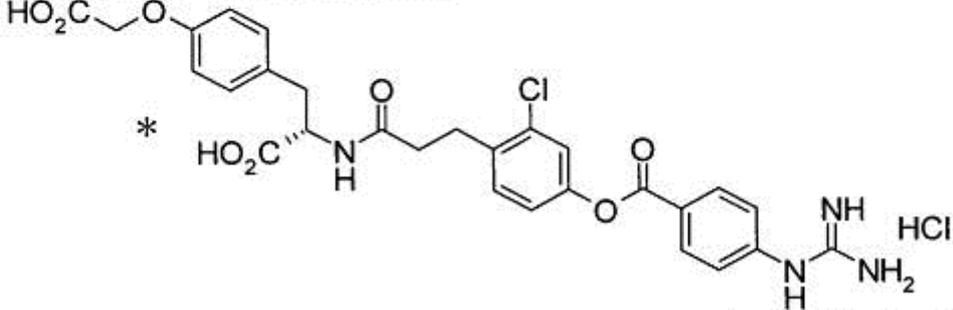
Ej.	Estr.
55	
56	
57	
58	
59 [#]	

[#]Ejemplo de referencia

[Tabla 77]

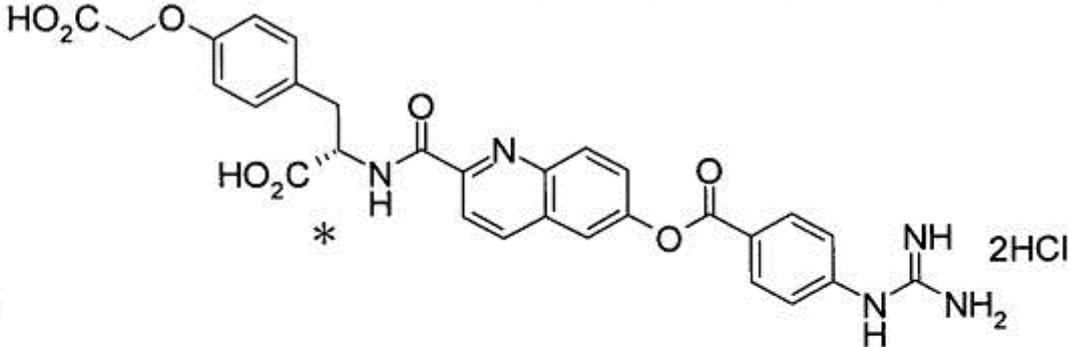
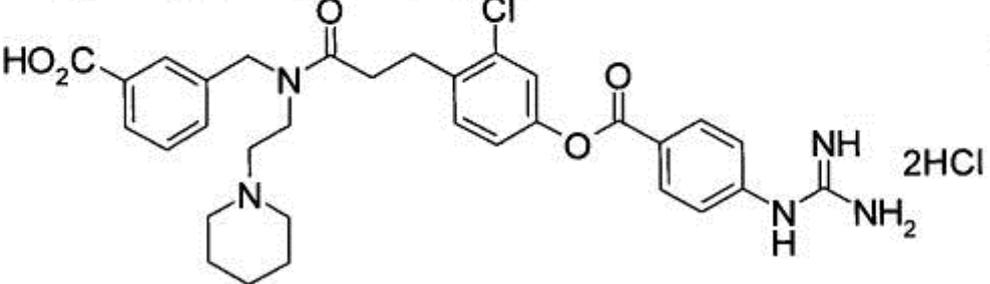
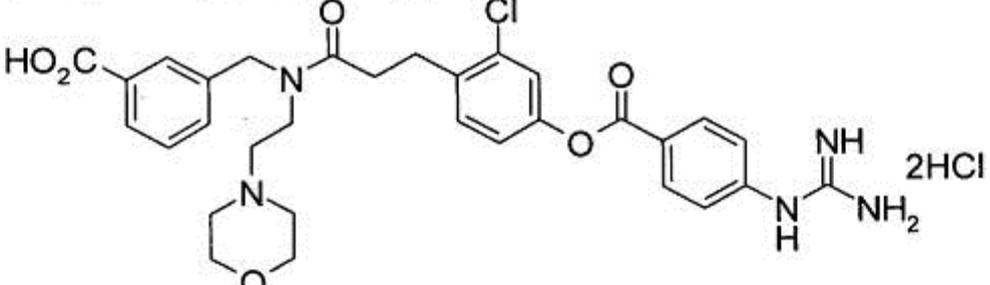
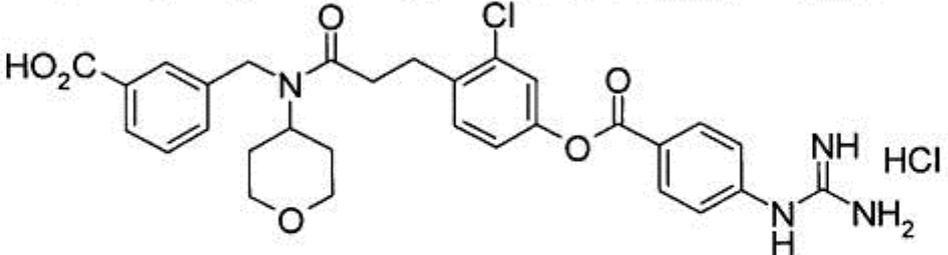
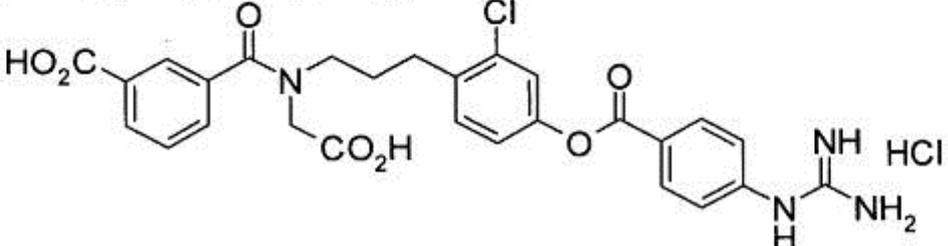
Ej.	Estr.
60	
61	
62	
63	
64	

[Tabla 78]

Ej.	Estr.
65	
66 [#]	
67 [#]	
68 [#]	
69 [#]	
70	

[#] Ejemplo de referencia

[Tabla 79]

Ej.	Estr.
71 [#]	
72 [#]	
73 [#]	
74 [#]	
75 [#]	

#Ejemplo de referencia

[Tabla 80]

Ej.	Estr.
76 [#]	
77	
78	
79	
80	
81	

[#]Ejemplo de referencia

[Tabla 81]

Ej.	Estr.
82 [#]	
83	
84 [#]	
85 [#]	
86 [#]	
87	

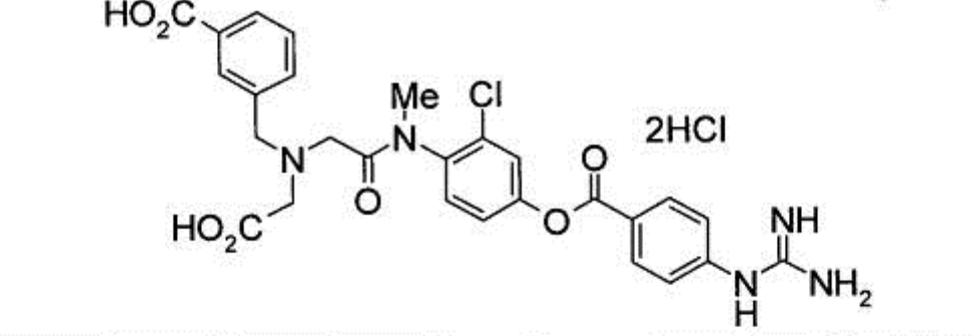
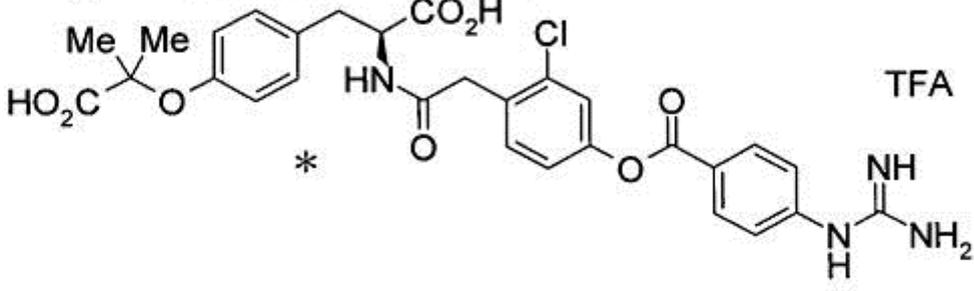
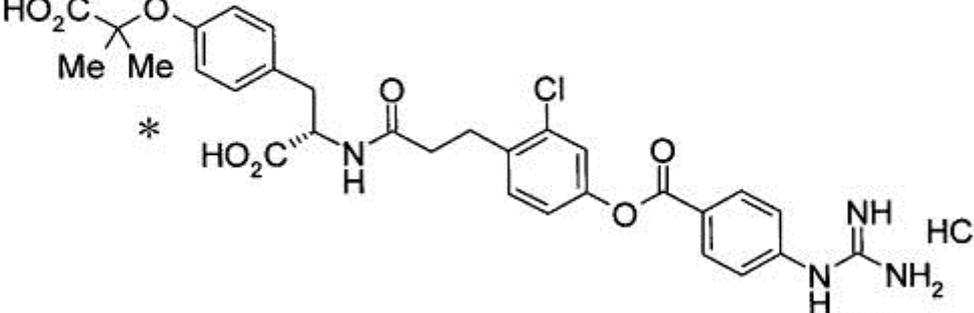
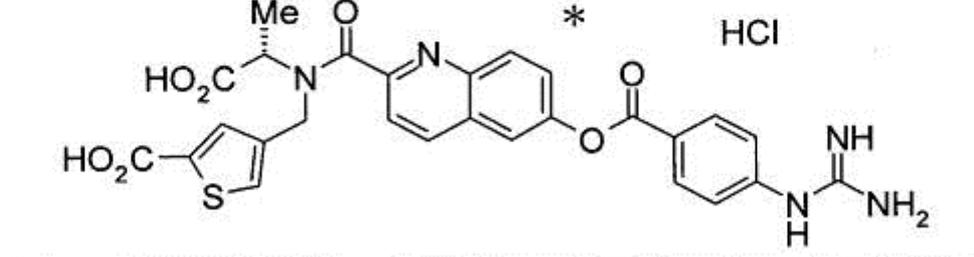
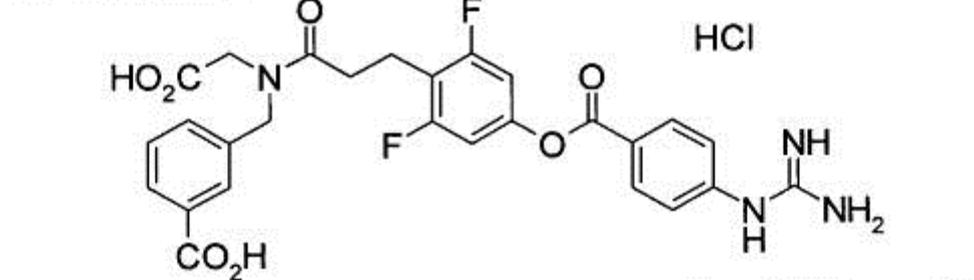
Ejemplo de referencia

[Tabla 82]

Ej.	Estr.
88 [#]	
89 [#]	
90	
91	
92	
93	

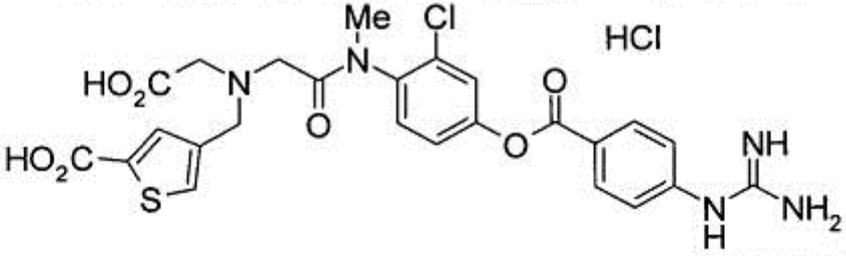
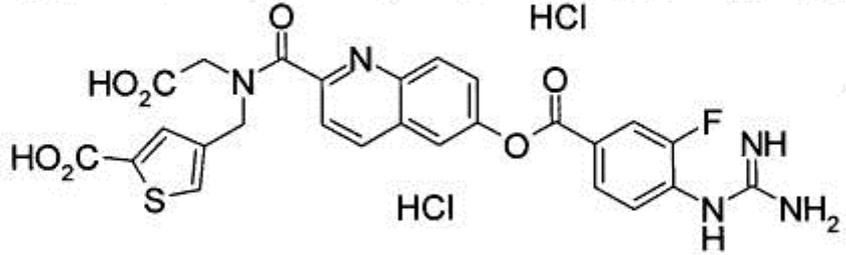
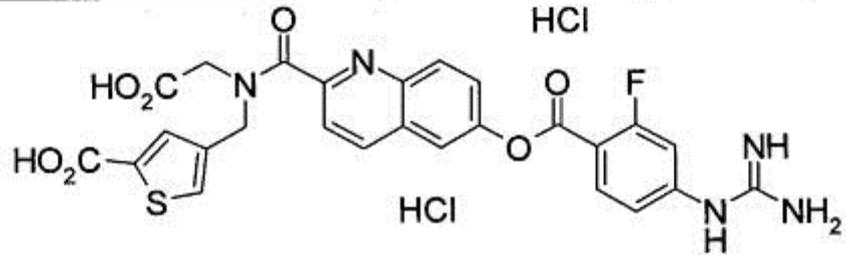
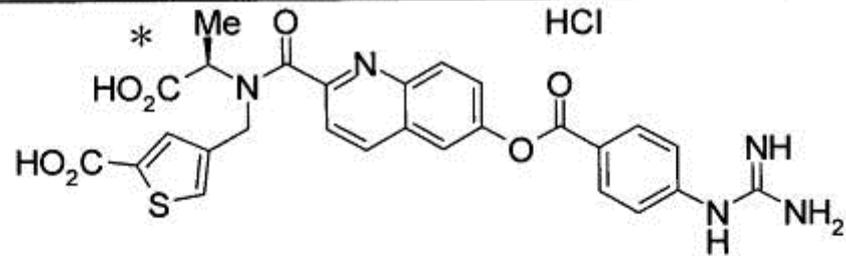
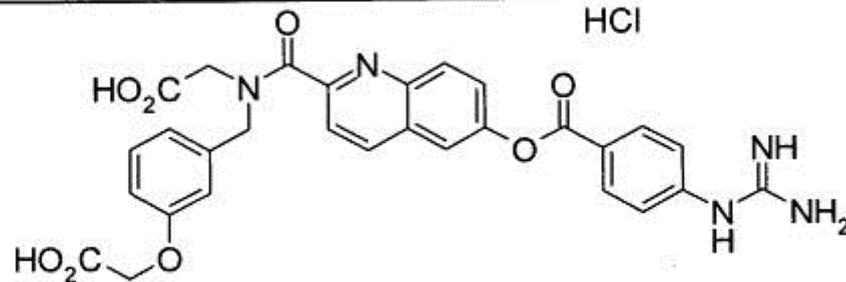
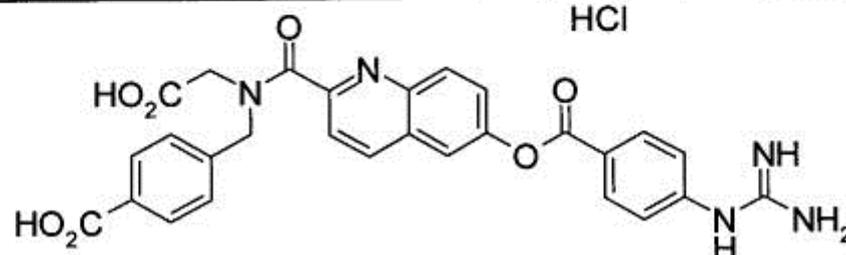
Ejemplo de referencia

[Tabla 83]

Ej.	Estr.
94	
95	
96	
97 [#]	
98 [#]	

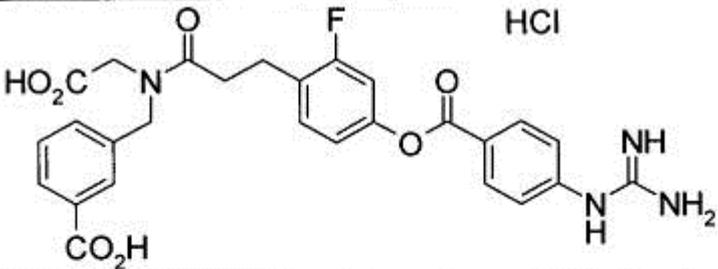
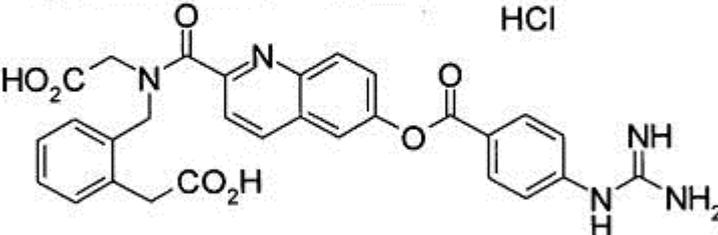
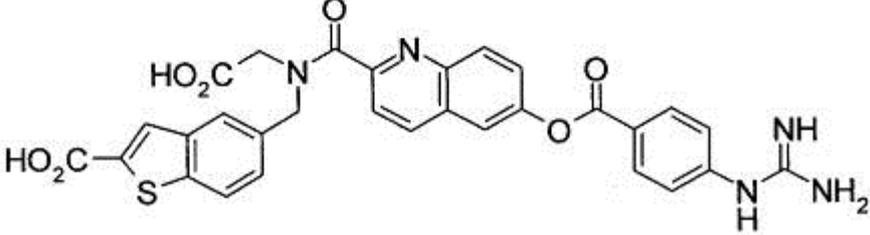
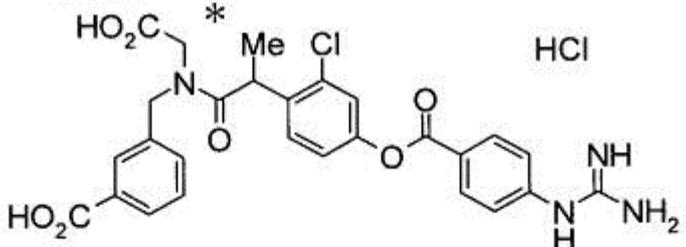
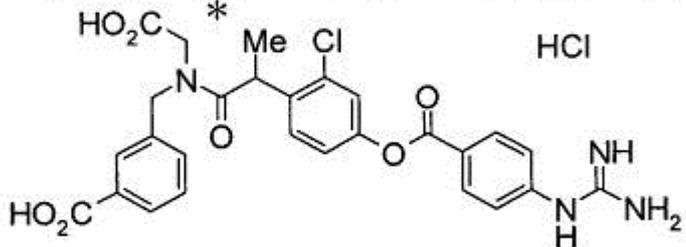
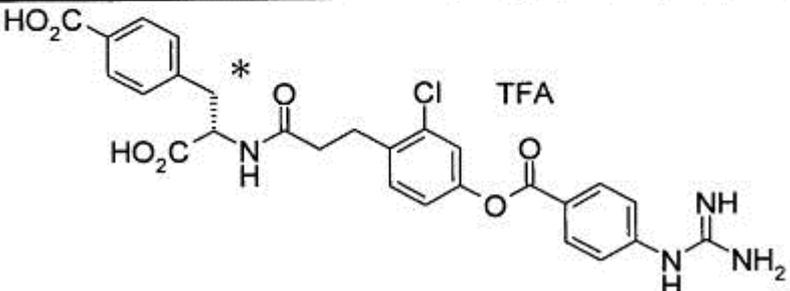
[#] Ejemplo de referencia

[Tabla 84]

Ej.	Estr.
99	
100 [#]	
101 [#]	
102 [#]	
103 [#]	
104 [#]	

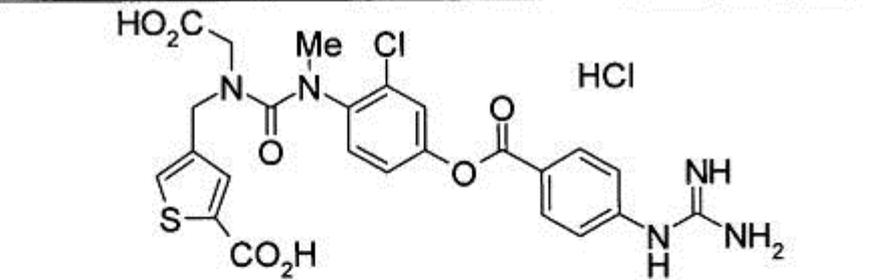
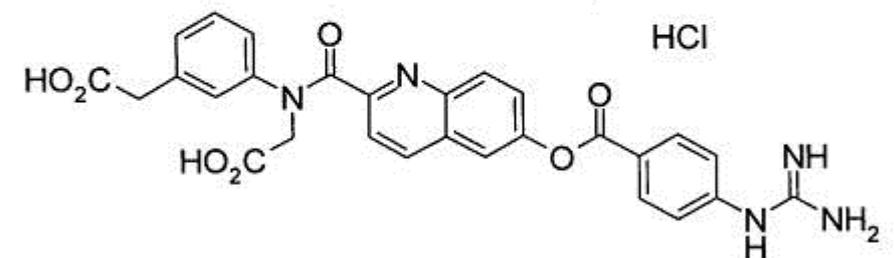
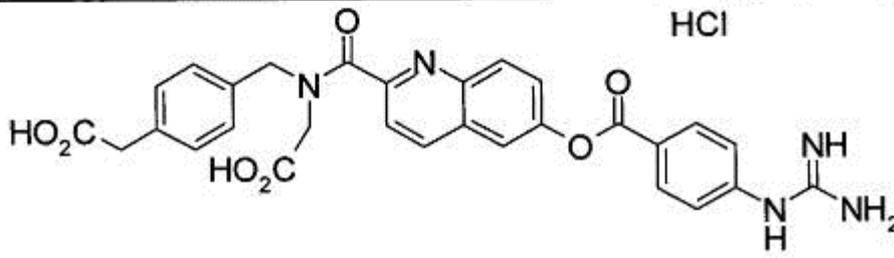
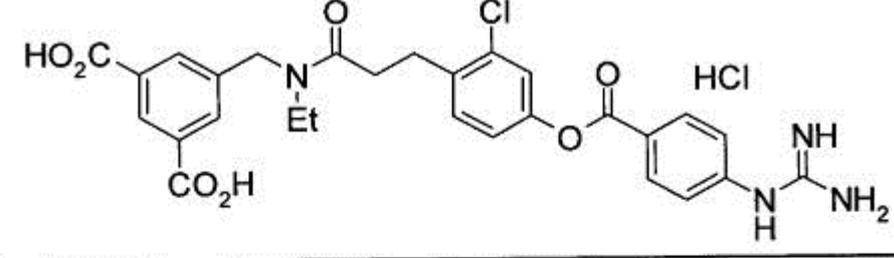
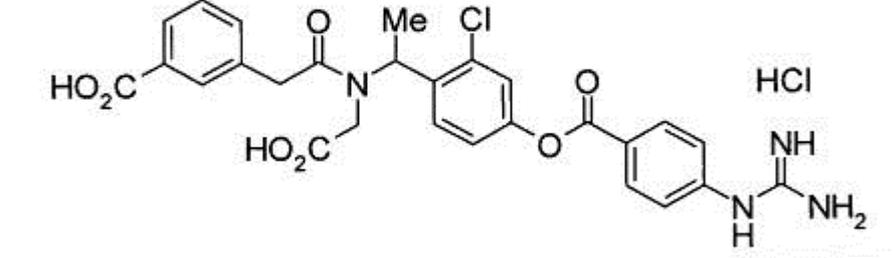
[#] Ejemplo de referencia

[Tabla 85]

Ej.	Estr.
105	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
106 [#]	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
107 [#]	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
108	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
109	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
110	 <p style="text-align: right;">TFA</p>

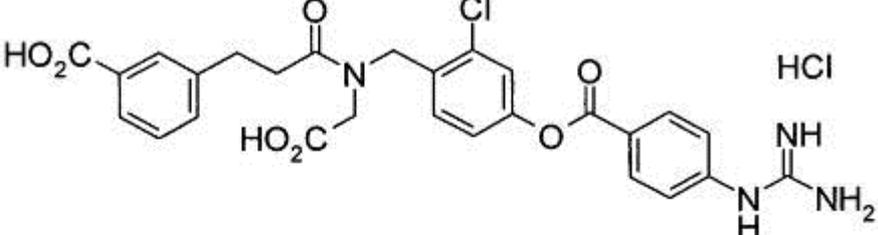
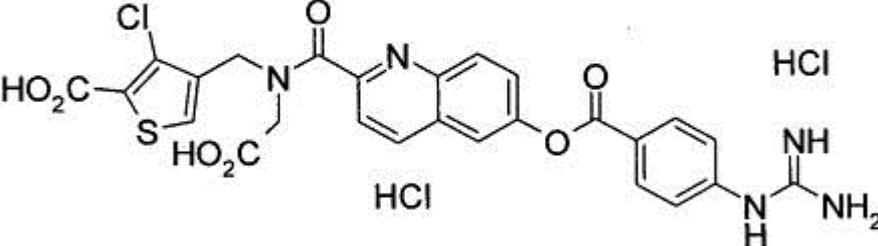
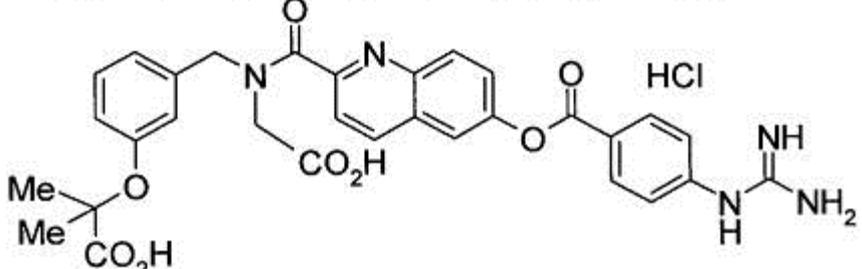
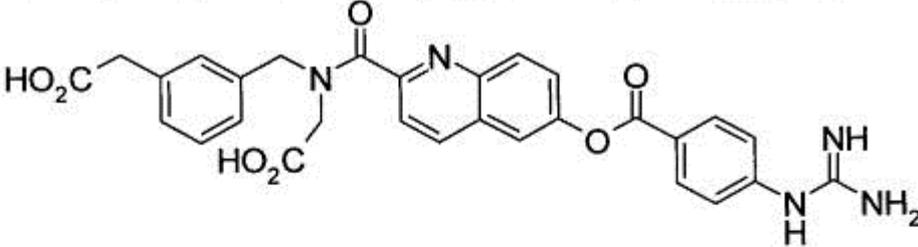
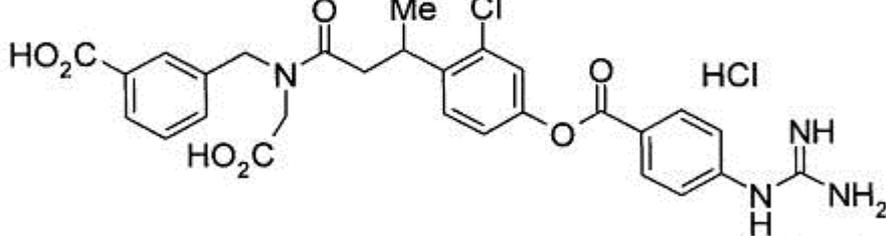
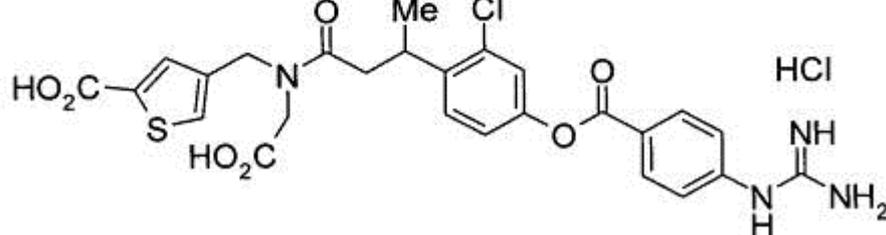
[#] Ejemplo de referencia

[Tabla 86]

Ej.	Estr.
111	
112 [#]	
113 [#]	
114 [#]	
115	
116 [#]	

[#] Ejemplo de referencia

[Tabla 88]

Ej.	Estr.
123 [#]	
124 [#]	
125 [#]	
126 [#]	
127	
128	

[#]Ejemplo de referencia

[Tabla 89]

Ej.	Estr.
129	
130	
131	
132 [#]	
133 [#]	
134 [#]	

Ejemplo de referencia

[Tabla 90]

Ej.	Sin.	Datos
1 [#]	1	ESI+:511, 513
2 [#]	2	ESI+:485,487
3	3	ESI+:553,555, p.f.: 197°C RMN 1:2.34(3H,s),2.59-2.74(2H,m),2.88-3.03(2H,m),3.94-4.15(2H,m),4.54-4.78(2H,m),7.14-7.24(1H,m),7.36-7.53(6H,m),7.74(4H,s),7.80-7.88(2H,m),8.10-8.18(2H,m),10.06(1H,s),12.91(2H, sa)
4 [#]	4	ESI+:542, p.f.: 255°C RMN 1:3.84-4.16(2H,m),4.65-4.95(2H,m),7.10-8.58(18H,m)
5	5	ESI+:553,555, p.f.: 208°C RMN 1:1.31(3H,dd,J=6.8,17.6Hz),3.36-4.96(5H,m),7.14-7.24(1H,m),7.28-7.61(6H,m),7.69-7.86(2H,m),8.10(2H,dd,J=8.8,14.8Hz),8.36(4H, sa),12.73(2H, sa)
6 [#]	1	ESI+:502
7 [#]	1	ESI+:498
8 [#]	1	ESI+:472
9 [#]	2	ESI+:486
10 [#]	2	ESI+:486
11	1	ESI+:495,497
12	1	ESI+:495,497
13	1	ESI+:539,541 RMN 1:2.90-3.03(1H,m),3.12-3.22(1H,m),3.55-3.65(2H,m),4.46-4.59(1H,m),7.15(1H,dd,J=2.4,8.4Hz),7.25-7.48(6H,m),7.79(4H,s),7.85(2H,d,J=8.4Hz),8.15(2H,d,J=8.8Hz),8.51(1H,d,J=8.4Hz),10.30(1H, sa),12.83(2H, sa)
14 [#]	1	ESI+:513,515
15 [#]	1	ESI+:529,531 RMN 1:2.88(1H,dd,J=10.0,14.0Hz),3.10(1H,dd,J=6.0,14.0Hz),3.54-3.68(2H,m),4.43-4.55(1H,m),7.17(1H,dd,J=4.6,8.0Hz),7.23-7.36(5H,m),7.39-7.47(3H,m),7.77(4H, sa),8.15(2H,d,J=2.8Hz),8.48(1H,d,J=8.7Hz)
16 [#]	1	ESI+:525,527 RMN 1:2.76-2.88(1H,m),2.97-3.13(1H,m),3.58-3.63(2H,m),3.68-3.74(3H,s),4.35-4.45(1H,m),6.83(2H,d,J=8.6Hz),7.10-7.20(3H,m),7.32(1H,d,J=8.5Hz),7.39-7.50(3H,m),7.83(4H, sa),8.15(2H,d,J=8.6Hz),8.29-8.40(1H,m)
17 [#]	1	ESI+:537
18	1	ESI+:495,497
19	1	ESI+:495,497
20	1	ESI+:495,497
21 [#]	1	ESI+:484
22 [#]	1	ESI+:484
23	1	ESI+:509,511
24 [#]	1	ESI+:497
25 [#]	1	ESI+:529

[#] Ejemplo de referencia

[Tabla 91]

Ej.	Sin.	Datos
26 [#]	1	ESI+:529,531
27 [#]	1	ESI+:529,531
28 [#]	1	ESI+:498
29 [#]	1	ESI+:513,515
30 [#]	1	ESI+:513,515
31 [#]	1	ESI+:563,565
32 [#]	1	ESI+:509,511
33	1	ESI+:509,511
34 [#]	1	ESI+:501
35 [#]	1	ESI+:509,511
36	1	ESI+:553,555 RMN 1:2.61-2.74(2H,m),2.88-3.04(2H,m),3.94-4.17(2H,m),4.52-4.79(2H,m),7.14-7.26(1H,m),7.35-7.54(6H,m),7.73-7.92(6H,m),8.10-8.20(2H,m),10.31-10.41(1H,m),12.93(2H, sa)
37	1	ESI+:537,539
38 [#]	1	ESI+:529,531
39	1	ESI+:553
40	1	ESI+:553 RMN 1:2.95-3.08(1H,m),3.12-3.27(1H,m),3.48-4.27(3H,m),4.70-4.95(1H,m),7.12-7.36(7H,m),7.37-7.48(3H,m),7.80(4H, s),8.11-8.21(2H,m),10.33(1H, sa)
41	1	ESI+:553,555 RMN 1:2.34-2.42(2H,m),2.85-2.94(2H,m),3.60(2H,s),4.23(2H,s),7.15-7.45(9H,m),7.79(4H, sa),8.09-8.17(2H,m),10.32(1H, sa),12.50(1H, sa)
42	1	ESI+:481,483
43	1	ESI+:553,555
44	1	ESI+:553,555
45	1	ESI+:567,569 RMN 1:2.42-2.57(2H,m),2.58-2.69(1H,m),2.76-2.88(1H,m),2.90-3.05(2H,m),3.41-3.55(2H,m),4.55-4.76(2H,m),7.14-7.26(1H,m),7.35-7.55(6H,m),7.70-7.90(6H,m),8.15(2H,dd,J=6.4,8.8Hz),10.40(1H, sa),12.62(2H, sa)
46	1	ESI+:481,483
47	1	ESI+:539,541
48 [#]	1	ESI+:507,509
49	1	ESI+:545
50	1	ESI+:523,525
51	1	ESI+:567,569
52	1	ESI+:495,497 RMN 1:2.57(2H,t,J=7.6Hz),2.97(2H,t,J=7.6Hz),4.60(2H,d,J=6.0Hz),7.18-7.29(2H,m),7.34(1H,t,J=7.6Hz),7.39-7.54(5H,m),7.75-7.92(5H,m),8.16(2H,d,J=8.4Hz),8.34(1H,t,J=6.0Hz),10.45(1H,s)

[#] Ejemplo de referencia

[Tabla 92]

Ej.	Sin.	Datos
53	1	ESI+:553,555 RMN 1:2.57(1H,t,J=7.6Hz),2.70(1H,t,J=7.6Hz),2.87-3.04(2H,m),3.91-4.21(2H,m),4.81-5.07(2H,m),7.14-7.28(2H,m),7.32-7.61(6H,m),7.70-7.97(5H,m),8.00-8.20(2H,m),10.32(1H,s),12.44-13.30(2H,m)
54	1	ESI+:567,569
55	1	ESI+:629,631
56	1	ESI+:569,571 RMN 1:2.83(1H,dd,J=9.6,13.8Hz), 3.02(1H,dd,J=4.8,13.6Hz),3.62(2H,s),4.37-4.47(1H,m),4.62(2H,s),6.78-6.85(2H,m),7.10-7.22(3H,m),7.31(1H,d,J=8.8Hz),7.39-7.47(3H,m),7.81(4H,s),8.12-8.19(2H,m),8.44(1H,d,J=8.4Hz),10.36(1H,s),12.84(1H,sa)
57	1	ESI+:553
58	1	ESI+:567 RMN 1:2.45-2.60(2H,m),2.76-2.99(4H,m),3.44-3.64(2H,m),3.96-4.23(2H,m),7.15-7.26(1H,m),7.28-7.53(6H,m),7.73-7.91(6H,m),8.15(2H,d,J=8.8Hz),10.33(1H,s),12.30-13.25(2H,m)
59 [#]	1	ESI+:542 RMN 1:4.05-4.47(2H,m),4.77-4.92(2H,m),7.46-7.55(3H,m),7.66-8.27(13H,m),8.53-8.58(1H,m),10.53-10.59(1H,m)
60	1	ESI+:553,555 RMN 1:1.33(3H,dd,J=8.0,16.0Hz),3.84-4.11(2H,m),4.20-4.86(3H,m),7.21-7.32(1H,m),7.34-7.56(6H,m),7.69-7.98(6H,m),8.15(2H,d,J=8.0Hz),10.48(1H,d,J=4.0Hz),12.90(1H,sa)
61	1	ESI+:554,556 RMN 1:3.01(3H,s),3.66(2H,s),4.38(2H,s),7.19(1H,dd,J=2.5,8.6Hz),7.28-7.49(6H,m),7.64(1H,s),7.72-7.88(5H,m),8.08-8.16(2H,m),10.33(1H,s),12.30-13.04(2H,m)
62	1	ESI+:509,511
63	1	ESI+:559 RMN 1:2.55-2.65(1H,m),2.66-2.77(1H,m),2.87-3.01(2H,m),3.95-4.17(2H,m),4.43-4.66(2H,m),7.17-7.25(1H,m),7.34-7.50(4H,m),7.59-7.70(2H,m),7.85(4H,sa),8.07-8.19(2H,m),10.45-10.52(1H,m),
64	1	ESI+:597,599 RMN 1:2.61-2.75(2H,m),2.87-3.04(2H,m),3.97-4.23(2H,m),4.58-4.87(2H,m),7.12-7.26(1H,m),7.31-7.51(4H,m),7.85(4H,s),8.02-8.19(4H,m),8.34-8.40(1H,m),10.49(1H,sa),13.15(2H,sa)
65	1	ESI+:525,527
66 [#]	1	ESI+:553,555 RMN 1:2.84-3.09(2H,m),3.48-3.88(4H,m),3.94-4.30(2H,m),7.15-7.30(1H,m),7.34-7.59(6H,m),7.68-7.94(6H,m),8.08-8.22(2H,m),10.34-10.46(1H,m),12.86(1H,sa)
67 [#]	2	ESI+:577,579
68 [#]	1	ESI+:603

[#]Ejemplo de referencia

[Tabla 93]

Ej.	Sin.	Datos
69 [#]	1	ESI+:593,595
70	1	ESI+:583
71 [#]	1	ESI+:572 RMN 1:3.21(2H,d,J=8.0Hz),4.60(2H,s),4.71-4.80(1H,m),6.82(2H,d,J=8.0Hz),7.19(2H,d,J=8.0Hz),7.48(2H,d,J=8.0Hz),7.77-9.96(5H,m),8.06(1H,d,J=4.0Hz),8.18(1H,d,12.0Hz),8.24(3H,d,J=8.0Hz),8.61(1H,d,J=8.0Hz),8.85(1H,d,J=8.0Hz),10.50(1H,s)
72 [#]	1	ESI+:606
73 [#]	1	ESI+:608,610
74 [#]	1	ESI+:579
75 [#]	1	ESI+:553
76 [#]	1	ESI+:650
77	1	ESI+:554
78	1	ESI+:567,569 RMN 1:2.60-2.75(2H,m),2.88-3.04(2H,m),3.50-3.60(2H,m),3.88-4.13(2H,m),4.45-4.70(2H,m),7.04-7.52(9H,m),7.72-7.91(4H,m),8.11-8.20(2H,m),10.31-10.41(1H,m),12.00-13.30(2H,m)
79	1	ESI+:604
80	1	ESI+:548 RMN 1:4.06-4.46(2H,m),4.64-4.80(2H,m),7.47(2H,d,J=8.0Hz),7.75-8.14(10H,m),8.23(2H,d,J=8.0Hz),8.51-8.60(1H,m),10.39-10.48(1H,m)
81	1	ESI+:568
82 [#]	1	ESI+:621,623
83	1	ESI+:560,562
84 [#]	1	ESI+:571
85 [#]	1	ESI+:583,585
86 [#]	1	ESI+:571
87	1	ESI+:523,525
88 [#]	1	ESI+:539
89 [#]	1	ESI+:569
90	1	ESI+:615,617
91	1	ESI+:559
92	1	ESI+:559
93	1	ESI+:629
94	2	ESI+:568
95	2	ESI+:597,599 RMN 1:1.47(6H,s),2.75-2.88(1H,m),2.96-3.08(1H,m),3.55-3.67(2H,m),4.33-4.44(1H,m),6.73(2H,d,J=8.8Hz),7.07-7.22(3H,m),7.33(1H,d,J=8.4Hz),7.38-7.47(3H,m),7.95(4H,s),8.14(2H,d,J=8.4Hz),8.28-8.40(1H,m)
96	2	ESI+:611,613 RMN 1:1.44-1.48(6H,m),2.38-2.46(2H,m),2.73-2.90(3H,m),2.98(1H,dd,J=4.8,13.6Hz),4.34-4.43(1H,m),6.70-6.76(2H,m),7.07-7.12(2H,m),7.17(1H,dd,J=2.4,8.4Hz),7.32(1H,d,J=8.4Hz),7.41-7.46(3H,m),7.80(4H,s),8.12-8.18(2H,m),8.25(1H,d,J=8.0Hz),10.32(1H,s),12.82(2H, sa)

[#]Ejemplo de referencia

[Tabla 94]

Ej.	Sin.	Datos
97 [#]	1	ESI+:564
98 [#]	1	ESI+:555
99	2	ESI+:574
100 [#]	2	ESI+:566,568
101 [#]	2	ESI+:566,568
102 [#]	1	ESI+:562 RMN 1:1.37(3H,t,J=7.8Hz),4.28-4.44(1H,m),4.53-5.09(2H,m),7.45(2H,d,J=8.4Hz),7.58-8.55(12H,m)
103 [#]	2	ESI+:572
104 [#]	2	ESI+:542
105	1	ESI+:537
106 [#]	2	ESI+:556
107 [#]	2	ESI+:598
108	2	ESI+:553 RMN 1:1.33(3H,dd,J=8.0,16.0Hz),3.84-4.10(2H,m),4.21-4.85(3H,m),7.07-7.98(13H,m),8.15(2H,d,J=8.0Hz),10.49(1H,d,J=4.0Hz),12.92(1H, sa)
109	2	ESI+:553
110	2	ESI+:553,555
111	1	ESI+:560,562 RMN 1:3.04(3H,s),3.68(2H,s),4.26(2H,s),7.23(1H,dd,J=2.8,8.8Hz),7.37-7.48(5H,m),7.51(d,1H,J=2.8Hz),7.83(4H,s),8.10-8.16(2H,m),10.41(1H,s)
112 [#]	2	ESI+:542
113 [#]	2	ESI+:556 RMN 1:3.34-3.83(2H,m),4.02-4.38(2H,m),4.70-4.84(2H,m),7.25(2H,dd,J=8.4,15.2Hz),7.33-7.41(2H,m),7.43-7.51(2H,m),7.74-7.92(6H,m),8.00(1H,d,J=2.8Hz),8.05-8.13(1H,m),8.19-8.27(2H,m),8.51-8.57(1H,m),10.31(1H,d,J=4.4Hz)
114 [#]	1	ESI+:567
115	2	ESI+:553,555
116 [#]	1	ESI+:584
117 [#]	1	ESI+:556
118	1	ESI+:495, 497
119 [#]	1	ESI+:486 RMN 1:3.08(1H,dd,J=10.8,13.9Hz),3.22(1H,dd,J=4.4,13.9Hz),4.61-4.70(1H,m),6.94(1H,dd,J=2.1,8.6Hz),7.14-7.36(7H,m),7.44(2H,d,J=8.8Hz),7.70(1H,d,J=8.8Hz),7.79(4H, sa),8.18(2H,d,J=8.8Hz),8.75(1H,d,J=8.4Hz),10.35(1H, sa),11.64-11.70(1H,m),12.83(1H, sa)
120 [#]	2	ESI+:542
121 [#]	2	ESI+:562
122 [#]	1	ESI+:595,597
123 [#]	2	ESI+:553
124 [#]	2	ESI+:582,584

Ejemplo de referencia

[Tabla 95]

Ej.	Sin.	Datos
125 [#]	2	ESI+:600
126 [#]	2	ESI+:556
127	2	ESI+:567,569
128	2	ESI+:573
129	2	ESI+:567
130	2	ESI+:573
131	1	ESI+:509,511
132 [#]	1	ESI+:491
133 [#]	1	ESI+:495,497
134 [#]	1	ESI+:479

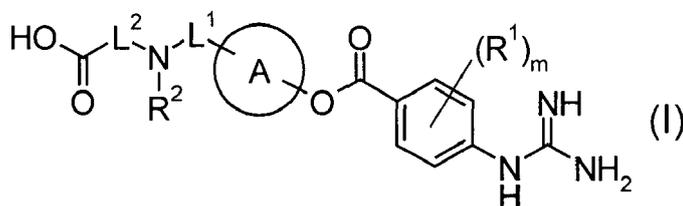
[#] Ejemplo de referencia

[Aplicabilidad industrial]

- 5 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene una acción inhibitoria de tripsina, y puede usarse como un agente para prevenir y/o tratar enfermedad renal como un agente que sustituirá a la terapia de dieta baja en proteínas, y un agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con tripsina, por ejemplo, pancreatitis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, encefalopatía hepática, gripe, y similares.

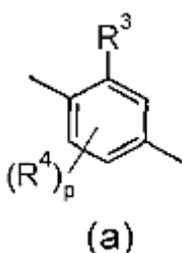
REIVINDICACIONES

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



en la que

el anillo A es la siguiente fórmula (a),



R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, anillo sustituido con uno o más -CO₂H y heterociclo aromático sustituido con uno o más -CO₂H; o H;

L¹ es -C(O)-alquilen C₁₋₆- o -C(O)-N(R⁶)-;

L² es -alquilen C₁₋₆- que puede estar sustituido con arilo que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H y -O-alquilen C₁₋₆-CO₂H; -alquilen C₁₋₆-fenilen-; -fenilen-alquilen C₁₋₆-; o -alquilen C₁₋₆-fenilen-alquilen C₁₋₆-;

R³ es halógeno;

R⁶ es H o alquilo C₁₋₆;

m es 0; y

p es 0.

2. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en el que L² es -alquilen C₁₋₆- que puede estar sustituido con arilo que puede estar sustituido con -O-alquilen C₁₋₆-CO₂H; o -fenilen-alquilen C₁₋₆-.

3. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, que es

N-((4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil)acetil)-4-carboxi-L-fenilalanina,

ácido 3-[(3-[(4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil)propanoil](carboximetil)amino]metil]benzoico,

N-(3-[(4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil)propanoil]-N-[3-(carboximetil)fenil]glicina,

ácido 3-[(3-[(4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil)propanoil](2-carboxietil)amino]metil]benzoico,

ácido 2-[(3-[(4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil)propanoil]amino]metil]benzoico,

ácido 2-[(3-[(4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil)propanoil](carboximetil)amino]metil]benzoico,

N-((4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil)acetil)-O-(carboximetil)-L-tirosina,

ácido 3-[(2-[(3-[(4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil)propanoil](carboximetil)amino]etil]benzoico,

ácido 3-[(2-[(4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil)propanoil](carboximetil)amino]metil]benzoico,

- ácido 3-({{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}}(metil)carbamoil}(carboximetil)amino)metil)benzoico,
- 5 ácido 4-{{3-{{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}}propanoil}(carboximetil)amino)metil}tiofen-2-carboxílico,
- ácido 5-{{3-{{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}}propanoil}(carboximetil)amino)metil}isofáltico,
- 10 N-(3-{{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}}propanoil)-N-[3-(carboximetil)encil]glicina,
- N-{{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}}acetil)-O-(2-carboxipropan-2-il)-L-tirosina,
- 15 N-(3-{{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}}propanoil)-O-(2-carboxipropan-2-il)-L-tirosina,
- ácido 3-{{2-{{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}}propanoil}(carboximetil)amino)metil}benzoico, o
- 20 ácido 4-({{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}}(metil)carbamoil}(carboximetil)amino)metil}tiofen-2-carboxílico,
- o una sal del mismo.
4. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 3, en el que el compuesto es ácido 3-{{3-{{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}}propanoil}(carboximetil)amino)metil}benzoico.
- 25 5. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 3, en el que el compuesto es N-(3-{{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}}propanoil)-N-[3-(carboximetil)encil]glicina.
6. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 3, en el que el compuesto es ácido 2-{{3-{{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}}propanoil}(carboximetil)amino)metil}benzoico.
- 30 7. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 3, en el que el compuesto es ácido 3-{{2-{{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}}propanoil}(carboximetil)amino)metil}benzoico.
- 35 8. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 3, en el que el compuesto ácido 4-{{3-{{4-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-2-clorofenil}}propanoil}(carboximetil)amino)metil}tiofen-2-carboxílico.
9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, para su uso en un método de prevención o tratamiento de enfermedades renales.
- 45 11. El compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en un método de prevención o tratamiento de enfermedades renales.