

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 024**

51 Int. Cl.:

C07D 307/68	(2006.01) A61P 3/06	(2006.01)
A61K 31/341	(2006.01) A61P 3/08	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
A61K 31/4025	(2006.01) A61P 5/50	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/435	(2006.01) C07D 333/38	(2006.01)
A61K 31/4365	(2006.01) C07D 405/06	(2006.01)
A61K 38/00	(2006.01) C07D 409/06	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01) C07D 417/06	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01) C07D 495/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2012 PCT/JP2012/064664**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO2012169579**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2012 E 12797649 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2725016**

54 Título: **Derivado de éster de ácido carboxílico heterocíclico**

30 Prioridad:

07.06.2011 JP 2011127700

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

20.06.2017

73 Titular/es:

**EA PHARMA CO., LTD. (100.0%)
2-1-1, Irifune Chuo-ku
Tokyo 104-0042, JP**

72 Inventor/es:

**SUZUKI, TAMOTSU;
KOSHIBA, TAKAHIRO;
TOKUMASU, MUNETAKA y
OHSUMI, KOJI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 618 024 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de éster de ácido carboxílico heterocíclico

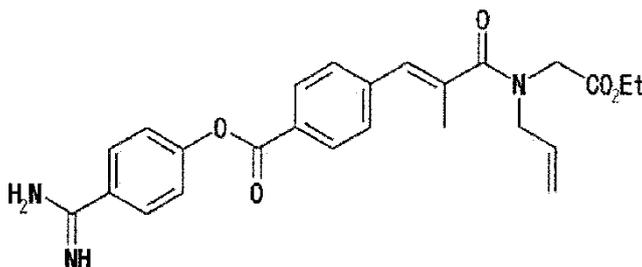
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de éster de ácido carboxílico heterocíclicos que tienen actividad inhibidora de serina proteasa (en particular, tripsina y enteropeptidasa). La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen dicho derivado de éster de ácido carboxílico heterocíclico y fármacos para la profilaxis o el tratamiento de diabetes.

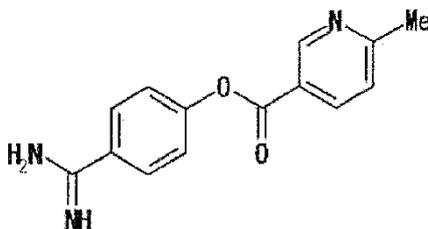
Antecedentes de la técnica

10 En la actualidad, se utilizan clínicamente secretagogos de insulina (sulfonilureas) inhibidores de la absorción de glucosa (inhibidores de α -glucosidasa), sensibilizadores de insulina (biguanida, derivados de tiazolidina) y similares, como fármacos terapéuticos para la diabetes. Sin embargo, dado que todos ellos van acompañados de efectos secundarios, tales como hipoglucemia, diarrea, acidosis láctica, edema y similares, presentan un efecto insuficiente, por lo que sigue habiendo una necesidad de un medicamento que satisfaga las necesidades clínicas.

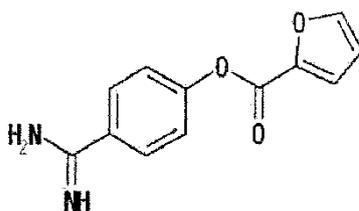
15 En los últimos años, se ha notificado que un éster de ácido benzoico, que tiene actividad inhibidora de proteasa y está representado por el compuesto que se muestra a continuación, tiene una acción supresora de la elevación de glucemia en un modelo animal de diabetes (documento de patente 1). Se considera que el compuesto que se muestra a continuación presenta una actividad inhibidora de enzima sobre tripsina, trombina, calicreínas pancreáticas y plasmáticas, plasmina y similares, así como una acción antagonista del receptor de leucotrieno. Asimismo, se ha notificado una actividad inhibidora de enteropeptidasa del compuesto que se muestra a continuación (documento distinto de patente 1). No obstante, siguen existiendo muchos puntos sin aclarar en la relación entre dichas acciones y la acción supresora de la elevación de glucemia.



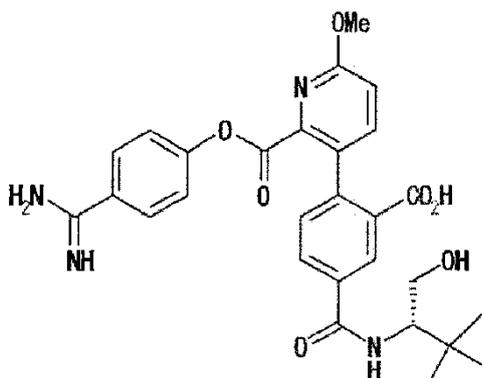
25 Por otra parte, en lo que se refiere a la estructura del éster de ácido carboxílico heterocíclico, el documento de patente 2 describe un compuesto como fármaco terapéutico para la pancreatitis. En dicho documento, se describen solamente compuestos de éster de ácido carboxílico heterocíclicos, en donde el sustituyente de la fracción ácido carboxílico heterocíclico es un grupo metilo o un grupo metoxi, o compuestos sin sustituir, tal como se representan en la fórmula a continuación. Si bien se describe que dichos compuestos presentan una actividad inhibidora de tripsina, quimotripsina y trombina, no se da ninguna descripción acerca de la actividad inhibidora de enteropeptidasa ni de la acción supresora de la elevación de glucemia.



30 Además, el documento no de patente 2 describe también un éster de ácido carboxílico heterocíclico que tiene una actividad inhibidora de proteasa, que está representado por la fórmula que se muestra a continuación. No obstante, únicamente se describen compuestos en donde la fracción heterocíclica está sin sustituir, y no se ofrece ninguna descripción en lo que se refiere a la actividad inhibidora de enteropeptidasa y la actividad supresora de la elevación de la glucemia de estos compuestos.



Asimismo, el documento de patente 3 describe un compuesto representado por la fórmula que se muestra a continuación. Sin embargo, tiene una estructura en donde un grupo arilo está unido directamente con la fracción heterocíclica, que es completamente diferente del compuesto de la presente invención. Dicho documento describe una actividad inhibidora contra el factor VIIa de coagulación de la sangre; sin embargo, no se ofrece ninguna descripción acerca de la actividad inhibidora de enteropeptidasa y la acción supresora de la elevación de glucemia.



Por otra parte, la tripsina es una de las serina proteasas intestinales y se produce por degradación de tripsinógeno inactivo mediante la enteropeptidasa. Se sabe que la tripsina activa diversas enzimas digestivas al actuar sobre quimotripsinógeno, proelastasa, procarboxilestearasa, procolipasa y pro-sucrasa-isomaltasa, y similares. Por lo tanto, se considera que un inhibidor de enteropeptidasa y tripsina reduce la capacidad digestiva de proteínas, lípidos y carbohidratos, y es eficaz como fármaco para la profilaxis o el tratamiento de obesidad e hiperlipidemia.

El documento de patente 4 describe que un medicamento que inhibe tanto enteropeptidasa como tripsina es interesante como agente reductor de las grasas del organismo. Además, el documento de patente 5 presenta un compuesto que tiene actividad inhibidora contra enteropeptidasa, tripsina, plasmina, calicreína y similares como fármaco contra la obesidad. Sin embargo, ninguna de estas publicaciones describe la supresión de la elevación de glucemia ni el efecto hipoglucémico al que da lugar la inhibición simultánea de enteropeptidasa y tripsina, y el inhibidor de proteasa descrito en dicho documento tiene una estructura completamente diferente de la del compuesto de la presente invención.

Lista de documentos

Documentos de patente

Documento de patente 1: WO2006/057152

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

Documento de patente 3: WO99/41231

Documento de patente 4: WO2006/050999

Documento de patente 5: WO2009/071601

Documentos no de patente

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

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

Además, la patente europea EP 0556024A y la patente japonesa JP 5213927A describen ciertos derivados de amidinonaftil furancarboxilato que tienen un efecto inhibidor sobre enzimas tales como tripsina, plasmina, calicreína y trombina.

Compendio de la invención

Problemas que se resuelven con la presente invención

5 Por lo tanto, para satisfacer mejor las necesidades clínicas en lo que se refiere a los aspectos del efecto, la seguridad y similares, es deseable un inhibidor hipoglucémico que tenga una acción inhibitoria de la serina proteasa, que sea un nuevo fármaco para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes.

La presente invención se dirige a proporcionar un derivado de éster de ácido carboxílico, que es un nuevo compuesto que tiene acción inhibitoria de serina proteasa.

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

10 La presente invención se dirige también a proporcionar nuevos inhibidores hiperglucémicos o agentes hipoglucémicos y, además, un fármaco para la profilaxis y/o el tratamiento de cualquiera de diabetes, obesidad, hiperlipidemia, complicación diabética y síndrome metabólico.

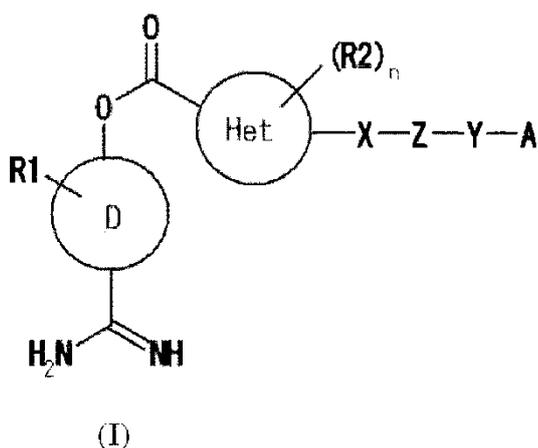
Medios para resolver los problemas

15 En vista de la situación actual que se ha mencionado anteriormente, los autores de la presente invención han llevado a cabo un exhaustivo estudio y han considerado que la inhibición simultánea de tripsina y enteropeptidasa es particularmente eficaz para la supresión de la elevación de glucemia. Dichos autores han sintetizado diversos derivados de éster de ácido carboxílico heterocíclicos, que son nuevos compuestos, han evaluado la actividad inhibitoria de tripsina y enteropeptidasa, y han descubierto que ciertos derivados de éster de ácido carboxílico heterocíclicos son inhibidores de proteasa, que las inhiben simultáneamente, lo que ha tenido como resultado que se
20 haya completado la presente invención. Asimismo, han descubierto también que dichos compuestos representativos presentan un efecto supresor de la elevación de glucemia en un modelo animal de diabetes.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un derivado de éster de ácido carboxílico heterocíclico representado por la fórmula (I) que se muestra a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en adelante, denominado a veces también simplemente "el compuesto de la presente invención"), una composición
25 farmacéutica que lo contiene, y un inhibidor de serina proteasa que lo contiene como principio activo.

La presente invención se refiere a lo siguiente.

1. Un compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

30 D es un anillo de benceno o un anillo de naftaleno,

R1 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

Het es furano o tiofeno,

n es 0, o n es 1 o 2, y R2 es un grupo alquilo inferior,

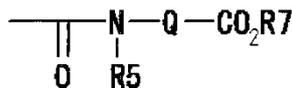
35 X es un grupo alquileo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), seleccionándose el sustituyente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcoxi inferior, un grupo acilo inferior y un grupo oxo (siempre que, cuando el grupo alquileo tenga un sustituyente(s) y A sea CO₂R6, entonces el

sustituyente sea distinto a un grupo oxo),

5 Z es -N(R3)- en donde R3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo alqueno inferior, que tiene opcionalmente sustituyente(s), o un grupo cicloalquilo inferior que tiene sustituyente(s), seleccionándose el sustituyente del grupo que consiste en un grupo carboxilo y -CONH-CH₂-CO₂H,

Y es un enlace simple o -C(R4a)(R4b)- en donde R4a y R4b son cada uno de ellos independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo aralquilo,

A es -CO₂R6 en donde R6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo representado por la fórmula (II)



10 (II)

en donde

R5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), o un grupo alqueno inferior, que tiene opcionalmente sustituyente(s), seleccionándose el sustituyente del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, y un grupo fosfona,

15 Q es un grupo alqueno inferior, que tiene opcionalmente sustituyentes(s), seleccionándose el sustituyente del grupo que consiste en un grupo carboxilo y un grupo sulfo,

R7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R2 y R3 están unidos opcionalmente para formar tetrahidropiridina,

20 R3 y R4a están unidos opcionalmente para formar un heteroanillo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, tiazolidina y tetrahidroisoquinolina,

R3 y R4a y R4b están unidos opcionalmente para formar pirrol, y R4a y R4b están unidos opcionalmente para formar un cicloalcano inferior,

y en donde

25 "grupo alquilo inferior" significa una cadena lineal o ramificada o un grupo alquilo cíclico que tiene un número de carbonos de 1 a 6,

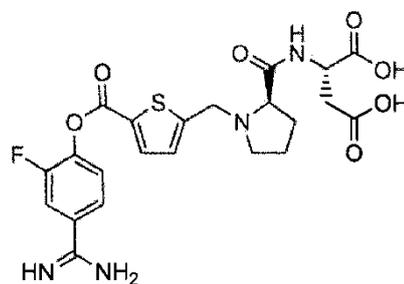
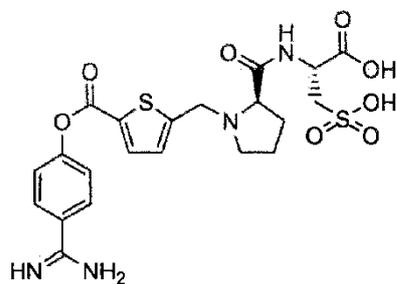
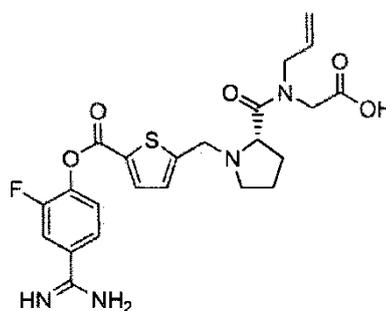
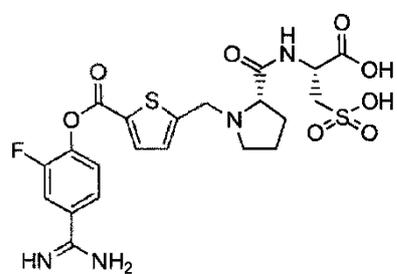
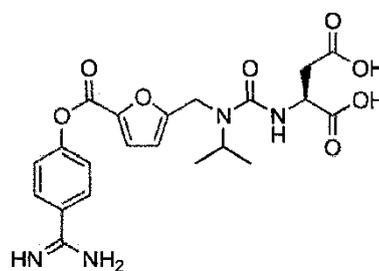
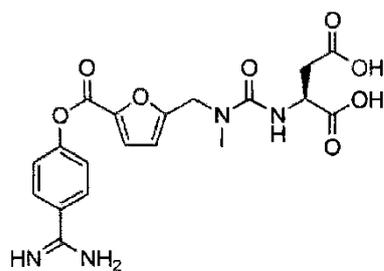
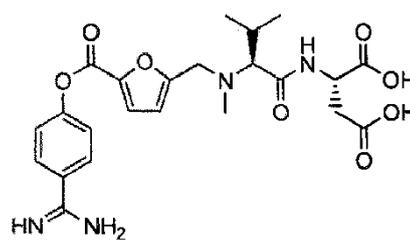
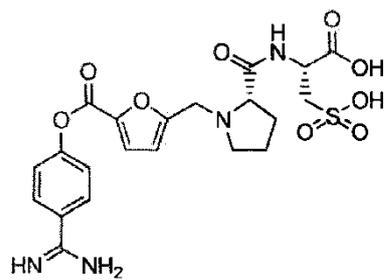
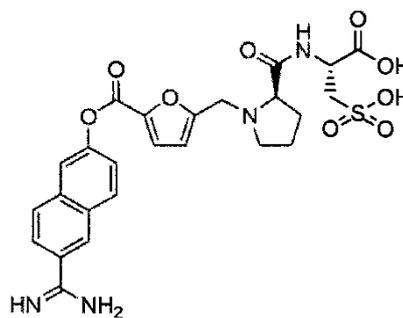
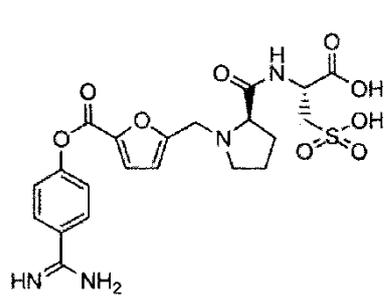
30 "grupo alqueno inferior" significa un grupo alqueno de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 a 6, "grupo alqueno inferior" significa un grupo alqueno de cadena lineal o cadena ramificada o cíclico que tiene un número de carbonos de 1 a 6, "grupo acilo inferior" significa un grupo acilo que tiene una cadena lineal o una cadena ramificada o un grupo alquilo cíclico o un grupo alqueno que tiene un número de carbonos de 1 a 6,

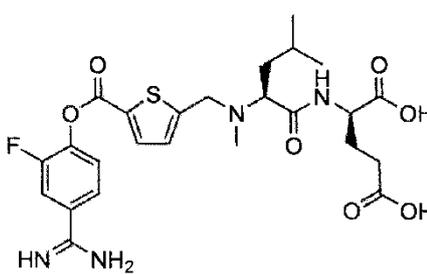
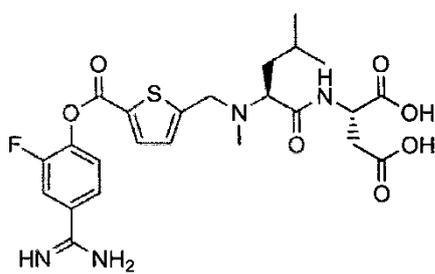
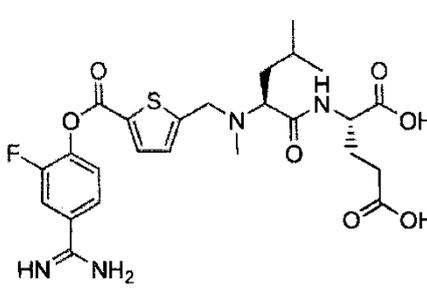
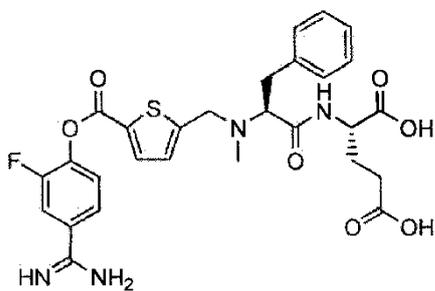
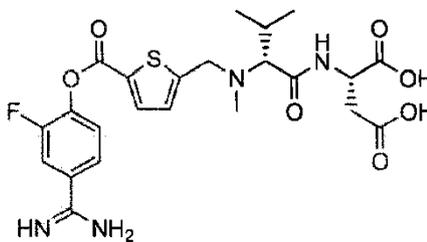
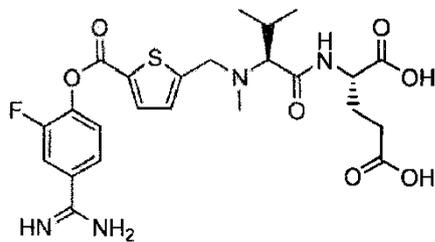
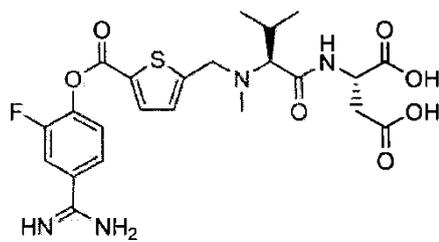
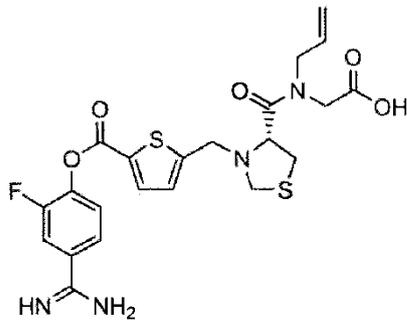
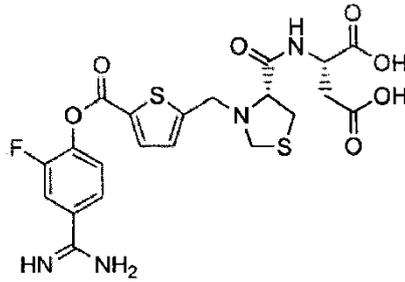
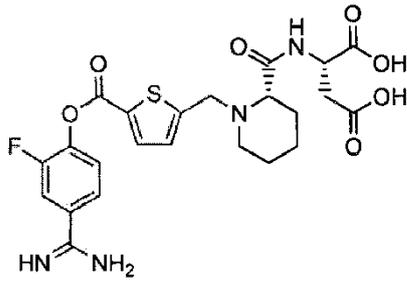
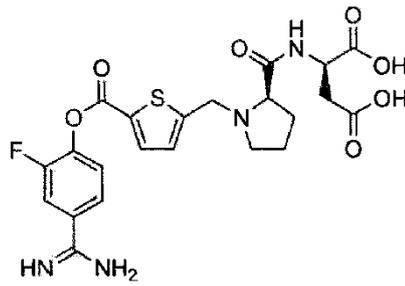
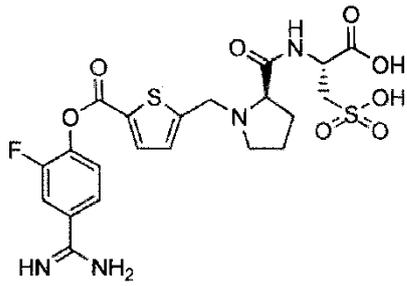
"grupo alcoxi inferior" significa un grupo alcoxi que tiene una cadena lineal, una cadena ramificada o un grupo alquilo cíclico que tiene un número de carbonos de 1 a 6, y

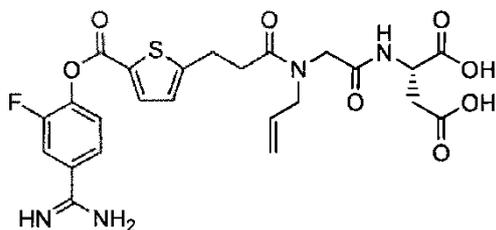
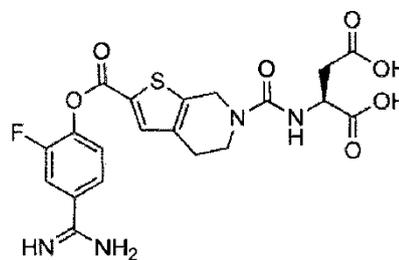
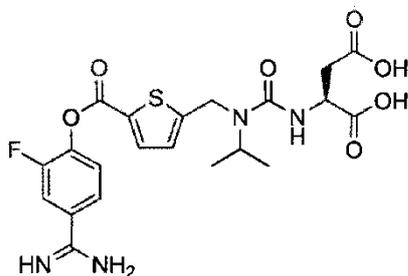
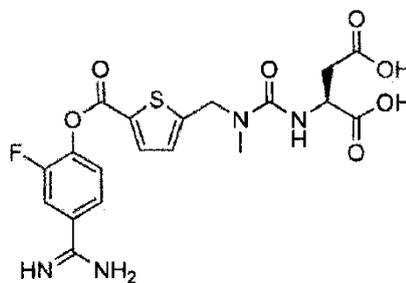
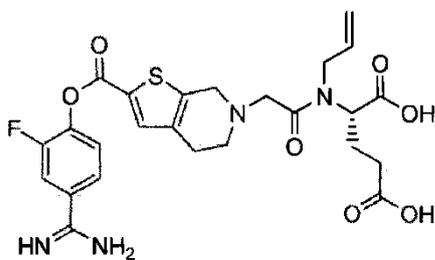
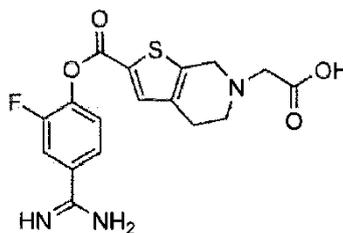
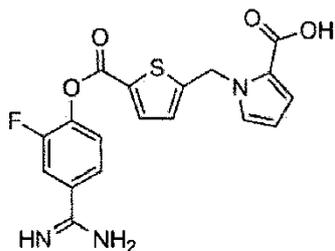
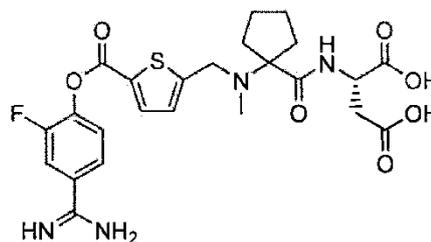
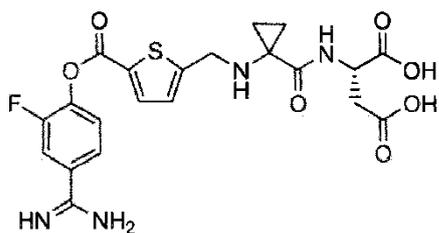
"cicloalcano inferior" significa un cicloalcano que tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

35 2. El compuesto [1] antes mencionado en donde X es un grupo alqueno inferior sustituido por un grupo oxo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto [1] antes mencionado de una cualquiera de las fórmulas que se describen a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:







10

4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de [1] a [3] antes mencionadas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

15

5. El compuesto según una cualquiera de [1] a [3] antes mencionadas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como principio activo en la profilaxis o terapia de diabetes, obesidad, hiperlipidemia, complicación diabética o síndrome metabólico.

Dado que el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de serina proteasa y una acción supresora de la glucemia, se puede utilizar preferiblemente como fármaco para la profilaxis o el tratamiento de diabetes.

Descripción de las realizaciones

A continuación, se explica la presente invención en detalle.

5 En la presente memoria descriptiva, la frase “que tiene opcionalmente sustituyente(s)” significa “que está sustituido o sin sustituir”. A no ser que se especifique de otro modo, la posición y el número de sustituyentes puede ser cualquiera y no está limitado en particular. Cuando está sustituido por dos o más sustituyentes, el (los) sustituyente(s) puede(n) ser igual(es) o diferente(s).

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

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

15 El grupo “alqueno inferior” es un grupo alqueno de cadena lineal o cadena ramificada o cíclico que tiene un número de carbonos de 1 a 6, dando preferencia a una cadena lineal o cadena ramificada. Por ejemplo, se pueden mencionar grupo metileno, grupo etileno, grupo trimetileno $-(\text{CH}_2)_3-$, grupo tetrametileno $-(\text{CH}_2)_4-$, grupo pentametileno $-(\text{CH}_2)_5-$, grupo hexametileno $-(\text{CH}_2)_6-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, y similares.

20 Entre los ejemplos de “átomo de halógeno” se incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares.

25 El “grupo acilo inferior” es un grupo acilo que tiene una cadena lineal o una cadena ramificada o cíclico, un grupo alqueno inferior o un grupo alquilo cíclico que tiene un número de carbonos de 1 a 6. Por ejemplo, se pueden mencionar un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloilo, un grupo hexanoilo, un grupo acrililo, un grupo metacrililo, un grupo crotonilo, un grupo isocrotonoilo, un grupo ciclopropanoilo, un grupo ciclobutanoilo, un grupo ciclopentanoilo, un grupo ciclohexanoilo y similares.

30 El “grupo alcoxilo inferior” es un grupo alcoxilo que tiene una cadena lineal, una cadena ramificada o un grupo alquilo cíclico que tiene de 1 a 6 carbonos. Por ejemplo, se pueden mencionar un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo n-butoxi, un grupo n-pentiloxi, un grupo n-hexiloxi, un grupo isopropoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi y un grupo ciclohexiloxi.

El “cicloalcano inferior” es un cicloalcano que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, se puede mencionar ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

35 El “grupo cicloalquilo inferior” es un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden mencionar un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.

El “grupo aralquilo” es un grupo arilalquilo en donde la fracción arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono y la fracción alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden mencionar un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo naftilmetilo y similares.

40 La “serina proteasa” en la presente memoria descriptiva es una proteasa que tiene un resto catalítico, un resto serina que tiene nucleofilia. Por ejemplo, se pueden mencionar tripsina, quimotripsina, elastasa, enteropeptidasa, calicreína, trombina, factor Xa, triptasa y similares. Además, la “inhibición de serina proteasa” en la presente memoria descriptiva significa una disminución o desaparición de la actividad serina proteasa mencionada. Preferiblemente, se trata de la inhibición de la actividad de serina proteasas intestinales como tripsina, enteropeptidasa, quimotripsina, elastasa y similares, siendo particularmente preferible la inhibición de las actividades de tripsina y enteropeptidasa.

45 El inhibidor de serina proteasa de la presente invención es un inhibidor dual que inhibe simultáneamente al menos tripsina y enteropeptidasa.

50 Diabetes en la presente memoria descriptiva significa diabetes melitus tipo I y diabetes melitus tipo II, dándose preferencia a la diabetes melitus tipo II.

En la presente invención, el derivado de éster de ácido carboxílico heterocíclico representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente como se indica a continuación.

En la fórmula (I), D es preferiblemente un anillo de benceno.

En la fórmula (I), R1 es un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno. "Halógeno" incluye por ejemplo un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo. Son particularmente preferibles un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

5 En la fórmula (I), X es preferiblemente un grupo alquileo inferior de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, más preferiblemente, un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo trimetileno.

En la fórmula (I), cuando el grupo alquileo inferior para X tiene sustituyente(s), el número de sustituyentes es preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2, siendo aún más preferible 1. También preferiblemente, el grupo alquileo inferior para X está sin sustituir.

10 También es preferible una realización en donde X es un grupo alquileo inferior de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (p.ej. grupo metileno, grupo etileno, grupo trimetileno), , que tiene opcionalmente un grupo oxo. No obstante, cuando A es -CO₂R6, el grupo alquileo inferior para X está sin sustituir.

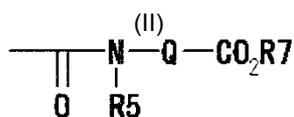
Cuando el grupo R3 tiene sustituyente(s), el número de sustituyentes es preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2, siendo aún más preferible 1. También preferiblemente, el grupo para X está sin sustituir.

15 En una realización, Y es -C(R4a)(R4b)-, R4b es un átomo de hidrógeno y R3 y R4a están unidos para formar un heteroanillo. El heteroanillo formado por R3 y R4a unidos entre sí se selecciona entre pirrolidina , piperidina, tiazolidina y tetrahidroisoquinolina.

En otra realización, Y es -C(R4a)(R4b)-, y R3 y R4a y R4b están unidos para formar un heteroanillo. El heteroanillo formado por R3 y R4a y R4b unidos entre sí es pirrol.

20 En otra realización más, Y es -C(R4a)(R4b)-, y R4a y R4b están unidos para formar cicloalcano inferior. Entre los ejemplos de cicloalcano inferior formado por R4a y R4b unidos entre sí se incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano. Son particularmente preferibles ciclopropano y ciclopentano.

En la fórmula (I), A es -CO₂R6, en donde R6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o un grupo representado por la fórmula (II)



25 (II)
en donde R⁵, Q y R⁷ se han definido anteriormente.

Cuando un grupo representado por A es -CO₂R6, R6 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (II), R5 es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo alilo.

30 En la fórmula (II), cuando un grupo para R5 tiene sustituyente(s), son preferibles un grupo carboxilo o un grupo sulfo. El número de sustituyentes es preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2, siendo más preferible aún 1. También preferiblemente el grupo para R5 está sin sustituir.

En la fórmula (II), Q es preferiblemente un grupo alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden mencionar -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)- y similares.

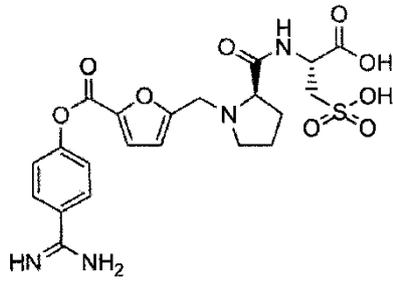
35 En la fórmula (II), cuando el grupo alquileo inferior para Q tiene sustituyente(s), el número de sustituyentes es preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2, siendo aún más preferible 1. También preferiblemente el grupo para Q está sin sustituir.

Como Q se puede mencionar un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, que está sustituido por un sustituyente seleccionado entre un grupo carboxilo y un grupo sulfo.

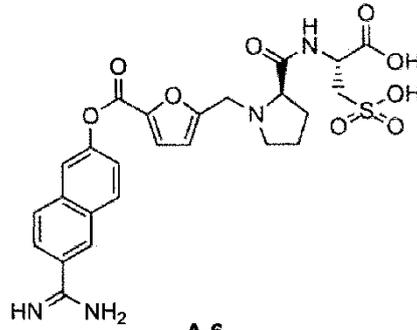
En la fórmula (II), R7 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

40

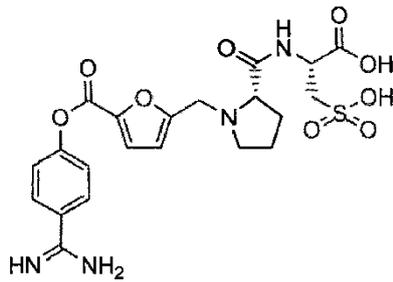
Es preferible un derivado de éster de ácido carboxílico heterocíclico representado por cualquiera de las siguientes fórmulas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



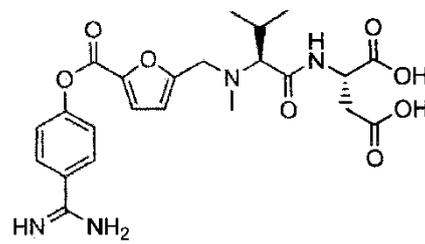
A-5



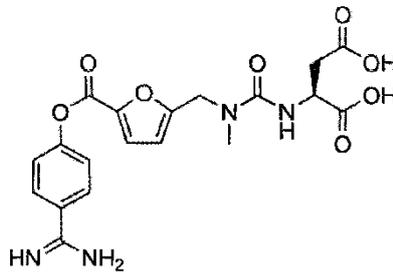
A-6



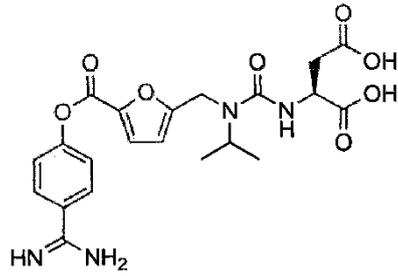
A-10



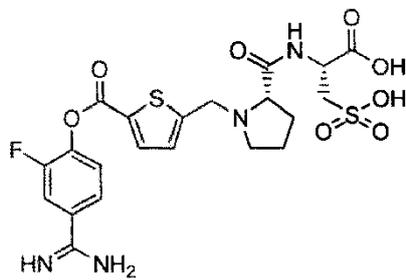
A-14



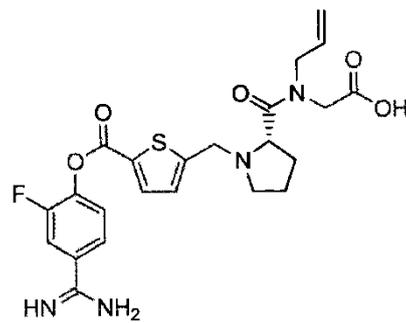
A-20



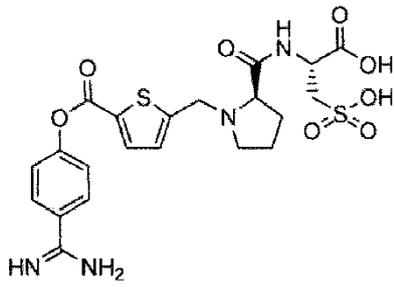
A-21



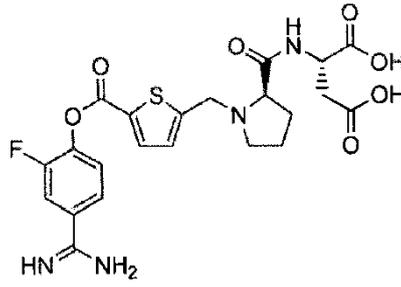
B-10



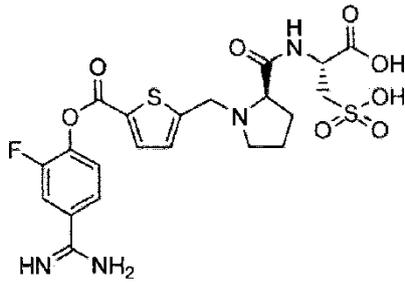
B-11



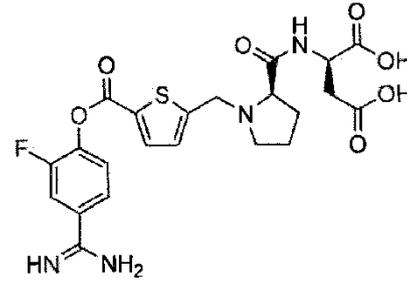
B-12



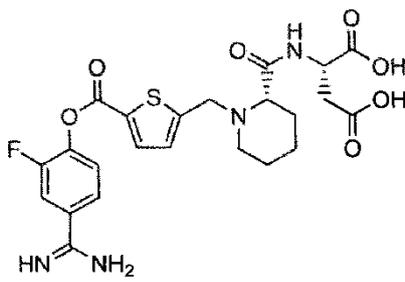
B-13



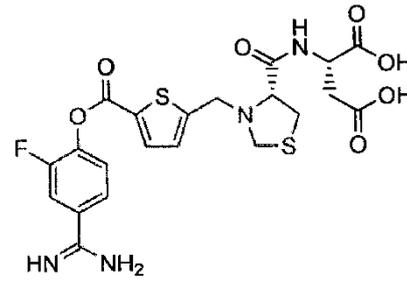
B-14



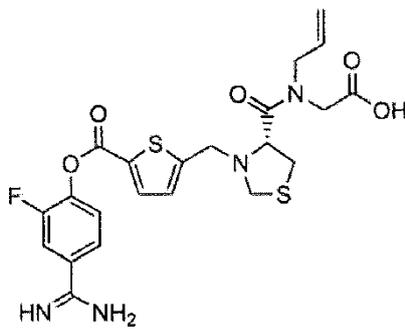
B-15



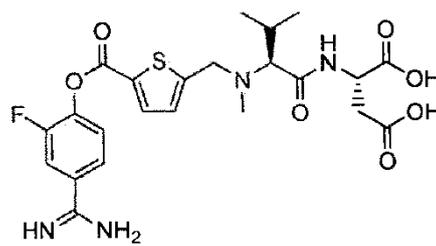
B-18



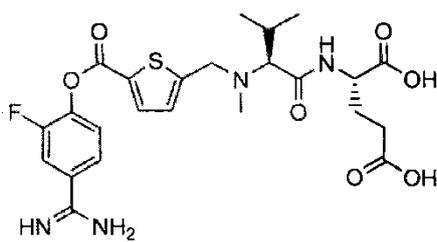
B-20



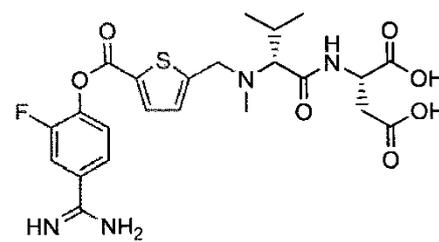
B-21



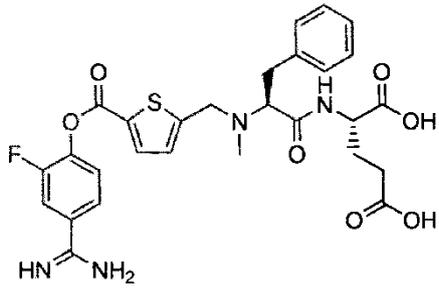
B-23



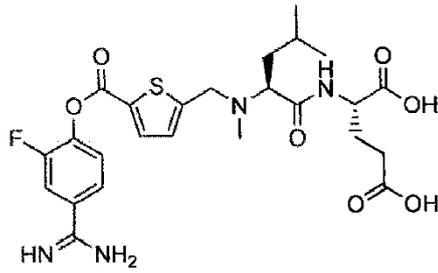
B-26



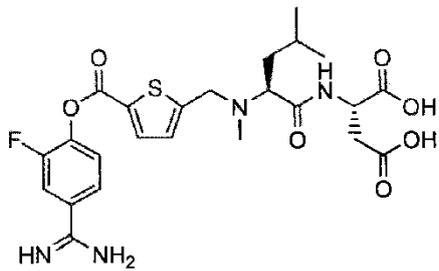
B-27



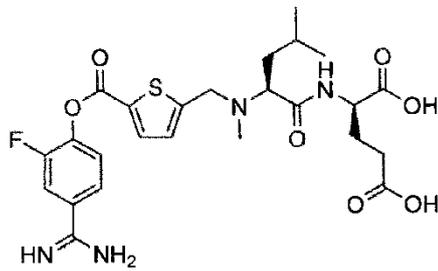
B-29



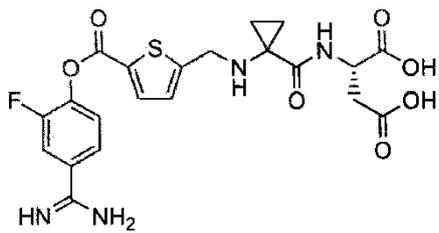
B-32



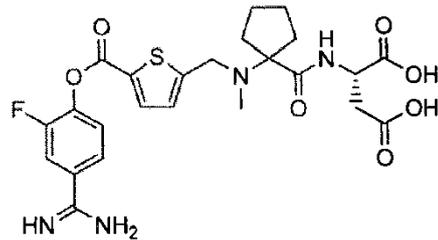
B-35



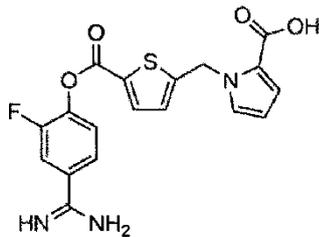
B-36



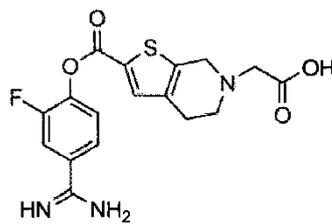
B-37



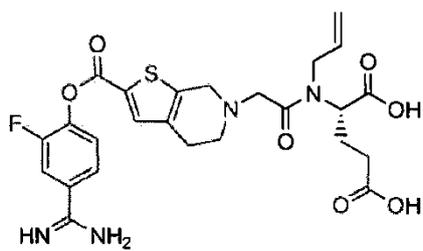
B-41



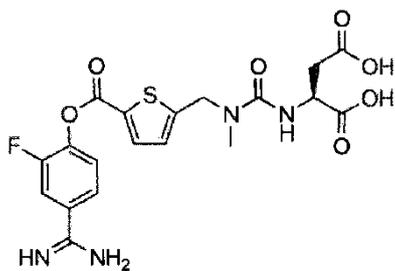
B-42



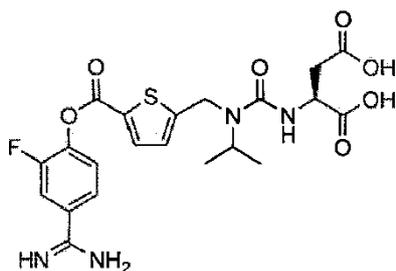
B-43



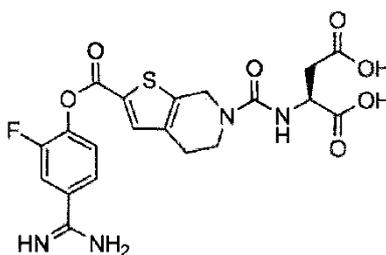
B-45



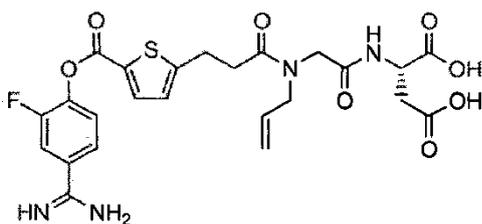
B-46



B-47



B-55



B-56

5 En cuanto a la actividad inhibitoria de serina proteasa, es preferible una actividad de inhibición de tripsina y enteropeptidasa simultáneamente.

10 Cuando el compuesto de la presente invención puede formar una sal, es preferible una sal farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables para un compuesto que tiene un grupo ácido, como por ejemplo un grupo carboxilo y similares, se incluye una sal de amonio, sales de metales alcalinos como sodio, potasio y similares, sales de metales alcalinotérreos, como calcio, magnesio y similares, una sal de aluminio, una sal de zinc, sales con aminas orgánicas como trietilamina, etanolamina, morfina, piperidina, piperazina, dicitclohexilamina y similares, y sales con un aminoácido básico como arginina, lisina y similares. Entre los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables para un compuesto que tiene un grupo básico se incluyen sales con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y similares, sales con un ácido carboxílico orgánico como ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido butírico, ácido hibénico, ácido pamoico, ácido enántico, ácido decanoico, ácido teóclico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido mandélico, ácido málico y similares, y sales con un ácido sulfónico orgánico como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluensulfónico y similares.

20 El compuesto de la presente invención abarca también todos los isómeros ópticos, estereoisómeros, tautómeros, rotámeros y mezclas de los mismos en relaciones opcionales. Éstos se pueden obtener cada uno de ellos como un solo producto según un método de síntesis y un método de separación conocidos en sí. Por ejemplo, se puede obtener un isómero óptico utilizando un producto intermedio sintético ópticamente activo o resolviendo ópticamente un racemato de un producto intermedio o producto final sintético a través de un método convencional.

25 El compuesto de la presente invención incluye también solvatos del compuesto, tales como hidratos, aductos de alcohol y similares.

30 El compuesto de la presente invención se puede convertir en un profármaco. Profármaco significa un compuesto que se transforma en el organismo para producir el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden mencionar los casos en los que una forma activa contiene un grupo carboxilo o un grupo ácido fosfórico, un éster del mismo, una amida del mismo o similar. Cuando una forma activa contiene un grupo carboxilo, se puede mencionar un grupo que se convierte en grupo carboxilo mediante el metabolismo oxidativo, como por ejemplo un grupo hidroxilmetilo y similares. Además, cuando la forma activa contiene un grupo amino, entre los ejemplos del mismo se incluyen una amida del mismo, un carbamato del mismo y similares. Cuando la forma activa contiene un grupo hidroxilo, entre los ejemplos del mismo se incluyen ésteres del mismo, carbonatos del mismo, carbamatos del mismo y similares. Cuando el compuesto de la presente invención se convierte en un profármaco, se puede unir a un aminoácido o un sacárido.

40 La conversión del compuesto de la presente invención mediante una enzima metabólica y similar en el organismo tiene como resultado un metabolito del compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden mencionar un compuesto en donde se introduce un grupo hidroxilo en el anillo de benceno del compuesto de la presente invención debido al metabolismo, un compuesto en donde se une ácido glucurónico, glucosa o un aminoácido a la fracción ácido carboxílico del compuesto de la presente invención o se añade un grupo hidroxilo a través del metabolismo, y

similares.

El compuesto de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presentan una acción supresora de la elevación de glucemia superior para mamíferos, tales como seres humanos, bovinos, caballos, perros, ratones, ratas y similares, y se puede utilizar como medicamento, que se administra como tal o como una composición farmacéutica que lo contiene mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable según un método conocido en sí. Si bien generalmente es preferible la administración oral, también se puede emplear la administración parenteral (p.ej. vías intravenosa, subcutánea, intramuscular, supositorios, enema, pomada, parches, sublingual, gotas oculares, administración por inhalación y similares). Si bien la dosis empleada para los objetos mencionados, se determina según el efecto de tratamiento deseado, el método de administración, la duración del tratamiento, la edad, el peso corporal y similares, se aplica una dosis diaria de 1 µg a 10 g para administración oral y de 0.01 µg a 1 g para administración parenteral, administrados generalmente a un adulto por la vía oral o parenteral en una o varias porciones al día. Además, el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica mencionada constituye aproximadamente de 0,01% en peso a 100% en peso de la composición total.

Entre los ejemplos de vehículo farmacéuticamente aceptable para la composición farmacéutica de la presente invención se incluyen diversas sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas utilizadas convencionalmente como materiales de preparación. Por ejemplo, se pueden mencionar un excipiente, un lubricante, un aglutinante, un disgregante, un polímero hidrosoluble y una sal inorgánica básica en una preparación sólida; un disolvente, un agente de solubilización, un agente de suspensión, un agente de isotonicidad, un agente tampón y un agente suavizante en una preparación líquida, y similares. Cuando sea necesario, se pueden utilizar también aditivos como conservantes, antioxidantes, colorantes, un agente edulcorante, un agente acidulante, un agente efervescente, aroma y similares.

La forma de dosis de dicha composición farmacéutica puede ser un comprimido, un polvo, una píldora, un granulado, una cápsula, un supositorio, una solución, un agente recubierto de azúcar, una formulación de liberación prolongada, un jarabe, una suspensión, una emulsión, trociscos, un agente sublingual, una preparación adhesiva, un disgregante oral (comprimido), un inhalador, un enema, una pomada, un parche, una cinta o gotas oculares, y éstos se pueden producir utilizando auxiliares de formulación convencionales y según un método convencional.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede producir según un método convencional empleado en el campo técnico de la formulación farmacéutica, por ejemplo, el método descrito en la farmacopea japonesa y similares. A continuación, se explican con detalle métodos de producción específicos para la preparación.

Por ejemplo, cuando se prepara el compuesto de la presente invención como una preparación oral, se añaden además un excipiente y, cuando es necesario, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, un agente aromatizante y similares, y se procesa la mezcla para dar por ejemplo un comprimido, un polvo, una píldora, un granulado, una cápsula, un supositorio, una solución, un agente recubierto con azúcar, una formulación de liberación prolongada, un jarabe y similares, según un método convencional. Entre los ejemplos de excipientes se incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, sorbitol, celulosa cristalina, y similares. Entre los ejemplos de aglutinante se incluyen polialcohol vinílico, poliéter vinílico, etil celulosa, metil celulosa, goma arábica, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, polivinil pirrolidona y similares. Entre los ejemplos de disgregante se incluyen almidón, agar, gelatina en polvo, celulosa cristalina, carbonato cálcico, hidrógeno carbonato de sodio, citrato cálcico, dextrano, pectina y similares. Entre los ejemplos de lubricante se incluyen estearato de magnesio, talco, polietilén glicol, sílice, aceite vegetal hidrogenado y similares. Como colorante se utiliza un colorante cuya adición a un producto farmacéutico es aceptable y como agente aromatizante, se utilizan cacao en polvo, mentol, ácido aromático, aceite de pipermin, borneol, rama de canela en polvo y similares. Cuando es necesario, se aplica un recubrimiento sobre estos comprimidos y granulados según sea apropiado, como por ejemplo un recubrimiento de azúcar, un recubrimiento de gelatina y similares.

En caso de preparar una inyección, se añaden un ajustador del pH, un agente tampón, un estabilizante, un conservante y similares, cuando es necesario, y se procesa la mezcla para dar una inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa según un método convencional.

Si bien el compuesto de la presente invención se puede utilizar como agente para la profilaxis o el tratamiento de diabetes, tal como se ha mencionado anteriormente, también se puede utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos para la diabetes y agentes para la profilaxis o el tratamiento de complicaciones diabéticas utilizados generalmente. Entre los ejemplos de agentes terapéuticos para la diabetes y agentes para la profilaxis o el tratamiento de complicaciones diabéticas utilizados generalmente, se incluyen combinaciones y mezclas de una o más clases de preparaciones de insulina, derivados de insulina, agentes de tipo insulina, secretagogos de insulina, sensibilizadores de insulina, biguanida, inhibidor de gluconeogénesis, inhibidor de la absorción de la glucosa, inhibidor de la reabsorción renal de la glucosa, agonista β3 adrenoceptor, péptido 1 (7-37) similar al glucagón, análogos de péptido 1 (7-37) similar al glucagón, agonista de receptor de péptido 1 similar al glucagón, inhibidor de dipeptidil peptidasa, inhibidor de aldosa reductasa, inhibidor de la formación del producto final de glicación avanzada, inhibidor IV de glucógeno sintasa quinasa-3, inhibidor de glucógeno fosforilasa, fármaco antihiperlipidémico, agente anoréctico, inhibidor de lipasa, agente antihipertensivo, agente para mejorar la circulación periférica, antioxidante, un fármaco terapéutico para la neuropatía diabética y similares.

Se puede mezclar un medicamento que se utilice en combinación con el compuesto de la presente invención para dar un solo agente o se pueden formular cada uno de ellos en preparaciones por separado, o se pueden preparar en una preparación combinada (juego, kit, paquete) obtenida envasando cada una de las preparaciones formuladas por separado en un solo envase

- 5 La forma de administración del uso combinado no está limitada en particular y, por ejemplo, se pueden mencionar (1) administración como una sola preparación, (2) administración simultánea de preparaciones por separado a través de la misma vía de administración, (3) administración de preparaciones por separado de manera escalonada a través de la misma vía de administración, (4) administración simultánea de preparaciones por separado a través de diferentes vías de administración, (5) administración de preparaciones por separado de manera escalonada a través de diferentes vías de administración y similares.

Además, el compuesto de la presente invención es también útil incluso cuando se incluye en el alimento.

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

- 15 El "alimento" de la presente invención significa alimentos en general, entre los que se incluyen alimentos para usos específicos de la salud y alimentos con funciones nutricionales definidos por Alimentos Saludables de la Agencia de Asuntos del Consumidor, Gobierno de Japón, además de los alimentos en general que incluyen los llamados alimentos sanos, y abarca además suplementos dietarios.

La forma de la composición de alimento de la presente invención no está limitada en particular, pudiendo adoptar dicha composición cualquier forma, siempre y cuando se pueda consumir por vía oral.

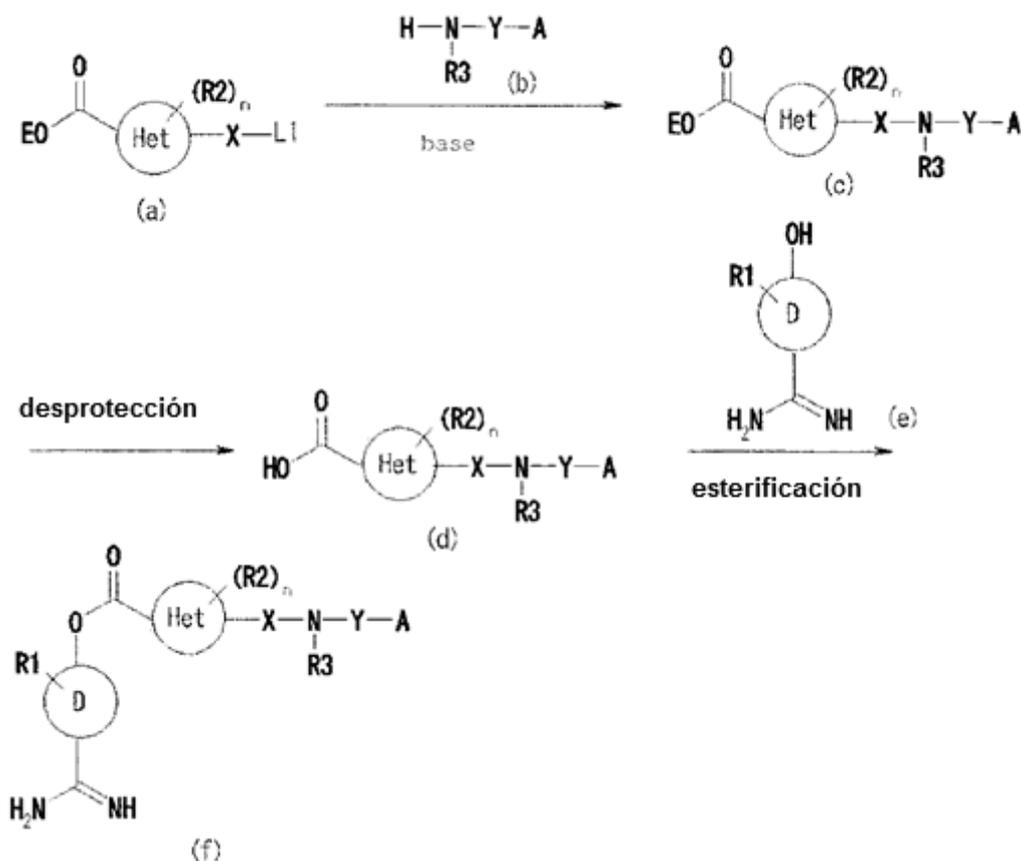
- 20 Entre los ejemplos de la misma se incluyen polvos, granulados, comprimidos, cápsulas duras, cápsulas blandas, líquidos (bebidas, bebidas de gelatina, y similares), caramelos, chocolate y similares, pudiéndose producir todos ellos según un método conocido en sí en el campo técnico.

El contenido del compuesto de la presente invención en la composición de alimento se determina apropiadamente para proporcionar una dosis apropiada dentro del intervalo indicado.

- 25 En la composición de alimento de la presente invención se pueden utilizar otros aditivos alimentarios según sea necesario. Entre los ejemplos de dichos aditivos alimentarios se incluyen los utilizados generalmente como componentes de los alimentos sanos, tales como zumo de frutas, dextrina, oligosacárido cíclico, sacáridos (monosacáridos como fructosa, glucosa y similares, y polisacáridos), acidulantes, aromatizantes, té verde en polvo y similares, utilizados para controlar y mejorar el sabor, emulsionantes, colágeno, leche entera en polvo, espesante de polisacárido, agar y similares, utilizados para mejorar la textura, y además, vitaminas, calcio de cáscara de huevo, pantotenato de calcio, otros minerales, jalea real, propóleo, miel, fibra dietaria, Agaricus, quitina, quitosano, flavonoides, carotenoides, luteína, hierbas de la medicina tradicional japonesa, condroitina, diversos aminoácidos y similares.

- 30 A continuación, se muestra un método de producción de un compuesto representativo de los derivados de éster de ácido carboxílico heterocíclicos representados por la fórmula (I), que es el compuesto de la presente invención.

Se puede producir un derivado de éster de ácido carboxílico heterocíclico (f) de fórmula (I) en donde Y es -C(R4a)(R4b)-, en donde R4a y R4b son cada uno de ellos independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo aralquilo, R3 y R4a, o R3 y R4a y R4b están unidos opcionalmente para formar un heteroanillo, y R4a y R4b están unidos opcionalmente para formar un cicloalcano inferior del siguiente modo.



Se puede sintetizar el derivado (c) de amina por reacción de un compuesto (a) que tiene un grupo saliente, en donde E es un grupo protector, como por ejemplo un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terc-butilo, y un grupo bencilo, y L1 es un átomo de halógeno como por ejemplo un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo o un grupo saliente como un grupo metanosulfoniloxi y un grupo p-toluensulfoniloxi con amina (b) en un disolvente que no influya adversamente en la reacción, como acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base como N,N-diisopropiletilamina, hidruro sódico y similares y un catalizador, como yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro de tetra-n-butilamonio y similares. Se puede inducir el derivado de amina (c) en derivado de ácido carboxílico (d) sometiendo el derivado de amina (c) a desprotección en un disolvente que no influya adversamente la reacción, como por ejemplo tetrahidrofurano, metanol, etanol, y similares, como por ejemplo hidrólisis con álcali utilizando hidróxido sódico y similares, o hidrólisis con ácido utilizando ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similares, o una reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio y similares, y similares. Se puede producir el derivado de éster de ácido carboxílico heterocíclico (f) objeto de la invención, en donde Y es C(R4a)(R4b)-, en donde R4a y R4b son cada uno de ellos independientemente un átomo de hidrogeno, un grupo alquilo inferior o un grupo aralquilo, R3 y R4a, o R3 y R4a y R4b están unidos opcionalmente para formar un heteroanillo, y R4a y R4b están unidos opcionalmente para formar un cicloalcano inferior, por esterificación de un derivado de ácido carboxílico (d) con un derivado de 4-amidinofenol (e).

La reacción de esterificación es conocida, pudiéndose mencionar, por ejemplo, (1) un método en el que se usa un haluro ácido, (2) un método en el que se usa un agente de condensación y similares.

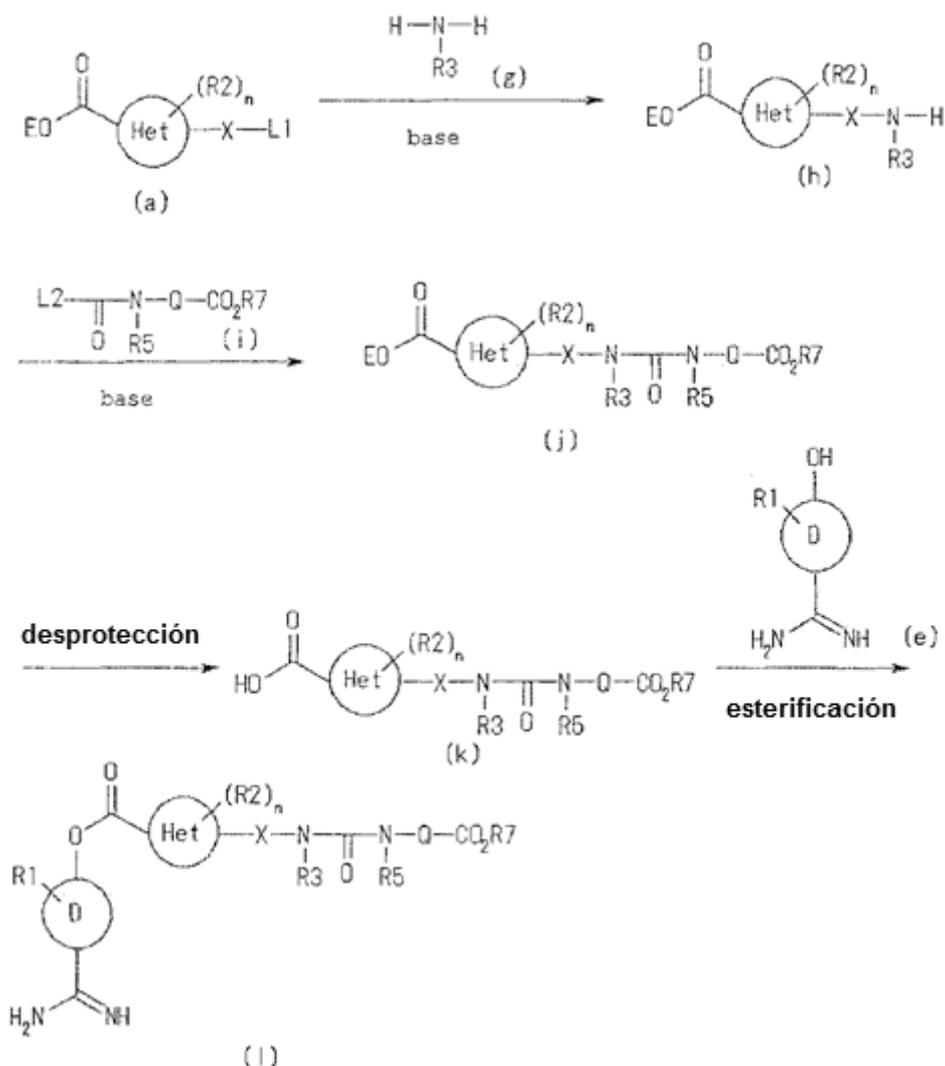
(1) El método en el que se utiliza haluro ácido se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar un cloruro ácido obtenido por reacción de ácido carboxílico con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares, en un disolvente que no influya adversamente la reacción, como diclorometano y similares, o sin disolvente, en presencia o ausencia, por ejemplo, de un catalizador como N,N-dimetilformamida y similares, con un alcohol en un disolvente que no influya adversamente la reacción como diclorometano, tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base como piridina y trietilamina.

(2) El método en el que se utiliza un agente de condensación se lleva a cabo por ejemplo por reacción de ácido carboxílico con un alcohol, por ejemplo, en un disolvente que no influya adversamente la reacción, como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, diclorometano, y similares, por ejemplo, en presencia o ausencia de una base como piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, y similares o un ácido como 1-hidroxibenzotriazol, 1-

hidroxi-7-azabenzotriazol, N-hidroxisuccinimida y similares, utilizando un agente de condensación como 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (carbodiimida soluble en agua), 1,3-diciclohexilcarbodiimida, y similares.

5 Cuando R2 y R3 están unidos para formar un heteroanillo, se puede producir un derivado de éster de ácido carboxílico heterocíclico (f) desde el compuesto (c), en donde R2 y R3 están unidos para formar un heteroanillo, a través de un método similar al mencionado.

Se puede producir un derivado de éster de ácido carboxílico heterocíclico (1) de fórmula (I) en donde Y es un enlace simple y A es un grupo representado por la fórmula (II) del siguiente modo.



10 Se puede sintetizar un derivado de amina (h) por reacción de un compuesto (a) que tiene un grupo saliente, en donde E es un grupo protector, como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terc-butilo y un grupo bencilo, y L1 es un átomo de halógeno, como un átomo de cloro, átomo de bromo y un átomo de yodo o un grupo saliente, como un grupo metanosulfoniloxi un grupo p-toluensulfoniloxi con amina (g) en un disolvente que no influya adversamente en la reacción, como acetonitrilo, tetrahydrofurano, metanol y similares, en presencia de una base como N,N-diisopropiletilamina y similares. Se puede obtener un derivado de urea (j) por reacción del derivado de amina obtenido (h) con un agente de reacción (i) en donde L2 es un grupo imidazol-1-ilo, un grupo fenoxi y similares, en un disolvente que no influya adversamente en la reacción, como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similares. El agente de reacción (i) utilizado en este caso se puede preparar por reacción del derivado de amina correspondiente con 1,1'-carbonildiimidazol o cloroformiato de fenilo y similares. Se puede inducir el derivado de urea (j) en derivado de ácido carboxílico (k) sometiendo el derivado de urea (j) a desprotección en un disolvente que no influya adversamente en la reacción, como tetrahydrofurano, metanol, etanol y similares, como por ejemplo hidrólisis con álcali utilizando hidróxido sódico y similares, o hidrólisis con ácido utilizando ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similares, o reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio y similares, y similares. Se puede producir el derivado de éster de ácido carboxílico heterocíclico objeto de la invención (1), en donde Y es un enlace simple y A es un grupo representado por la fórmula (II) por esterificación del derivado de ácido carboxílico (k) con un

15

20

derivado de 4-amidinofenol (e).

Cuando R2 y R3 están unidos para formar un heteroanillo, el derivado de éster de ácido carboxílico heterocíclico (1) se puede producir a partir del compuesto (h), en donde R2 y R3 están unidos para formar un heteroanillo, a través de un método similar al mencionado.

5 Ejemplos

A continuación, se explica la presente invención con detalle haciendo referencia a ejemplos. Son realizaciones preferibles de la presente invención y la presente invención no queda limitada con los Ejemplos.

Ejemplo 1. Síntesis de trifluoroacetato de 4-amidino-2-fluorofenol (M-1)

Se añadieron a 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (3,0 g, 22 mmoles) etanol (3 ml) y ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano (27 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Al cabo de 18 horas, se concentró la mezcla de reacción y se secó con una bomba de vacío. A continuación, se disolvió el residuo en etanol (60 ml), se añadió carbonato de amonio (10,5 g, 0,1 moles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Al cabo de 20 horas, se añadió etanol (150 ml), se separó el sólido por filtración y se concentró la solución obtenida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (0,79 g, 2,9 mmoles, 13%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,28 (s ancho, 1H), 9,19 (s ancho, 2H), 9,02 (s ancho, 2H), 7,75 (1H, dd, J=2,4, 12,0 Hz), 7,59 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J=8,4, 8,7 Hz),

EM (ESI) m/z 155 (M+H)⁺

Ejemplo 2. Síntesis de clorhidrato del éster metílico de ácido L-cistéico (M-2)

Se disolvió ácido L-cistéico (300 mg, 1,77 mmoles) en metanol (12 ml) y se añadió lentamente, gota a gota, a 0 °C cloruro de tionilo (2,5 ml, 34 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se suspendió el residuo obtenido en éter diisopropílico. Se filtró la suspensión para dar el compuesto del título como cristales blancos (291 mg, 1,33 mmoles, 75%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (3H, ancho s), 4,23 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,00 (1H, dd, J=14,3, 3,5 Hz), 2,92 (1H, dd, J=14,3, 8,0 Hz).

EM (ESI) m/z 184 (M+H)⁺

Ejemplo 3. Síntesis de clorhidrato del éster di-terc-butílico de ácido N-alil-L-aspártico (M-3)

Etapa 1. Síntesis de éster di-terc-butílico de ácido N-alil-L-aspártico

Se disolvió clorhidrato del éster di-terc-butílico de ácido L-aspártico (1,0 g, 3,5 mmoles) en acetonitrilo (7 ml), se añadieron carbonato potásico (0,98 g, 7,1 mmoles) y bromuro de alilo (0,29 ml, 3,4 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se separó el material insoluble por filtración, se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95 / 5) para dar el compuesto del título (0,50 g, 1,8 mmoles).

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,86 (1H, dddd, J=17,2, 10,2, 6,1, 5,9 Hz), 5,16-5,21 (1H, m), 5,06-5,10 (1H, m), 3,47 (1H, dd, J=6,8, 5,9 Hz), 3,30-3,36 (1H, m), 3,15-3,20 (1H, m), 2,60 (1H, dd, J=15,7, 5,9 Hz), 2,51 (1H, dd, J=15,7, 6,8 Hz), 1,47 (9H, s), 1,45 (9H, s).

EM (ESI) m/z 286 (M+H)⁺

Etapa 2. Síntesis de clorhidrato del éster di-terc-butílico de ácido N-alil-L-aspártico (M-3)

Se añadieron agua (17 ml) y ácido clorhídrico 1N (1,8 ml, 1,8 mmoles) al compuesto obtenido en la etapa 1 (0,50 g, 1,8 mmoles). Se añadió acetonitrilo (10 ml) para disolver la mezcla y se concentró la solución a presión reducida, y se liofilizó para dar el compuesto del título (0,54 g, 1,7 mmoles, 95%),

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,25 (s ancho, 2H), 5,84-5,94 (1H, m), 5,48 (1H, d, J=17,2 Hz), 5,41 (1H, d, J=9,6 Hz), 4,11 (s ancho, 1H), 3,65 (s ancho, 1H), 2,83-2,98 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,44 (9H, s).

EM (ESI) m/z 286 (M+H)⁺

Ejemplo 4. Síntesis de clorhidrato del éster di-terc-butílico de ácido N-alil-L-glutámico (M-4)

Utilizando clorhidrato del éster di-terc-butílico de ácido L-glutámico en lugar de clorhidrato del éster di-terc-butílico de ácido L-aspártico, y siguiendo una operación similar a la del ejemplo 3, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,84 (1H, ddt, $J=17,1, 10,2, 6,0$ Hz), 5,21-5,13 (1H, m), 5,11-5,04 (1H, m), 3,30-3,22 (1H, m), 3,16-3,04 (2H, m), 2,34 (2H, ddd, $J=8,3, 6,9, 3,3$ Hz), 1,95-1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,44 (9H, s).

EM (ESI) m/z 300 (M+H)⁺

Ejemplo 5. Síntesis de éster terc-butílico de N-alilglicina (M-5)

5 Se enfrió alilamina (10 ml, 0,13 moles) a 0 °C, se añadió lentamente una solución de éster terc-butílico de ácido bromoacético (1,0 ml, 6,7 mmoles) en diclorometano (10 ml). Después de agitar a 0 °C durante 3 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en éter dietílico, se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró la solución obtenida a presión reducida para dar el compuesto del título como un líquido amarillo (1,15 g, 6,7 mmoles, 99%),

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

EM (ESI) m/z 172 (M+H)⁺

Ejemplo 6. Síntesis de éster terc-butílico de ácido 5-clorometil-2-tiofenocarboxílico (M-6)

15 Se disolvió ácido 5-formil-2-tiofenocarboxílico (25 g, 160 mmoles) en alcohol terc-butílico (400 ml) y se añadieron diclorometano (100 ml), bicarbonato de di-terc-butilo (42,0, 192 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (2,0 g, 16 mmoles), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla sucesivamente con agua, solución acuosa de hidróxido sódico 0,5 N y salmuera saturada. Se secó la capa de acetato de etilo sobre sulfato sódico anhidro. Se separó por filtración el desecante y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvieron 5 g del residuo obtenido en tetrahidrofurano (50 ml) y metanol (5 ml), se añadió borohidruro sódico (0,59 g, 13 mmoles) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5 N y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se separó por filtración el desecante y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en diclorometano (100 ml) y se añadieron cloruro de metanosulfonilo (1,9 ml, 24 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (5,7 ml, 33 mmoles) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante toda la noche. Se concentró el disolvente a presión reducida, se añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla sucesivamente con agua y salmuera saturada. Se secó la capa de acetato de etilo sobre sulfato sódico anhidro. Se separó por filtración el desecante y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (5.3 g, 23 mmoles).

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (1H, d, $J=3,8$ Hz), 7,03 (1H, d, $J=3,8$ Hz), 4,75 (2H, s), 1,57 (9H, s).

Ejemplo 7. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-D-prolina (A-1)

Etapa 1. Síntesis de trifluoroacetato de ácido (R)-2-[[2-(terc-butoxicarbonil)pyrrolidin-1-il]metil]furan-5-carboxílico

35 Se añadieron a una solución de clorhidrato del éster terc-butílico de D-prolina (1,0 g, 4,8 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) éster etílico de ácido 5-clorometilfulran-2-carboxílico (0,37 ml, 2,4 mmoles) y N,N-diospropiletilamina (1,5 ml, 8,4 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió tetrahidrofurano (10 ml) al residuo obtenido. Se separó el precipitado por filtración y se añadieron solución acuosa de hidróxido sódico 4N (4,0 ml, 16 mmoles) agua (4 ml) y etanol (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1N y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (0,71 g, 1,7 mmoles, 72%).

40 EM (ESI) m/z 296 (M+H)⁺

Etapa 2. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-D-prolina (A1).

45 Se añadió piridina (10 ml) al compuesto obtenido en la etapa 1 (0,71 g, 1,7 mmoles) clorhidrato de 4-amidinofenol (0,39 g, 2,3 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (0,43 g, 2,3 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1 % de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (0,40 g, 0,68 mmoles, 40%).

50 ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.84 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 4.58 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.52 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J=9.6, 6.6$ Hz), 3.71-3.76 (1H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 1.90-2.14 (3H, m).

EM (ESI) m/z 358 (M+H)⁺

Ejemplo 8. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-D-prolil)-L-aspártico (A-3)

5 Etapa 1. Síntesis de bis(trifluoroacetato de éster di-terc-butílico de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-D-prolil)-L-aspártico

10 Se añadió piridina (1 ml) a A-1 (50 mg, 0,085 mmoles), clorhidrato del éster di-terc-butílico de ácido L-aspártico (29 mg, 0,10 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (25 mg, 0,13 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (51 mg, 0,062 mmoles, 73%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,49 (1H, d, J=3,6 Hz), 6,89 (1H, d, J=3,6 Hz), 4,56 (1H, dd, J=6,8, 5,0 Hz), 4,50 (s ancho, 2H), 4,21 (s ancho, 1H), 4,16 (1H, dd, J=5,7, 4,4 Hz), 3,67 (s ancho, 1H), 2,95 (1H, dd, J=18,1, 5,7 Hz), 2,85 (1H, dd, J=18,1, 4,4 Hz), 2,49 (s ancho, 1H), 2,15 (s ancho, 1H), 1,99-2,07 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,44 (9H, s).

15 EM (ESI) m/z 585 (M+H)⁺

Etapa 2. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-D-prolil)-L-aspártico (A-3)

20 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al compuesto obtenido en la etapa 1 (51 mg, 0,040 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (21 mg, 0,030 mmoles, 48%),

25 ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,84 (2H, d, J=8, 9 Hz), 7,46 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,9 Hz), 6,88 (1H, d, J=3,6 Hz), 4,73 (1H, d, J=14,3 Hz), 4,53 (1H, d, J=14,3 Hz), 4,52 (1H, dd, J=7,5, 4,9 Hz), 4,42 (1H, dd, J=9,5, 6,8 Hz), 3,79-3,85 (1H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J=16,9, 4,9 Hz), 2,74 (1H, dd, J=16,9, 7,5 Hz), 2,49-2,56 (1H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 1,95-2,06 (2H, m).

EM (ESI) m/z 473 (M+H)⁺

Ejemplo 9. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-D-prolil)-D-aspártico (A-4)

30 Etapa 1. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de éster dimetilico de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-D-prolil)-D-aspártico

Utilizando clorhidrato del éster dimetilico de ácido D-aspártico en lugar de clorhidrato del éster di-terc-butílico de ácido L-aspártico y siguiendo una operación similar a la de la etapa 1 en el ejemplo 8, se obtuvo el compuesto del título.

EM (ESI) m/z 501 (M+H)⁺

35 Etapa 2. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-D-prolil)-D-aspártico (A-4)

40 Se añadieron al compuesto obtenido en la etapa 1 ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano y agua (1/1) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (2 etapas rendimiento 5%).

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,85 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,49 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,45(2H, d, J=8,8 Hz), 6,87 (1H, d, J=3,6 Hz), 4,68 (1H, d, J=14,6 Hz), 4,51 (1H, d, J=14,6 Hz), 4,49 (1H, dd, J=6,4, 5,0 Hz), 4,42 (1H, dd, J=9,5, 6,9 Hz), 3,81-3,86 (1H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 2,79 (1H, dd, J=17,2, 6,5 Hz), 2,69 (1H, dd, J=17,2, 5,0 Hz), 2,52-2,62 (1H, m), 1,97-2,22 (3H, m).

45 EM (ESI) m/z 473 (M+H)⁺

Ejemplo 10. Síntesis de bis(trifluoroacetato de N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-N-metilglicina (A-12)

Etapa 1. Síntesis de trifluoroacetato de éster terc-butílico de N-[[5-(4-etoxy-carbonilfuran-2-il)metil]-N-metilglicina

50 Se disolvió clorhidrato de éster terc-butílico de sarcosina (3,5 g, 19 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) y acetonitrilo (10 ml). Se añadieron éster etílico de ácido 5-clorometilfuran-2-carboxílico (1,0 ml, 6,5 mmoles) y N,N-diospropiletilamina (5,7 ml, 32 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se

concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo obtenido y se lavó la mezcla sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (2.1 g, 5.2 mmoles, 79%).

EM (ESI) m/z 298 (M+H)⁺

Etapa 2. Síntesis de ácido 5-[N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-metilamino]metilfuran-2-carboxílico

Se disolvió el compuesto obtenido en la etapa 1 (2,1 g, 5,2 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml) y agua (20 ml). Se añadieron solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (13 ml, 13 mmoles) y etanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (2,6 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla 3 veces con diclorometano. Asimismo, se añadió a la capa acuosa ácido clorhídrico 1N (5,2 mL) y se extrajo la mezcla 5 veces con acetato de etilo. Se combinaron la capa de diclorometano y la capa de acetato de etilo, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y éter dietílico al residuo obtenido y se recogió el precipitado sólido por filtración para dar el compuesto del título (1,3 g, 4,8 mmoles, 94%).

EM (ESI) m/z 270 (M+H)⁺

Etapa 3. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-N-metilglicina (A-12)

Utilizando el compuesto obtenido en la etapa 2 (0,50 g, 1,9 mmoles) y siguiendo una operación similar a la de la etapa 2 en el ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (1,0 g, 1,8 mmoles, 96%).

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,85 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,53 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,9 Hz), 6,93 (1H, d, J=3,6 Hz), 4,54 (2H, s), 3,79 (2H, s), 2,93 (3H, s).

EM (ESI) m/z 332 (M+H)⁺

Ejemplo 11. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-N-metil-L-valil)-L-aspartico

Etapa 1. Síntesis de éster di-terc-butílico de ácido N-[N-(benciloxicarbonil)-N-metilvalil]-L-aspartico

Se añadieron tetrahidrofurano (10 ml) y trietilamina (0,39 ml, 2,8 mmoles) a N-benciloxicarbonil-N-metil-L-valina (0,50 g, 1,9 mmoles), clorhidrato del éster di-terc-butílico de ácido L-aspartico 0,53 g, 1,9 mmoles), clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (0,43 g, 2,3 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,35 g, 2,3 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 80 / 20) para dar el compuesto del título (0,91 g, 1,8 mmoles, 98%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,39 (5H, m), 6,63-6,84 (1H, ancho), 5,10-5,18 (2H, m), 4,62-4,67 (1H, m), 4,18 (1H, d, J=9,0 Hz), 2,89 (3H, s), 2,83 (1H, dd, J=16,9, 4,8 Hz), 2,62-2,68 (1H, m), 2,25-2,29 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,42 (9H, s), 0,99 (3H, d, J=6,0 Hz), 0,87 (3H, d, J=7,0 Hz).

EM (ESI) m/z 493 (M+H)⁺

Etapa 2. Síntesis de éster di-terc-butílico de ácido N-(N-metil-L-valil)-L-aspartico

Se añadió a una solución del compuesto obtenido en la etapa 1 (0,91 g, 1,8 mmoles) en etanol (40 ml) una cantidad catalítica de paladio/carbono al 10% y se agitó la mezcla durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó por filtración el catalizador y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto del título (0,66 g, 1,8 mmoles, 99%).

EM (ESI) m/z 359 (M+H)⁺

Etapa 3. Síntesis de trifluoroacetato de éster di-terc-butílico de ácido N-{N-[[5-carboxifuran-2-il]metil]-N-metil-L-valil]-L-aspartico

Se disolvió el compuesto obtenido en la etapa 2 (0,23 g, 0,65 mmoles) en acetonitrilo (3 ml). Se añadieron éster etílico de ácido 5-clorometilfuran-2-carboxílico (0,10 ml, 0,65 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,65 mmoles), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió una cantidad catalítica de yoduro de litio a la mezcla de reacción, y se siguió agitando la mezcla durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadieron una solución acuosa de hidróxido sódico (1,6 ml, 1,6 mmoles), agua (0,5 ml) y metanol (1,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1N (1,6 ml, 1,6 mmoles) a la mezcla de reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía

de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (0,17 g, 0,29 mmoles, 45%).

EM (ESI) m/z 483 (M+H)⁺

5 Etapa 4. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-N-metil-L-valil)-L-aspartico (A-14).

Utilizando el compuesto obtenido en la etapa 3 (30 mg, 0,050 mmoles) y siguiendo una operación similar a la de la etapa 2 en el ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (23 mg, 0,032 mmoles, 63%).

10 ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,84 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,55 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,95 (1H, d, J=3,6 Hz), 4,75 (1H, dd, J=10,3, 4,6 Hz), 4,57 (1H, d, J=15,0 Hz), 4,47 (1H, d, J=15,0 Hz), 3,77 (1H, d, J=5,3 Hz), 2,99 (1H, dd, J=17,0, 4,6 Hz), 2,90 (3H, s), 2,86 (1H, dd, J=17,0, 10,3 Hz), 2,46-2,51 (1H, m), 1,08 (3H, d, J=6,9 Hz), 0,96 (3H, d, J=6,7 Hz).

EM (ESI) m/z 489 (M+H)⁺

Ejemplo 12. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-[(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)carbonil]-L-aspartico (A-18)

15 Etapa 1. Síntesis de éster bencílico de ácido N-[(5-etoxicarbonilfuran-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico

Se añadieron éster etílico de ácido 5-clorometilfuran-2-carboxílico (0,50 ml, 3,3 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1,4 ml, 8,1 mmoles) a una solución de p-toluensulfonato de éster bencílico de ácido 12,3,4-tetrahidroisoquinolín carboxílico (2,1 g, 4,9 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano /acetato de etilo = 92 / 8) para dar el compuesto del título (1.1 g, 2,6 mmoles, 81%).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,32 (3H, m), 7,19-7,21 (2H, m), 7,07-7,14 (4H, m), 6,98-7,00 (1H, m), 6,33 (1H, d, J=3,4 Hz), 5,11 (2H, s), 4,34 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,10 (1H, d, J=15,2 Hz), 4,07 (1H, d, J=15,0 Hz), 4,01 (1H, d, J=15,0 Hz), 3,90 (1H, d, J=15,2 Hz), 3,84 (1H, dd, J=5,9, 4,0 Hz), 3,24 (1H, dd, J=16,2, 5,9 Hz), 3,14 (1H, dd, J=16,2, 4,0 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,1 Hz).

EM (ESI) m/z 420 (M+H)⁺

30 Etapa 2. Síntesis de trifluoroacetato de ácido N-[(5-etoxicarbonilfuran-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico

35 Se añadió a una solución del compuesto obtenido en la etapa 1 (1,1 g, 2,6 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) una cantidad catalítica de paladio/carbono al 10%, y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado obtenido a presión reducida. Se purificó el filtrado obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (0,74 g, 1,7 mmoles, 64%).

EM (ESI) m/z 330 (M+H)⁺

Etapa 3. Síntesis de trifluoroacetato de éster di-terc-butílico de ácido N-[(5-carboxifuran-2-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carbonil-L-aspartico

40 Se añadieron a una solución del compuesto obtenido en la etapa 2 (0,20 g, 0,45 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 ml) clorhidrato del éster di-terc-butílico de ácido L-aspartico (0,13 g, 0,45 mmoles), clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (0,10 g, 0,54 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (69 mg, 0,45 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,086 ml, 0,50 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadieron tetrahidrofurano (2,5 ml) y solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (0,50 ml, 0,50 mmoles) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,50 ml, 0,50 mmoles) a la mezcla de reacción, se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (35 mg, 0,054 mmoles, 12%).

EM (ESI) m/z 529 (M+H)⁺

Etapa 4. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-[(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)carbonil]-L-aspártico (A-18)

Usando el compuesto obtenido en la etapa 3 (35 mg, 0,054 mmoles) y siguiendo una operación similar a la de la etapa 2 en el ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título (31 mg, 0,041 mmoles, 76%).

5 EM (ESI) m/z 535 (M+H)⁺

Ejemplo 13. Síntesis de trifluoroacetato de ácido N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-1H-pyrrol-2-carboxílico (A-19)

Etapa 1. Síntesis de éster bencílico de ácido 1-[[5-(etoxicarbonil)furan-2-il]metil]-pyrrol-2-carboxílico

10 Utilizando éster etílico de ácido 5-clorometil-2-furancarboxílico (0,300 ml, 1,97 mmoles) en lugar de M-6 y siguiendo una operación similar a la de la etapa 1 en el ejemplo 20, se obtuvo el compuesto del título (416 mg, 1,18 mmoles, 60%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,29 (5H, m), 7,07-7,01 (2H, m), 6,99-6,94 (1H, m), 6,26 (1H, d, J=3,7 Hz), 6,17 (1H, dd, J=3,7, 2,6 Hz), 5,59 (2H, s), 5,27 (2H, s), 4,34 (2H, q, J=7,1 Hz), 1,36 (3H, t, J=7,1 Hz).

EM (ESI) m/z 354 (M+H)⁺

15 Etapa 2. Síntesis de éster bencílico de ácido 1-[[5-carboxifuran-2-il]metil]-pyrrol-2-carboxílico

20 Se añadió a una solución del compuesto obtenido en la etapa 1 (416 mg, 1,18 mmoles) en etanol (3,0 ml) solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (1,24 ml, 1,24 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (1,24 ml) a la mezcla de reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (76 mg, 0,23 mmoles, 20%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44-7,30 (5H, m), 7,28 (1H, dd, J=2,6, 1,8 Hz), 7,11 (1H, d, J=3,4 Hz), 6,95 (1H, dd, J=3,9, 1,8 Hz), 6,28 (1H, d, J=3,4 Hz), 6,20 (1H, dd, J=3,9, 2,6 Hz), 5,61 (2H, s), 5,25 (2H, s).

EM (ESI) m/z 326 (M+H)⁺

25 Etapa 3. Síntesis de trifluoroacetato de ácido N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)furan-2-il]metil]-1H-pyrrol-2-carboxílico (A-19)

30 Se disolvieron en piridina (0,5 ml) el compuesto obtenido en la etapa 2 (31 mg, 0,094 mmoles), clorhidrato de 4-amidinofenol (19 mg, 0,11 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (22 mg, 0,11 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió a una solución del residuo obtenido en etanol (0,5 ml) / cloroformo (0,1 ml) una cantidad catalítica de paladio/carbono al 10% y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 9 horas, bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó el catalizador por filtración, se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (7,4 mg, 0,016 mmoles, 17%).

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45-9,24 (2H, ancho), 9,12-8,93 (2H, ancho), 7,89 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,55 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,54 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,24 (1H, dd, J=2,6, 1,8 Hz), 6,87 (1H, dd, J=3,9, 1,8 Hz), 6,45 (1H, d, J=3,5 Hz), 6,18 (1H, dd, J=3,9, 2,6 Hz), 5,70 (2H, s).

EM (ESI) m/z 354 (M+H)⁺

Ejemplo 14. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-L-prolina (B-1)

40 Etapa 1. Síntesis de éster metílico de N-[(5-terc-butoxicarboniltiofen-2-il)metil]-L-prolina

45 Se añadieron clorhidrato de éster metílico de L-prolina (0,36 g, 2,2 mmoles), yoduro de litio (59 mg, 0,44 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,76 ml, 4,4 mmoles) a una solución de M-6 (0,51 g, 2,2 mmoles) en acetonitrilo (9 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 85 / 15) para dar el compuesto del título (0,55 g, 1,7 mmoles, 77%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (1H, d, J=3,7 Hz), 6,87 (1H, d, J=3,7 Hz), 4,09 (1H, d, J=14,3 Hz), 3,87 (1H, d, J=14,3 Hz), 3,71 (3H, s), 3,35 (1H, dd, J=8,8, 5,8 Hz), 3,10 (1H, ddd, J=8,7, 7,8, 3,5 Hz), 2,54 (1H, ddd, J=8,7, 8,0, 7,7 Hz), 1,75-2,18 (4H, m), 1,56 (9H, s).

EM (ESI) m/z 326 (M+H)⁺

Etapa 2. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de éster metílico de N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-L-prolina

5 Se añadió al compuesto obtenido en la etapa 1 (0,55 g, 1,7 mmoles) ácido trifluoroacético (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron piridina (10 ml), clorhidrato de 4-hidroxibenzamida (0,35 g, 2,0 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida (0,48 g, 2,5 mmoles) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (0,30 g, 0,49 mmoles, 29%).

EM (ESI) m/z 388 (M+H)⁺

10 Etapa 3. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-L-prolina (B-1)

15 Se añadió ácido clorhídrico 4 N (5 ml) al compuesto obtenido en la etapa 2 (0,30 g, 0,49 mmoles) y se agitó la mezcla a 60° durante 5 horas. A continuación, se añadió 1,4-dioxano (5 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a 55 °C durante 15 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (0,12 g, 0,20 mmoles, 41%).

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,95 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,38 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,67 (2H, s), 4,07 (1H, dd, J=9,6, 6,4 Hz), 3,71-3,77 (1H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 1,90-2,16 (3H, m).

EM (ESI) m/z 374 (M+H)⁺

20 Ejemplo 15. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-L-pipecolinil)-L-aspártico (B-17)

Etapa 1. Síntesis de trifluoroacetato de éster dimetílico de ácido N-(N-[[5-(terc-butoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-L-pipecolinil)-L-aspártico

25 Se disolvió ácido L-pipecolínico (0,28 g, 1,2 mmoles) en acetonitrilo (8 ml). Se añadieron M-6 (0,50 g, 2,1 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,37 ml, 2,1 mmoles) y yoduro de litio (0,058 g, 0,43 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron clorhidrato del éster dimetílico de ácido L-aspártico (0,85 g, 4,3 mmoles), clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (0,82 g, 4,3 mmoles) y piridina (5 ml) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (0,17 g, 0,29 mmoles, 14%).

EM (ESI) m/z 469 (M+H)⁺

Etapa 2. Síntesis de trifluoroacetato de éster dimetílico de ácido N-{N-[[5-carboxitiofen-2-il]metil]-L-pipecolinil}-L-aspártico

35 Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) al compuesto obtenido en la etapa 1 (0,17 g, 0,29 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió agua al residuo obtenido y se liofilizó la mezcla para dar el compuesto del título (0,15 g, 0,28 mmoles, 95%).

EM (ESI) m/z 413 (M+H)⁺

40 Etapa 3. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de éster dimetílico de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-L-pipecolinil)-L-aspártico

45 Se añadieron clorhidrato de 4-amidinofenol (33 mg, 0,19 mmoles), clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (42 mg, 0,22 mmoles) y piridina (3 ml) al compuesto obtenido en la etapa 2 (73 mg, 0,14 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (53 mg, 0,070 mmoles, 50%).

EM (ESI) m/z 531 (M+H)⁺

Etapa 4. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-L-pipecolinil)-L-aspártico (B-17)

50 Se añadieron ácido clorhídrico 4 N (2 ml) y 1,4-dioxano (2 ml) al compuesto obtenido en la etapa 3 (53 gm, 0,070 mmoles) y se agitó la mezcla a 50°C durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido

cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (26 mg, 0,036 mmoles, 51%).

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,99 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,36 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,67 (1H, dd, J=8,1, 4,5 Hz), 4,59 (1H, d, J=14,3 Hz), 4,51 (1H, d, J=14,3 Hz), 3,90 (1H, dd, J=11,9, 3,4 Hz), 3,62 (1H, d ancho, J=11,3 Hz), 3,14 (1H, dd ancho, J=12,8, 9,8 Hz), 2,95 (1H, dd, J=16,8, 4,5 Hz), 2,83 (1H, dd, J=16,8, 8,1 Hz), 2,22 (1H, d ancho, J=13,4 Hz), 1,68-1,92 (4H, m), 1,46-1,51 (1H, m).

EM (ESI) m/z 503 (M+H)⁺

Ejemplo 16. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-N-metil-L-valilil)-L-aspártico (B-22)

Etapas 1. Síntesis de éster dimetilico de ácido N-(N-metil-L-valilil)-L-aspártico

- 10 Utilizando clorhidrato del éster dimetilico de ácido L-aspártico en lugar de clorhidrato del éster di-terc-butílico de ácido L-aspártico y siguiendo una operación similar a la de las etapas 1 y 2 en el ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento 41%).

EM (ESI) m/z 275 (M+H)⁺

Etapas 2. Éster dimetilico de ácido N-[N-[[5-(terc-butoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-N-metil-L-valilil]-L-aspártico

- 15 Se disolvió el compuesto obtenido en la etapa 1 (0,90 g, 3,9 mmoles) en acetonitrilo (15 ml). Se añadieron M-6 (1,1 g, 3,9 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,67 ml, 3,9 mmoles) y yoduro de litio (0,10 g, 0,77 mmoles) y se agitó la mezcla a 35 °C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. Se lavó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadieron acetonitrilo (15 ml), yoduro de litio (0,10 g, 0,77 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,67 ml, 3,9 mmoles) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a 35 °C durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción además N,N-diisopropiletilamina (0,67 ml, 3,9 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 13 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 75 / 25) para dar el compuesto del título (1,6 g, 3,4 mmoles, 87%).

- 25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (1H, d, J=3,7 Hz), 6,89 (1H, d, J=3,7 Hz), 6,89 (1H, d, J=3,6 Hz), 4,92 (1H, ddd, J=4,8, 4,5, 3,6 Hz), 3,95 (1H, d, J=14,7 Hz), 3,73 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,66 (1H, d, J=14,7 Hz), 3,08 (1H, dd, J=17,1, 4,8 Hz), 2,89 (1H, dd, J=17,1, 4,5 Hz), 2,71 (1H, d, J=8,2 Hz), 2,29 (3H, s), 2,14-2,19 (1H, m), 1,57 (9H, s), 1,06 (3H, d, J=6,7 Hz), 0,91 (3H, d, J=6,6 Hz).

EM (ESI) m/z 471 (M+H)⁺

- 30 Etapas 3. Síntesis de éster dimetilico de ácido N-[[5-(N-[[5-carboxitiofen-2-il]metil]-N-metil-L-valilil)-L-aspártico

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) al compuesto obtenido en la etapa 2 (1,6 g, 3,4 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto (2,45 g) que contenía el compuesto del título.

EM (ESI) m/z 415 (M+H)⁺

- 35 Etapas 4. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-N-metil-L-valilil)-L-aspártico (B-22)

- 40 Se añadió piridina (17 ml) al producto bruto obtenido en la etapa 3 (1,2 g), clorhidrato de 4-amidinofenol (0,30 g, 1,7 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (0,33 g, 1,7 mmoles) y se agitó la mezcla a 30 °C durante 1 hora. Se añadieron clorhidrato de 4-amidinofenol (0,30 g, 1,7 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida (0,33 g, 1,7 mmoles) a la mezcla de reacción y se siguió agitando la mezcla a 30 °C durante 15 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron al residuo obtenido ácido clorhídrico 4 N (8 ml) y 1,4-dioxano (8 ml) y se agitó la mezcla a 55°C durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (0,60 g, 0,82 mmoles, rendimiento de 2 etapas 48%).

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 8,00 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,72-4,79 (1H, m), 4,69 (1H, d, J=14,6 Hz), 4,60 (1H, d, J=14,6 Hz), 3,79 (1H, d, J=5,3 Hz), 3,02 (1H, dd, J=17,3, 4,4 Hz), 2,90 (3H, s), 2,89 (1H, dd, J=17,3, 8,3 Hz), 2,45-2,50 (1H, m), 1,10 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,96 (3H, d, J=6,7 Hz).

- 50 EM (ESI) m/z 505 (M+H)⁺

Ejemplo 17. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-[[5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-N-metil-D-valill)-L-aspartico (B-27)

Etapa 1. Síntesis de éster dimetilico de ácido N-[[5-(4-terc-butoxicarboniltiofen-2-il)metil]-N-metil-D-valill)-L-aspartico

5 Se disolvieron éster dimetilico de ácido N-(D-Valill)-L-aspartico (1,2 g, 4,6 mmoles), M-6 (1,1 g, 4,6 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml, 12 mmoles) en acetonitrilo (80 ml), se añadió yoduro sódico (0,76 g, 5,1 mmoles) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo obtenido y se lavó la mezcla sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadieron N,N-dimetilformamida (50 ml), carbonato potásico (0,70 g, 5,1 mmoles) y yoduro de metilo (0,37 ml, 6,0

10 mmoles) al residuo obtenido, y se agitó la mezcla a 60 °C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo obtenido y se lavó la mezcla sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,68 g, 1,4 mmoles, 31%).

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 57,57 (1H, d, J=3,7 Hz), 6,93 (1H, d, J=3,7 Hz), 6,76 (1H, d, J=8,3 Hz), 5,05-4,81 (1H, m), 3,94 (1H, d, J=14,8 Hz), 3,79 (3H, s), 3,75 (1H, d, J=14,8 Hz), 3,68 (3H, s), 3,06 (1H, dd, J=17,2, 4,8 Hz), 2,83 (1H, dd, J=17,2, 4,5 Hz), 2,67 (1H, d, J=8,8 Hz), 2,34 (3H, s), 2,22-2,10 (1H, m), 1,57 (9H, s), 1,06 (3H, d, J=6,7 Hz), 0,91 (3H, d, J=6,6 Hz).

EM (ESI) m/z 471 (M+H)⁺

20 Etapa 2. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-[[5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-N-metil-D-valill)-L-aspartico (B-27)

Utilizando el compuesto obtenido en la etapa 1 y M-1 y siguiendo una operación similar a la de las etapas 3 y 4 en el ejemplo 16, se obtuvo el compuesto del título.

25 ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ8,04 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,73 (1H, dd, J=10,2, 2,1 Hz), 7,69-7,62 (1H, m), 7,60-7,50 (1H, m), 7,49 (1H, d, J=4,0 Hz), 4,81-4,74 (1H, m), 4,70 (2H, s), 3,80 (1H, d, J=5,5 Hz), 3,06-2,95 (1H, m), 2,94 (3H, s), 2,87 (1H, dd, J=17,1, 8,4 Hz), 2,51-2,40 (1H, m), 1,02 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,94 (3H, d, J=6,7 Hz).

EM (ESI) m/z 523 (M+H)⁺

Ejemplo 18. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-N-metil-L-leucil)-L-aspartico (B-34)

30 Etapa 1. Síntesis de éster metílico de N-[[5-(4-terc-butoxicarboniltiofen-2-il)metil]-N-metil-L-leucina

Se disolvió clorhidrato del éster metílico de L-leucina (0,84 g, 4,6 mmoles) en acetonitrilo (80 ml). Se añadieron M-6 (1,1 g, 4,6 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml, 12 mmoles) y yoduro sódico (0,76 g, 5,1 mmoles) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo obtenido y se lavó la mezcla sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadieron N,N-dimetilformamida (50 ml), carbonato potásico (0,67 g, 4,8 mmoles) y yoduro de metilo (0,36 ml, 5,7 mmoles) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo obtenido y se lavó la mezcla sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,87 g, 2,4 mmoles, 53%).

35 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ7,55 (1H, d, J=3,7 Hz), 6,86 (1H, d, J=3,7 Hz), 3,98 (1H, d, J=14,9 Hz), 3,79 (1H, d, J=14,9 Hz), 3,72 (3H, s), 3,44 (1H, dd, J=8,6, 6,8 Hz), 2,31 (3H, s), 1,87-1,72 (1H, m), 1,73-1,60 (1H, m), 1,56 (9H, s), 1,60-1,48 (1H, m), 0,94 (3H, d, J=6,7 Hz), 0,91 (3H, d, J=6,5 Hz).

45 EM (ESI) m/z 356 (M+H)⁺

Etapa 2. Síntesis de sal de litio de N-[[5-(4-terc-butoxicarboniltiofen-2-il)metil]-N-metil-L-leucina

Se disolvió el compuesto obtenido en la etapa 1 (0,87 g, 2,4 mmoles) en metanol (2,7 ml) y tetrahidrofurano (5,4 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 1N (2,7 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió agua y se liofilizó la mezcla para dar el compuesto del título (0,83 g).

50 EM (ESI) m/z 342 (M+H)⁺

Síntesis de éster dimetílico de ácido N-{N-[(5-terc-butoxicarbonil)tiófen-2-il]metil}-N-metil-L-leucil}-L-aspartico

Se disolvieron en diclorometano (5 ml) el compuesto obtenido en la etapa 2 (0,20 g, 0,58 mmoles), clorhidrato del éster dimetílico de ácido aspártico (0,12 g, 0,58 mmoles), clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (0,17 g, 0,87 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,090 g, 0,58 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0,39 ml, 2,8 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió acetato de etilo. Se lavó la mezcla con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,15 g, 0,31 mmoles, 53%).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,65 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,57 (1H, d, J=3,7 Hz), 6,91 (1H, d, J=3,7 Hz), 4,95-4,77 (1H, m), 3,87 (1H, d, J=14,5 Hz), 3,77 (3H, s), 3,75 (1H, d, J=14,5 Hz), 3,69 (3H, s), 3,28-3,15 (1H, m), 3,04 (1H, dd, J=16,9, 4,9 Hz), 2,88 (1H, dd, J=16,9, 4,7 Hz), 2,26 (3H, s), 1,81-1,62 (2H, m), 1,57 (9H, s), 1,49-1,38 (1H, m), 0,95 (3H, d, J=6,5 Hz), 0,91 (3H, d, J=6,5 Hz).

EM (ESI) m/z 485 (M+H)⁺

15 Etapa 4. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiófen-2-il]metil]-N-metil-L-leucil)-L-aspartico (B-34)

Utilizando el compuesto obtenido en la etapa 3 y siguiendo una operación similar a la de las etapas 3 y 4 en el ejemplo 16, se obtuvo el compuesto del título.

20 ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8,00 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,41 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,71 (2H, s), 4,65-4,59 (1H, m), 3,92 (1H, dd, J=10,9, 4,4 Hz), 2,97 (1H, dd, J=16,9, 4,5 Hz), 2,88 (3H, s), 2,83 (1H, dd, J=16,9, 8,8 Hz), 2,03-1,74 (2H, m), 1,62 (1H, s), 0,90 (6H, d, J=6,5 Hz).

EM (ESI) m/z 519 (M+H)⁺

Ejemplo 19. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(1-[[5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiófen-2-il]metilamino]cyclopropanecarbonil)-L-aspartico (b-37)

25 Etapa 1. Síntesis de éster dibencílico de ácido 1-[(terc-butoxicarbonil)amino]cyclopropanocarbonil-L-aspartico

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,30 ml, 7,66 mmoles) a una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)aminocyclopropanocarboxílico (257 mg, 1,28 mmoles), tosilato de éster dibencílico de ácido L-aspartico (806 mg, 1,66 mmoles), clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (367 mg, 1,92 mmoles), y 1-hidroxibenzotriazol (291 mg, 1,92 mmoles) en diclorometano (4,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla 3 veces con diclorometano y se lavó la capa de diclorometano obtenida con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por filtración el desecante y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo) para dar el compuesto del título (598 mg, 1,20 mmoles, 94%).

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 57,41-7,23 (10H, m), 5,14 (2H, s), 5,11-4,96 (2H, m), 4,93-4,82 (1H, m), 3,08 (1H, dd, J=17,1, 4,3 Hz), 2,92 (1H, dd, J=17,1, 3,8 Hz), 1,60-1,49 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,09-0,96 (2H, m).

EM (ESI) m/z 497 (M+H)⁺

Etapa 2. Síntesis de éster dibencílico de ácido N-(1-[[5-(terc-butoxicarbonil)tiófen-2-il]metilamino]cyclopropanecarbonil)-L-aspartico

40 Se disolvió el compuesto obtenido en la etapa 1 (598 mg, 1,20 mmoles) en ácido trifluoroacético (4,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron M-6 (302 mg, 1,19 mmoles), carbonato de cesio (1,07 g, 3,27 mmoles) y N,N-dimetilformamida (3,5 ml) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, se extrajo la mezcla 3 veces con acetato de etilo y se lavó la capa de acetato de etilo obtenida con salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato de magnesio, se separó por filtración el desecante y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo) para dar el compuesto del título (100 mg, 0,168 mmoles, 14%).

EM (ESI) m/z 593 (M+H)⁺

50 Etapa 3. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(1-[[5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiófen-2-il]metilamino]cyclopropanecarbonil)-L-aspartico (B-37)

Se disolvió el compuesto obtenido en la etapa 2 (100 mg, 0,168 mmoles) en ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se agitó

la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvieron en piridina (0,5 ml) el residuo obtenido, M-1 (32,4 mg, 0,168 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (32,6 mg, 168 mmoles), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió a la solución del residuo obtenido en etanol (0,5 ml) una cantidad catalítica de hidróxido de paladio/carbono al 10%, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 9 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó el catalizador por filtración, se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (11 mg, 0.022 mmoles, 8%).

EM (ESI) m/z 493 (M+H)⁺

10 Ejemplo 20. Síntesis de trifluoroacetato de ácido N-[[5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiófen-2-il]metil]-1H-pirrole-2-carboxílico (b-42)

Etapa 1. Síntesis de éster bencílico de ácido 1-[[5-(terc-butoxicarbonil)tiófen-2-il]metil]-pirrole-2-carboxílico

Se enfrió una solución de éster bencílico de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (238 mg, 1,41 mmoles) en tetrahidrofurano (4,0 ml) a 0 °C en un baño con hielo y se añadió hidróxido sódico (52 mg, 1,3 mmoles, 60% en aceite). Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos, se añadió una solución de M-6 (300 mg, 1,08 mmoles) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1N (2,6 ml) a la mezcla de reacción, se extrajo la mezcla 3 veces con acetato de etilo, y se lavó la capa de acetato de etilo obtenido con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por filtración el desecante y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo) para dar el compuesto del título (146 mg, 0.367 mmoles, 34%).

EM (ESI) m/z 398 (M+H)⁺

Etapa 2. Síntesis de trifluoroacetato de ácido N-[[5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiófen-2-il]metil]-1H-pirrole-2-carboxílico (B-42)

Se disolvió el compuesto obtenido en la etapa 1 (146 mg, 0,367 mmoles) en ácido trifluoroacético (1,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvieron en piridina (1,5 ml) el residuo obtenido, M-1 (90,9 mg, 0,477 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (106 mg, 0,551 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió a una solución del residuo obtenido en etanol (1,2 ml)/cloroformo (0,3 ml) una cantidad catalítica de hidróxido de paladio/carbono al 10% y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 9 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó por filtración el catalizador y se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (78 mg, 0.16 mmoles, 42%).

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63-9,07 (4H, ancho), 7,93 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,87 (1H, dd, J=13,2, 1,2 Hz), 7,73-7,63 (2H, m), 7,28-7,20 (2H, m), 6,88-6,78 (1H, m), 6,17-6,11 (1H, m), 5,81 (2H, s).

EM (ESI) m/z 388 (M+H)⁺

Ejemplo 21. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido {2-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-il}acético (B-43)

40 Etapa 1. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de 2-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina

Se disolvieron en piridina (2,0 ml) ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (202 mg, 0,713 mmoles), M-1 (163 mg, 0,856 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (178 mg, 0,927 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en ácido trifluoroacético (2,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (197 mg, 0,360 mmoles, 51%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51-9,40 (2H, ancho), 9,38-9,26 (2H, ancho), 9,26-9,14 (2H, ancho), 8,01-7,90 (2H, m), 7,80-7,73 (2H, m), 4,50 (2H, s), 3,59-3,49 (2H, m), 2,96 (2H, dd, J=6,4, 5,6 Hz).

50 EM (ESI) m/z 320 (M+H)⁺

Etapa 2. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido {2-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-il}acético (B-43)

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,131 ml, 0,754 mmoles) a una solución del compuesto obtenido en la etapa 1

- (138 mg, 0,251 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) y se añadió éster terc-butílico de ácido bromoacético (0,0387 ml, 0,264 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (71,9 mg, 0,119 mmoles, 47%).
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53-9,33 (2H, ancho), 9,33-9,12 (2H, ancho), 8,00-7,88 (2H, m), 7,82-7,70 (2H, m), 4,40 (2H, s), 4,07-3,84 (2H, m), 3,47-3,24 (2H, m), 3,05-2,81 (2H, m).
- EM (ESI) m/z 378 (M+H)⁺
- 10 Ejemplo 22. Síntesis de bis(trifluoroacetato de ácido N-({2-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-il}acetil)-L-glutamico (B-44)
- Se disolvieron en piridina (0,5 ml) B-43 (32,8 mg, 0,0542 mmoles), clorhidrato del éster di-terc-butílico de ácido L-glutámico (17,6 mg, 0,0596 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (13,5 mg, 0,0704 mmoles) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (33,2 mg, 0,0452 mmoles, 83%).
- EM (ESI) m/z 507 (M+H)⁺
- 20 Ejemplo 23. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-alil-N-({2-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-il}acetil)-L-glutamico (B-45)
- Etapa 1. Síntesis de trifluoroacetato de éster 2,2,2-tricloroetílico de ácido 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico
- Se disolvieron en piridina (3,5 ml) ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (315 mg, 1,11 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (426 mg, 2,22 mmoles), se añadió 2,2,2-tricloroetanol (0,160 ml, 1,67 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en ácido trifluoroacético (3,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (204 mg, 0,475 mmoles, 43%).
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30-9,14 (2H, ancho), 7,80 (1H, s), 5,12 (2H, s), 4,46 (2H, s), 3,41 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,93 (2H, t, J=6,0 Hz).
- EM (ESI) m/z 315 (M+H)⁺
- 35 Etapa 2. Síntesis de trifluoroacetato de ácido {2-[(2,2,2-tricloroetoxi)carbonil]-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-il}acético
- Se disolvió el compuesto obtenido en la etapa 1 (63,5 mg, 0,148 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml), N,N-diisopropiletilamina (0,0568 ml, 0,326 mmoles) y éster terc-butílico de ácido bromoacético (0,0239 ml, 0,163 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (63,6 mg, 0,131 mmoles, 88%).
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73-7,64 (1H, ancho), 4,94 (2H, s), 4,58 (2H, s), 3,93 (2H, s), 3,69-3,55 (2H, m), 3,16-3,01 (2H, m).
- EM (ESI) m/z 373 (M+H)⁺
- Etapa 3. Síntesis de éster di-terc-butílico de ácido N-alil-N-({2-[(2,2,2-tricloroetoxi)carbonil]-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-il}acetil)-L-glutamico
- Se disolvieron en piridina (0,5 ml) del compuesto obtenido en la etapa 2 (62,3 mg, 0,128 mmoles), M-4 (55,9 mg, 0,166 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (36,8 mg, 0,192 mmoles) y se agitó la mezcla a 60°C durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (72,6 mg, 0,0945 mmoles, 74%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (1H, s), 5,95-5,74 (1H, m), 5,39-5,24 (1H, m), 5,24-5,10 (1H, m), 4,93 (2H, s), 4,71-4,60 (1H, m), 4,57-4,48 (1H, m), 4,40-4,05 (3H, m), 4,04-3,79 (2H, m), 3,77-3,60 (2H, m), 3,06 (2H, t, $J=5,7$ Hz), 2,33-2,26 (3H, m), 2,11-1,88 (1H, m), 1,49-1,39 (9H, m).

EM (ESI) m/z 655 (M+H)⁺

- 5 Etapa 4. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-alil-({2-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(7H)-il]acetil)-L-glutámico (B-45)

Se suspendió zinc en polvo activado (15 mg) en una solución del compuesto obtenido en la etapa 3 (67 mg, 0,087 mmoles) en ácido acético (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvieron en piridina (0,5 ml) el residuo obtenido, M-1 (21,6 mg, 0,113 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida (25,0 mg, 0,131 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en ácido trifluoroacético (1,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (18,5 mg, 0,0239 mmoles, 27%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,48-9,35 (2H, ancho), 9,25-9,08 (2H, ancho), 8,02-7,84 (1H, m), 7,82-7,69 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,12-7,01 (1H, m), 5,99-5,74 (1H, m), 5,45-5,02 (2H, m), 4,59-4,20 (3H, m), 4,17-3,97 (2H, m), 3,96-3,83 (2H, m), 3,14-2,83 (2H, m), 2,40-2,25 (2H, m), 2,25-2,12 (2H, m), 2,12-1,89 (2H, m).

EM (ESI) m/z 547 (M+H)⁺

- 20 Ejemplo 24. Síntesis de trifluoroacetato de ácido N-[N-{{5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil}-N-(2-metilpropil)aminocarbonil]-L-aspartic (B-49)

Etapa 1. Síntesis de éster terc-butílico de ácido 5-{{(2-metilpropil)amino]metil}tiofen-2-carboxílico

Se disolvieron en acetonitrilo (80 ml) M-6 (1,0 g, 4,3 mmoles), isobutilamina (2,1 ml, 22 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,90 ml, 5,2 mmoles), se añadió yoduro sódico (0,70 g, 4,7 mmoles) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 3,96 (2H, s), 2,46 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 1,87-1,67 (1H, m), 1,56 (9H, s), 0,92 (6H, d, $J=6,7$ Hz).

- 30 Etapa 2. Síntesis de éter dimetílico de ácido N-fenoxicarbonil-L-aspartico

Se disolvió clorhidrato del éster dimetílico de ácido L-aspartico (2,0 g, 10 mmoles) en diclorometano (30 ml), se añadieron cloroformiato de fenilo (1,3 ml, 11 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (4,4 ml, 25 mmoles) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla con agua y salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61-6,98 (5H, m), 6,06 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 4,68 (1H, dt, $J=8,7, 4,5$ Hz), 3,81 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,10 (1H, dd, $J=17,3, 4,4$ Hz), 2,94 (1H, dd, $J=17,3, 4,5$ Hz).

Etapa 3. Síntesis de éster dimetílico de ácido N-{{N-[(5-terc-butoxicarbonil)tiofen-2-il]metil}-N-(2-metilpropil)aminocarbonil]-L-aspartico

40 Se disolvieron en acetonitrilo (40 ml) el compuesto obtenido en la etapa 1 (1,1 g, 4,1 mmoles) y el compuesto obtenido en la etapa 2 (1,2 g, 4,1 mmoles), se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,71 ml, 4,1 mmoles) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla con agua y salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 6,91 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,64 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 4,85-4,75 (1H, m), 4,68 (1H, d, $J=16,3$ Hz), 4,58 (1H, d, $J=16,3$ Hz), 3,75 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,10-2,99 (3H, m), 2,87 (1H, dd, $J=17,1, 4,6$ Hz), 2,03-1,92 (1H, m), 1,55 (9H, s), 0,96 (3H, d, $J=6,7$ Hz), 0,94 (3H, d, $J=6,6$ Hz).

EM (ESI) m/z 457 (M+H)⁺

50

Etapa 4. Síntesis de trifluoroacetato de ácido N-[N-[[5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-N-(2-metilpropil)aminocarbonil]-L-aspártico (B-49)

Se sometió a una operación similar que la de las etapas 2 y 3 en el ejemplo 14 el compuesto obtenido en la etapa 3, utilizando M-1 en lugar de clorhidrato de 4-hidroxibenzamidina para dar el compuesto del título.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,41 (2H, s), 9,13 (2H, s), 7,96-7,89 (2H, m), 7,80-7,71 (2H, m), 7,22 (1H, d, J=3,9 Hz), 6,61 (s ancho, 1H), 4,67 (2H, s), 4,53-4,36 (1H, m), 3,11-2,93 (2H, m), 2,78-2,64 (1H, m), 2,58 (1H, dd, J=16,2, 7,0 Hz), 2,01-1,85 (1H, m), 0,91-0,76 (6H, m).

EM (ESI) m/z 509 (M+H)⁺

10 Ejemplo 25. Síntesis de trifluoroacetato de ácido N-[N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-N-(carboximetil)aminocarbonil]-L-aspártico (B-52)

Etapa 1. Síntesis de trifluoroacetato de éster bencílico de ácido 5-[[N-(terc-butoxicarbonilmetil)amino]metil]tiofen-2-carboxílico

15 Se disolvió clorhidrato del éster terc-butílico de glicina (0,45 g, 2,7 mmoles) en metanol (1 ml), se añadió solución de metóxido sódico /metanol al 28% (0,518 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió diclorometano y se filtró la mezcla a través de celite. Se añadieron éster bencílico de ácido 5-formil-2-tiofencarboxílico (0,49 g, 2,0 mmoles), ácido acético (20 mg, 0,33 mmoles) y cianoborohidruro sódico (0,19 g, 3,0 mmoles) al filtrado obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (0,38 g, 0,8 mmoles).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (1H, d, J=3,8 Hz), 7,52-7,27 (6H, m), 5,32 (2H, s), 4,45 (2H, s), 3,63 (2H, s), 1,43 (9H, s).

EM (ESI) m/z 362 (M+H)⁺

25 Etapa 2. Síntesis de éster di-terc-butílico de ácido N-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-L-aspártico

30 Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml) éster di-terc-butílico de ácido L-aspártico (0,84 g, 3,0 mmoles) y 1,1'-carbonyldiimidazol (2,4 g, 15 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla con ácido clorhídrico 1 N (15 ml) y salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano /acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,72 g, 2,1 mmoles).

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (1H, s), 7,35 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,12 (1H, d, J=1,4 Hz), 6,85 (1H, d, J=7,7 Hz), 4,69 (1H, m), 3,00 (1H, dd, J=17,3, 4,1 Hz), 2,84 (1H, dd, J=17,3, 4,3 Hz), 1,49 (9H, s), 1,46 (9H, s).

EM (ESI) m/z 340 (M+H)⁺

35 Etapa 3. Síntesis de éster di-terc-butílico de ácido N-{N-[(5-benciloxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-N-(terc-butoxicarbonilmetil)aminocarbonil]-L-aspártico

40 Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) el compuesto obtenido en la etapa 1 (0,10 g, 0,21 mmoles) y el compuesto obtenido en la etapa 2 (94 mg, 0,28 mmoles) y se agitó la mezcla a 80 °C durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,10 g, 0,16 mmoles).

45 ^1H RMN (400 MHz CDCl₃) δ 7,69 (1H, d, J=3,8 Hz), 7,46-7,29 (5H, m), 7,01 (1H, d, J=3,8 Hz), 5,79 (1H, d, J=7,7 Hz), 5,31 (2H, s), 4,72 (1H, d, J=16,8 Hz), 4,64 (1H, d, J=16,9 Hz), 4,61-4,56 (1H, m), 3,90 (2H, s), 2,87 (1H, dd, J=17,0, 4,3 Hz), 2,70 (1H, dd, J=17,0, 4,5 Hz), 1,44 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,39 (9H, s).

EM (ESI) m/z 633 (M+H)⁺

Etapa 4. Síntesis de trifluoroacetato de ácido N-[N-[[5-(4-amidinofenoxicarbonil)tiofen-2-il]metil]-N-(carboximetil)aminocarbonil]-L-aspártico (B-52)

50 Se disolvió en metanol (9 ml) y cloroformo (1 ml) el compuesto obtenido en la etapa 3 (0,1 g, 0,16 mmoles), se añadió hidróxido de paladio (20 mg) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró el filtrado a presión reducida.

Se sometió el residuo obtenido a una operación similar a la de la etapa 2 en el ejemplo 7 para dar el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,34 (2H, s), 8,96 (2H, s), 8,01-7,74 (3H, m), 7,57 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,22 (1H, d, J=3,8 Hz), 6,96 (1H, d, J=7,5 Hz), 4,69 (2H, s), 4,58-4,28 (1H, m), 3,96 (2H, s), 2,87-2,60 (1H, m), 2,62-2,51 (1H, m).

5 EM (ESI) m/z 493 (M+H)⁺

Ejemplo 26. Síntesis de trifluoroacetato de ácido N-[[2-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-6-il]carbonil]-L-aspártico (B-55)

10 Se disolvió en ácido trifluoroacético (0,5 ml) ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (61,5 mg, 0,217 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvieron en acetonitrilo (0,5 mL) el residuo obtenido y el compuesto obtenido en el Ejemplo 25, etapa 2, (88,4 mg, 0,260 mmoles). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,65 mmoles) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron diclorometano y ácido clorhídrico 1N al residuo obtenido y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la capa de diclorometano obtenida con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó por filtración el desecante y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadieron M-1 (53,8 mg, 0,282 mmoles), clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (62,4 mg, 0,326 mmoles) y piridina (9,5 ml) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (54,2 mg, 0,0915 mmoles, 42%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,50-9,24 (2H, ancho), 9,24-8,99 (2H, ancho), 7,93-7,78 (2H, m), 7,74-7,62 (2H, m), 6,96 (1H, d, J=7,5 Hz), 4,62 (2H, s), 4,42-4,31 (1H, m), 3,64-3,54 (2H, m), 2,74-2,62 (2H, m), 2,58-2,45 (2H, m).

EM (ESI) m/z 479 (M+H)⁺

25 Ejemplo 27. Síntesis de trifluoroacetato de ácido N-[N-alil-N-(3-[5-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]tiofen-2-il]propanoil)glicil]-L-aspártico (B-56)

Etapa 1. Síntesis de éster terc-butílico de ácido (E)-3-[5-(benciloxicarbonil)tiofen-2-il]propenónico

30 Se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) éster terc-butílico de ácido dietilfosfonoacético (12 g, 48 mmoles), se añadió hidruro sódico al 60% (1,6 g, 41 mmoles) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió una solución de éster bencilico de ácido 5-formil-3-tiofencarboxílico (8,8 g, 36 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, y se lavó la capa orgánica sucesivamente con agua y salmuera saturada. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro, se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 57,51-7,32 (5H, m), 7,28 (1H, d, J=17,2 Hz), 7,20 (1H, d, J=3,6 Hz), 6,62 (1H, d, J=3,6 Hz), 6,49 (1H, d, J=17,2 Hz), 5,35 (2H, s), 1,52 (9H, d, J=1,3 Hz).

Etapa 2. Síntesis de trifluoroacetato de ácido 3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiofen-2-il]propiónico

40 Se disolvió en metanol (4 ml) y cloroformo (1 ml) el compuesto obtenido en la etapa 1 (0,50 g, 1,5 mmoles), se añadió una cantidad catalítica de hidróxido de paladio y se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. Una vez completada la reacción se separó por filtración el hidróxido de paladio a través de celite y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en piridina (5 ml), se añadieron M-1 (0,28 g, 1,5 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (0,41 g, 2,1 mmoles) y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) y se liofilizó. Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) al sólido obtenido y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (0,11 g, 0,24 mmoles).

50 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,41 (2H, ancho), 9,09 (2H, ancho), 8,08-7,81 (2H, m), 7,75 (2H, t, J=4,1 Hz), 7,15 (1H, d, J=3,8 Hz), 3,15 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,68 (2H, t, J=7,2 Hz).

EM (ESI) m/z 337 (M+H)⁺

Etapa 3. Síntesis de trifluoroacetato de N-alil-N-(3-[5-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]tiofen-2-il]propanoil)glicina

Se disolvió en cloruro de tionilo (0,5 ml) el compuesto obtenido en la etapa 2 (44,8 mg, 0,100 mmoles) y se agitó la

mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió piridina (0,3 ml) a la solución del residuo obtenido y M-5 (20,5 mg, 0,120 mmoles) en diclorometano (0,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (23,8 mg, 0,0435 mmoles, 44%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,77-9,10 (4H, ancho), 8,01-7,86 (2H, m), 7,82-7,66 (2H, m), 7,14 (1H, d, J=3,8 Hz), 5,94-5,63 (1H, m), 5,22-5,05 (2H, m), 4,10-3,86 (4H, m), 3,15 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,79 (1H, t, J=7,0 Hz), 2,70 (1H, t, J=7,0 Hz).

EM (ESI) m/z 434 (M+H)⁺

Etapa 4. Síntesis de trifluoroacetato de ácido N-[N-alil-N-(3-{5-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]tiofen-2-il}propanoil)glicil]-L-aspartico (B-56)

Se disolvieron en piridina (0,5 ml) el compuesto obtenido en la etapa 3 (18 mg, 0,032 moles), éster di-terc-butílico de ácido L-aspartico (14 mg, 0,048 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (9,2 mg, 0,048 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (12 mg, 0,019 mmoles, 58%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,51-9,32 (2H, ancho), 9,26-9,09 (2H, ancho), 8,47 (0,5H, d, J=8,1 Hz), 8,23 (0,5H, d, J=8,1 Hz), 7,97-7,89 (2H, m), 7,81-7,69 (2H, m), 7,14 (1H, d, J=3,9 Hz), 5,84 (0,5H, ddd, J=22,4, 10,4, 5,2 Hz), 5,70 (0,5H, ddd, J=16,1, 10,9, 5,8 Hz), 5,21-5,02 (2H, m), 4,63-4,49 (1H, m), 4,06-3,82 (4H, m), 3,20-3,08 (2H, m), 2,88-2,47 (4H, m).

EM (ESI) m/z 549 (M+H)⁺

Ejemplo 28. Síntesis de trifluoroacetato de N-alil-N-[N-alil-N-(3-{5-[(4-amidinofenoxi)carbonil]-3-metiltiofen-2-il}propanoil)glicil]-L-glutamico (B-57)

Etapa 1. Síntesis de trifluoroacetato de ácido 3-[5-(4-amidinofenoxycarbonil)-3-metiltiofen-2-il]propiónico

Utilizando éster bencílico de ácido 5-formil-3-metil-2-tiofencarboxílico en lugar de éster bencílico de ácido 5-formil-2-tiofencarboxílico y clorhidrato de 4-amidinofenol en lugar de M-1, y siguiendo una operación similar a la de las etapas 1 y 2 en el ejemplo 27, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,35 (2H, ancho), 9,05 (2H, ancho), 7,93-7,86 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,58-7,51 (2H, m), 3,05 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,61 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,21 (3H, s).

EM (ESI) m/z 333 (M+H)⁺

Etapa 2. Síntesis de trifluoroacetato de N-alil-N-(3-{5-[(4-amidinofenoxi)carbonil]-3-metiltiofen-2-il}propanoil)glicina

Se disolvieron en piridina (0,5 ml) el compuesto obtenido en la etapa 1 (100 mg, 0,224 mmoles), M-5 (49,9 mg, 0,291 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (64,4 mg, 0,336 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (98,5 mg, 0,181 mmoles, 81%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42-9,29 (2H, ancho), 9,10-8,93 (2H, ancho), 7,94-7,85 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,53 (2H, d, J=8,6 Hz), 5,94-5,61 (1H, m), 5,22-5,06 (2H, m), 4,12-3,89 (4H, m), 3,04 (2H, dd, J=7,1 Hz), 2,72 (1H, t, J=7,1 Hz), 2,62 (1H, t, J=7,2 Hz), 2,20 (3H, s).

EM (ESI) m/z 430 (M+H)⁺

Etapa 3. Síntesis de trifluoroacetato de ácido N-alil-N-[N-alil-N-(3-{5-[(4-amidinofenoxi)carbonil]-3-metiltiofen-2-il}propanoil)glicil]-L-glutamico (B-57)

Se disolvieron en piridina (0,5 ml) el compuesto obtenido en la etapa 2 (47 mg, 0,086 mmoles), M-4 (37,8 mg, 0,112 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (24,9 mg, 0,130 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de

reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (44,8 mg, 0,0629 mmoles, 73%).

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,46-9,22 (2H, ancho), 9,16-8,91 (2H, ancho), 7,92-7,86 (2H, m), 7,80-7,76 (1H, m), 7,56-7,49 (1H, m), 5,97-5,61 (2H, m), 5,40-4,97 (4H, m), 4,57-3,77 (7H, m), 3,10-2,97 (2H, m), 2,78-2,65 (1H, m), 2,37-2,19 (4H, m), 2,18-2,04 (1H, m), 2,02-1,84 (1H, m).

EM (ESI) m/z 603 (M+H)⁺

Ejemplo 29. Síntesis de trifluoroacetato de N-[N-{5-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]tiofen-2-il}metil-N-(2-metilpropil)carbamoil]-N-propilglicina (B-58)

10 Etapa 1. Síntesis de N-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-alilamina

Se disolvió en diclorometano (30 ml) alilamina (1,0 g, 17,5 mmoles), se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (7,37 g, 15 mmoles) y se agitó la mezcla durante toda la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título.

15 EM (ESI) m/z 152 (M+H)⁺

Etapa 2. Síntesis de éster terc-butílico de ácido 5-[[N-(alilcarbamoil)-N-(2-metilpropil)amino]metil]tiofen-2-carboxílico

20 Se disolvieron en acetonitrilo (20 ml) éster terc-butílico de ácido 5-[[2-Metilpropil]amino]metil]tiofen-2-carboxílico (0,55 g, 2,0 mmoles) obtenido en el ejemplo 24, etapa 1, y N-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-alilamina (0,49 g, 3,2 mmoles) obtenido en la etapa 1, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,56 ml, 3,2 mmoles) y se agitó la mezcla a 60 °C durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna (hexano / acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,72 g, 2,0 mmoles).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,57 (1H, d, J=3,6 Hz), 6,91 (1H, d, J=3,6 Hz), 5,92-5,83 (1H, m), 5,17-5,08 (2H, m), 4,63 (2H, s), 4,44 (1H, t, J=5,6 Hz), 3,88 (2H, m), 3,02 (2H, d, J=7,6 Hz), 1,95 (1H, m), 1,56 (9H, s), 0,94 (6H, d, J=6,8 Hz).

25 EM (ESI) m/z 353 (M+H)⁺

Etapa 3. Síntesis de éster terc-butílico de ácido 5-([N-[N-alil-N-(benciloxicarbonilmetil)carbamoil]-N-(2-metilpropil)amino]metil)tiofen-2-carboxílico

30 Se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) el compuesto obtenido en la etapa 2 (0,59 g, 1,66 mmoles) y se enfrió la mezcla a -78 °C. Se añadió solución de bis(trimetilsilil)amida de litio/tetrahidrofurano 1,0 M (2,28 ml, 2,28 mmoles), gota a gota, y se agitó a mezcla a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió éster bencílico de ácido bromoacético (0,42 g, 1,83 mmoles), gota a gota, a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción, y se repartió la mezcla y se lavó la capa orgánica con salmuera saturada. Se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (0,31 g, 0,62 mmoles).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,54 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,38-7,28 (5H, m), 6,88 (1H, d, J=3,6 Hz), 5,85-5,75 (1H, m), 5,27-5,19 (2H, m), 5,17 (2H, s), 4,52 (2H, s), 3,95 (2H, d, J=5,2 Hz), 3,93 (2H, s), 2,93 (2H, d, J=7,6 Hz), 1,95 (1H, m), 1,56 (9H, s), 0,84 (6H, d, J=6,8 Hz).

EM (ESI) m/z 501 (M+H)⁺

40 Etapa 4. Síntesis de trifluoroacetato de éster bencílico de N-alil-N-[N-{5-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]tiofen-2-il}metil-N-(2-metilpropil)carbamoil]glicina

45 Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) al compuesto obtenido en la etapa 3 (0,31 g, 0,62 mmoles) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvieron en piridina (3 ml) el residuo obtenido, M-1 (120 mg, 0,63 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (240 mg, 1,25 mmoles) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (67 mg, 0,096 mmoles).

EM (ESI) m/z 581 (M+H)⁺

Etapa 5. Síntesis de trifluoroacetato de N-[N-{5-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]tiofen-2-il}metil-N-(2-metilpropil)carbamoil]-N-propilglicina (B-58)

Se disolvió en isopropanol (4 ml) y agua (4 ml), el compuesto obtenido en la etapa 4 (67 mg, 0,096 mmoles) y se añadió una cantidad catalítica de hidróxido de paladio / carbono al 20% y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó por filtración el catalizador, se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (22 mg, 0,036 mmoles).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,46 (s ancho, 2H), 9,22 (s ancho, 2H), 8,00-7,95 (2H, m), 7,80-7,75 (2H, m), 7,25 (1H, d, J=4,0 Hz), 4,55 (2H, s), 3,88 (2H, s), 3,18 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,87 (2H, m), 1,93 (1H, m), 1,65-1,45 (2H, m), 0,88 (3H, t, J=6,8 Hz), 0,82 (6H, d, J=6,8 Hz).

EM (ESI) m/z 493 (M+H)⁺

Ejemplo 30. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de ácido N-(N-{5-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]tiofen-2-il}metil-N-metil-D-fenilalanil)-D-aspartico (B-59)

Utilizando M-1 y un reactivo disponible en el mercado y siguiendo una operación similar a la mencionada anteriormente en el ejemplo 16, se sintetizó el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 8,06 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,75 (1H, dd, J=10,4, 2,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J=8,8, 1,6 Hz), 7,56 (1H, t, J=3,6 Hz), 7,46 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,35-7,25 (3H, m), 7,22-7,15 (2H, m), 4,75 (2H, s), 4,38 (1H, dd, J=8,0, 3,6 Hz), 4,16 (1H, dd, J=10,8, 5,2 Hz), 3,51 (1H, dd, J=12,8, 5,2 Hz), 3,10 (1H, t, J=12,8 Hz), 2,99 (3H, s), 2,85 (1H, dd, J=17,2, 4,8 Hz), 2,50 (1H, dd, J=17,2, 8,0 Hz).

EM (ESI) m/z 571 (M+H)⁺

Ejemplo 31. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de N-{5-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]tiofen-2-il}metil-D-prolina N-(2-carboxietil)-N-carboximetilamida (B-60)

Etapa 1. Síntesis de clorhidrato del éster metílico de ácido 3-(metoxicarbonilmetilamino)propanoico

Se disolvió en metanol (40 ml) éster metílico de ácido 3-aminopropanoico (4,0 g, 28,7 mmoles), se añadieron éster metílico de ácido bromoacético (0,8 ml, 8,6 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (7 ml, 41 mmoles) y se agitó la mezcla durante toda la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) y se liofilizó. Se añadió ácido clorhídrico 0,1 N (100 ml) al residuo obtenido y se liofilizó la mezcla para dar el compuesto del título (2,26 g, 10,7 mmoles).

¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ 3,94 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,95 (2H, t, J=7,2 Hz).

EM (ESI) m/z 176 (M+H)⁺

Etapa 2. Síntesis de trifluoroacetato de N-terc-butoxicarbonil-D-prolina N-(2-metoxicarboniletíl)-N-metoxicarbonilmetilamida

Se disolvió en diclorometano (30 ml) N-terc-butoxicarbonil-D-prolina (1,1 g, 5,1 mmoles), se añadieron clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (1,25 g, 6,5 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,84 g, 5,5 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción clorhidrato de éster metílico de ácido 3-(Metoxicarbonilmetilamino)propanoico obtenido en la etapa 1 (1,06 g, 5,0 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,5 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio al 5% y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) al residuo obtenido y se agitó la mezcla durante 1 hora y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en acetonitrilo (15 ml), M-6 (0,69 g, 3,0 mmoles), yoduro sódico (445 mg, 3,0 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,8 mmoles) y se agitó la mezcla a 60 °C durante toda la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio al 5%. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se lavó sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,21 g, 0,45 mmoles).

EM (ESI) m/z 469 (M+H)⁺

Etapa 3. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de N-{5-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]tiofen-2-il}metil-D-prolina N-(2-metoxicarboniletil)-N-metoxicarbonilmetilamida

5 Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) al compuesto obtenido en la etapa 2 (0,21 g, 0,45 mmoles), se agitó la mezcla durante 1 hora y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en piridina (10 ml), y se añadieron M-1 (86 mg, 0,45 mmoles) y clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (86 mg, 0,45 mmoles), y se agitó la mezcla a 50 °C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (306 mg, 0,39 mmoles).

EM (ESI) m/z 549 (M+H)⁺

10 Etapa 4. Síntesis de bis(trifluoroacetato) de N-{5-[(4-amidino-2-fluorofenoxi)carbonil]tiofen-2-il}metil-D-prolina N-(2-carboxietil)-N-carboximetilamida (B-60)

Se disolvió el compuesto obtenido en la etapa 3 (306 mg, 0,39 mmoles) en ácido clorhídrico 4 N (4 ml) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 3 horas.

15 Se purificó la mezcla de reacción por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (153 mg, 0,20 mmoles).

EM (ESI) m/z 521 (M+H)⁺

Se sintetizó cada uno de los compuestos A-2 y A-16 presentados en la Tabla 2 a continuación utilizando reactivos disponibles en el mercado y siguiendo la misma operación que la mencionada en el Ejemplo 7.

20 Se sintetizó cada uno de los compuestos B-2 a 4 y B-19 presentados en la Tabla 2 a continuación utilizando M-1 y reactivos disponibles en el mercado y siguiendo la misma operación que la mencionada en el Ejemplo 14.

Se sintetizó cada uno de los compuestos A-7, A-9, A-13, A-17, B-5, B-7, B-8, B-11, B-13, B-16, B-20, y B-21 presentados en la Tabla 2 a continuación utilizando M-5, A-2, A-12, A-16, B-1, B-3, B-4, B-19 y reactivos disponibles en el mercado y siguiendo la misma operación que la mencionada en el Ejemplo 8.

25 Se sintetizó cada uno de los compuestos A-5, A-6, A-8, A-10, A-11, B-6, B-9, B-10, B-12, B-14, y B-15 presentados en la Tabla 2 a continuación utilizando M-2, A-1, A-2, B-1 to 3 y reactivos disponibles en el mercado y siguiendo la misma operación que la mencionada en el Ejemplo 9.

Se sintetizó el compuesto A-15 presentado en la Tabla 2 a continuación utilizando reactivos disponibles en el mercado y siguiendo la misma operación que la mencionada en el Ejemplo 11.

30 Se sintetizó el compuesto B-18 presentado en la Tabla 2 a continuación utilizando M-1 y reactivos disponibles en el mercado y siguiendo la misma operación que la mencionada en el Ejemplo 15.

Se sintetizó cada uno de los compuestos B-23 to 25, B-28 to 31, y B-38 to 40 presentados en la Tabla 2 a continuación utilizando M-1 y reactivos disponibles en el mercado y siguiendo la misma operación que la mencionada en el Ejemplo 16.

35 Se sintetizó cada uno de los compuestos B-26 y B-41 presentados en la Tabla 2 a continuación utilizando M-1 y reactivos disponibles en el mercado y siguiendo la misma operación que la mencionada en el Ejemplo 17.

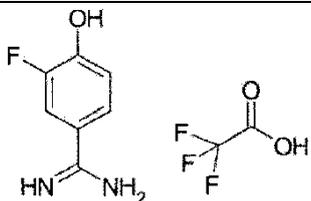
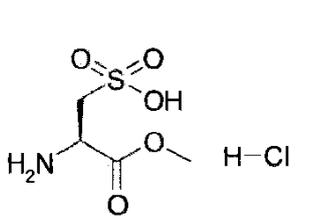
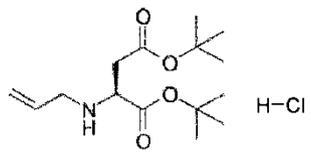
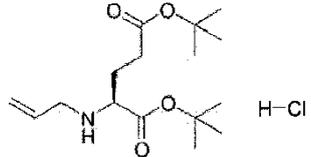
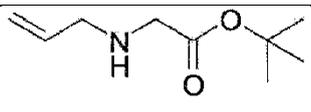
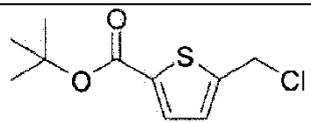
Se sintetizó cada uno de los compuestos B-32, B-33, B-35, y B-36 presentados en la Tabla 2 a continuación utilizando M-1 y reactivos disponibles en el mercado y siguiendo la misma operación que la mencionada en el Ejemplo 18.

40 Se sintetizó cada uno de los compuestos A-20, A-21, B-46 to 48, B-50, B-53, y B-54 presentados en la Tabla 2 a continuación utilizando M-1 y reactivos disponibles en el mercado y siguiendo la misma operación que la mencionada en el Ejemplo 24.

Se sintetizó el compuesto B-51 presentados en la Tabla 2 a continuación utilizando M-1 y reactivos disponibles en el mercado y siguiendo la misma operación que la mencionada en el Ejemplo 25.

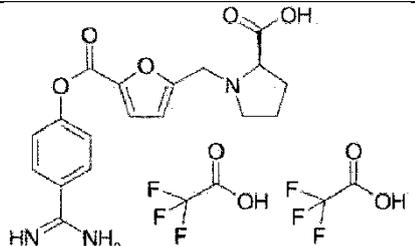
45 En la Tabla 1 se muestran las formulas estructurales y las propiedades físicas de los compuestos intermedios de síntesis M-1 a M-6.

Tabla 1

Nº Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Nº Ejemplo
M-1		1H-RMN (300MHz, DMSO-d6) δ 11,28 (s ancho, 1H), 9,19(s ancho, 2H), 9,02 (s ancho, 2H), 7,75 (1H, dd, J=2,4, 12,0Hz), 7,59 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J=8,4, 8,7Hz), EM(ESI) m/z 155 (M+H) +	1
M-2		1H-RMN(300MHz, DMSO-d6) δ 8,26(3H, s ancho), 4,23 (1H, m), 3,72(3H, s), 3,00 (1H, dd, J=14,3, 3,5Hz), 2,92 (1H, dd, J=14,3, 8,0Hz), EM (ESI) m/z 184 (M+H) +	2
M-3		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,25 (s ancho, 2H), 5,84-5,94 (1H, m), 5,48 (1H, d, J=17,2 Hz), 5,41 (1H, d, J=9,6 Hz), 4,11 (s ancho, 1H), 3,65 (s ancho, 1H), 2,83-2,98 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,44 (9H, s), EM(ESI) m/z 286 (M+H) +	3
M-4		1H-RMN (400MHz, CDCl3) δ 5,84 (1H, ddt, J=17,1, 10,2, 6,0 Hz), 5,21-5,13 (1H, m), 5,11-5,04 (1H, m), 3,30-3,22 (1H, m), 3,16-3,04 (2H, m), 2,34 (2H, ddd, J=8,3, 6,9, 3,3 Hz), 1,95-1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,44 (9H, s) EM(ESI) m/z 300 (M+H) +	4
M-5		1H-RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 5,87 (1H, ddt, J=17,1, 10,2, 6,1Hz), 5,19 (1H, ddt, J=17,1, 3,2, 1,7Hz), 5,11 (1H, ddt, J=10,2, 3,2, 1,2Hz), 3,29 (2H, s), 3,25(2H, ddd, J=6,1, 1,7, 1,2 Hz), 1,47(9H, s), EM(ESI) m/z 172 (M+H) +	5
M-6		1H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,56 (1H, d, J=3,8 Hz), 7,03 (1H, d, J=3,8 Hz), 4,75 (2H, s), 1,57 (9H, s)	6

En la tabla 2, se muestran las fórmulas estructurales y las propiedades físicas de los compuestos A-1 a A-21 y B-1 a B-60.

5 Tabla 2-1

Nº Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
A-1		1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,84(2H, d, J=8,8Hz), 7,49(1H, d, J=3,6Hz), 7,44(2H, d, J=8,8Hz), 6,87 (1H, d, J=3,6Hz), 4,58 (1H, d, J=14,3Hz), 4,52 (1H, d, J=14,3Hz), 4,12 (1H, dd, J=9,6, 6,6Hz), 3,71-3,76 (1H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 1,90-2,14(3H, m), EM (ESI) m/z 358 (M+H) +	-

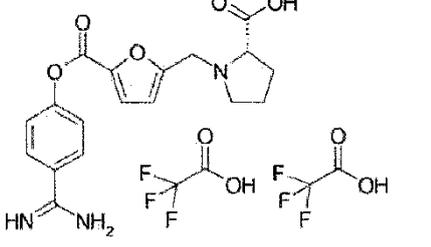
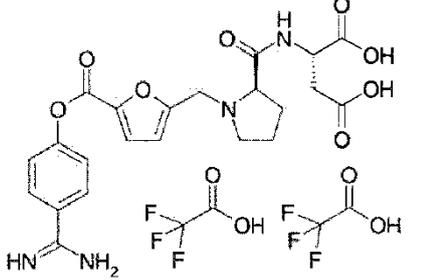
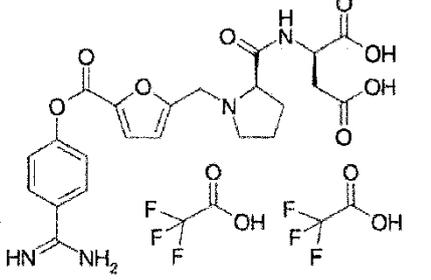
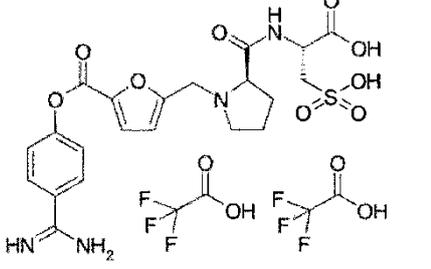
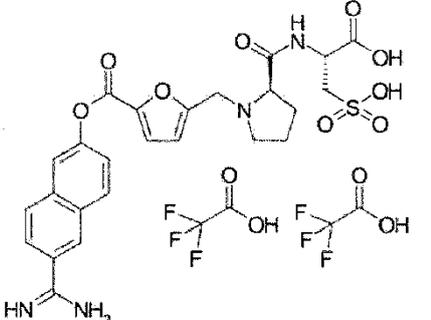
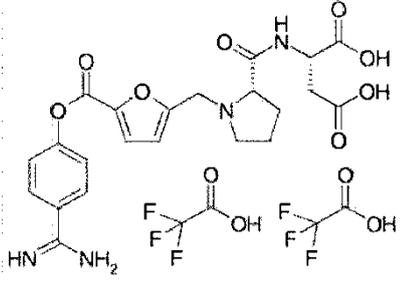
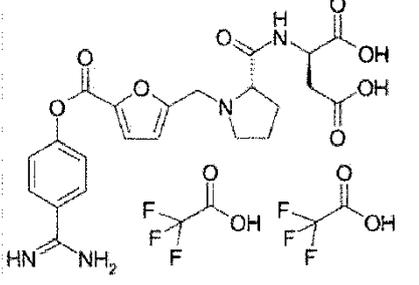
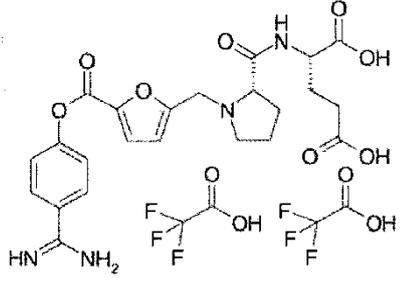
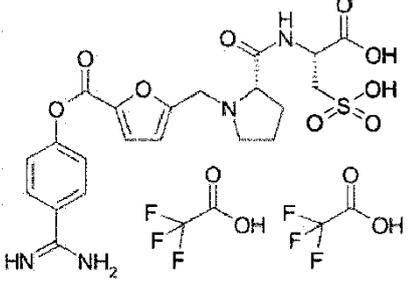
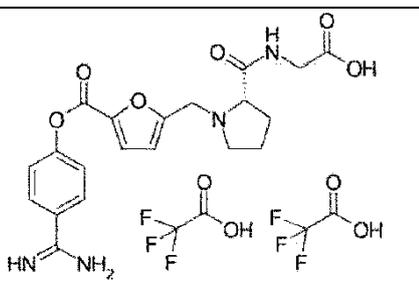
N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
A-2		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,84(2H, d, J=8,8Hz), 7,49 (1H, d, J=3,6Hz), 7,44(2H, d, J=8,8Hz), 6,87 (1H, d, J=3,6Hz), 4,58 (1H, d, J=14,3Hz), 4,52 (1H, d, J=14,3Hz), 4,12 (1H, dd, J=9,6, 6,6Hz), 3,71-3,76(1H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 1,90-2,14(3H, m), EM (ESI) m/z 358 (M+H) +</p>	7
A-3		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,84(2H, d, J=8,9Hz), 7,46 (1H, d, J=3,6Hz), 7,44(2H, d, J=8,9Hz), 6,88 (1H, d, J=3,6Hz), 4,73 (1H, d, J=14,3Hz), 4,53 (1H, d, J=14,3Hz), 4,52 (1H, dd, J=7,5, 4,9Hz), 4,42 (1H, dd, J=9,5, 6,8Hz), 3,79-3,85(1H, m), 3,36-3,43(1H, m), 2,86 (1H, dd, J=16,9, 4,9Hz), 2,74 (1H, dd, J=16,9, 7,5Hz), 2,49-2,56 (1H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 1,95-2,06(2H, m), EM(ESI) m/z 473(M+H)+</p>	-
A-4		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,85(2H, d, J=8,8Hz), 7,49 (1H, d, J=3,6Hz), 7,45(2H, d, J=8,8Hz), 6,87 (1H, d, J=3,6Hz), 4,68 (1H, d, J=14,6Hz), 4,51 (1H, d, J=14,6Hz), 4,49 (1H, dd, J=6,4, 5,0Hz), 4,42 (1H, dd, J=9,5, 6,9Hz), 3,81-3,86(1H, m), 3,36-3,43(1H, m), 2,79 (1H, dd, J=17,2, 6,5Hz), 2,69 (1H, dd, J=17,2, 5,0Hz), 2,52-2,62 (1H, m), 1,97-2,22 (3H, m), EM (ESI) m/z 473 (M+H)+</p>	-
A-5		<p>1H-RMN (400MHz, D2O) δ 7,85(2H, d, J=8,9Hz), 7,46 (1H, d, J=3,7Hz), 7,45(2H, d, J=8,9Hz), 6,88 (1H, d, J=3,7Hz), 4,65 (1H, d, J=14,4Hz), 4,63 (1H, dd, J=8,7, 3,7Hz), 4,54 (1H, d, J=14,4Hz), 4,45 (1H, dd, J=9,4, 6,9Hz), 3,78-3,84(1H, m), 3,35-3,42(1H, m), 3,36 (1H, dd, J=14,6, 3,7Hz), 3,16 (1H, dd, J=14,6, 8,7Hz), 2,47-2,55 (1H, m), 1,96-2,20(3H, m), EM (ESI) m/z 509 (M+H) +</p>	9
A-6		EM(ESI) m/z 559(M+H)+	9

Tabla 2-2

N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
A-7		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,85(2H, d, J=8,8Hz), 7,49 (1H, d, J=3,6Hz), 7,45(2H, d, J=8,8Hz), 6,87 (1H, d, J=3,6Hz), 4,68 (1H, d, J=14,6Hz), 4,51 (1H, d, J=14,6Hz), 4,49 (1H, dd, J=6,4, 5,0Hz), 4,42 (1H, dd, J=9,5, 6,9Hz), 3,81-3,86(1H, m), 3,36-3,43(1H, m), 2,79 (1H, dd, J=17,2, 6,5Hz), 2,69 (1H, dd, J=17,2, 5,0Hz), 2,52-2,62 (1H, m), 1,97-2,22(3H, m), EM (ESI) m/z 473 (M+H) +</p>	8
A-8		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,84(2H, d, J=8,9Hz), 7,46 (1H, d, J=3,6Hz), 7,44(2H, d, J=8,9Hz), 6,88 (1H, d, J=3,6Hz), 4,73 (1H, d, J=14,3Hz), 4,53 (1H, d, J=14,3Hz), 4,52 (1H, dd, J=7,5, 4,9Hz), 4,42 (1H, dd, J=9,5, 6,8Hz), 3,79-3,85(1H, m), 3,36-3,43(1H, m), 2,86 (1H, dd, J=16,9, 4,9Hz), 2,74 (1H, dd, J=16,9, 7,5Hz), 2,49-2,56 (1H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 1,95-2,06(2H, m), EM (ESI) m/z 473 (M+H) +</p>	9
A-9		EM (ESI) m/z 487 (M+H) +	8
A-10		EM(ESI) m/z 509(M+H)+	9
A-11		EM(ESI) m/z 415(M+H)+	9

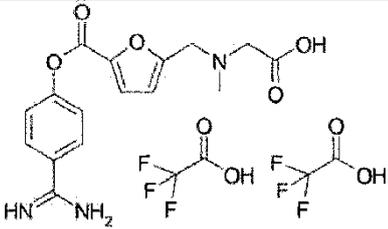
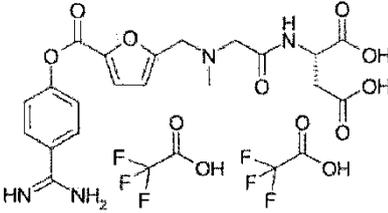
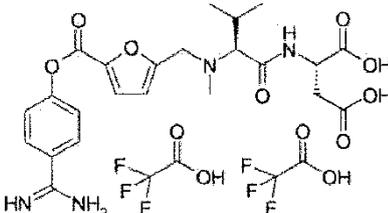
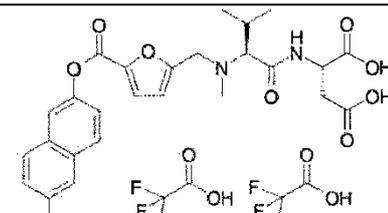
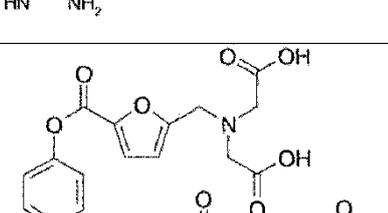
N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
A-12		$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7,85(2H, d, J=8,9Hz), 7,53 (1H, d, J=3,6Hz), 7,44(2H, d, J=8,9Hz), 6,93 (1H, d, J=3,6Hz), 4,54(2H, s), 3,79(2H, s), 2,93(3H, s), EM (ESI) m/z 332 (M+H) +	-

Tabla 2-3

N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
A-13		$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7,85(2H, d, J=8,9Hz), 7,53 (1H, d, J=3,6Hz), 7,44 (1H, d, J=8,9Hz), 6,95 (1H, d, J=3,6Hz), 4,61 (1H, dd, J=6,3, 5,6Hz), 4,57(2H, s), 4,12 (1H, d, J=15,9Hz), 4,06 (1H, d, J=15,9Hz), 2,97(3H, s), 2,85 (1H, dd, J=17,4, 5,6Hz), 2,81 (1H, dd, J=17,4, 6,3Hz), EM (ESI) m/z 447(M+H)+	8
A-14		$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7,84(2H, d, J=8,8Hz), 7,55(1H, d, J=3,6Hz), 7,44(2H, d, J=8,8Hz), 6,95(1H, d, J=3,6Hz), 4,75(1H, dd, J=10,3, 4,6Hz), 4,57 (1H, d, J=15,0Hz), 4,47 (1H, d, J=15,0Hz), 3,77 (1H, d, J=5,3Hz), 2,99 (1H, dd, J=17,0, 4,6Hz), 2,90(3H, s), 2,86 (1H, dd, J=17,0, 10,3Hz), 2,46-2,51 (1H, m), 1,08(3H, d, J=6,9Hz), 0,96(3H, d, J=6,7Hz), EM(ESI) m/z 489(M+H)+	-
A-15		EM (ESI) m/z 539 (M+H) +	11
A-16		$^1\text{H-RMN}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ 9,34(2H, s), 8,95(2H, s), 7,90(2H, d, J=8,8Hz), 7,564(2H, d, J=8,8Hz), 7,563 (1H, d, J=3,5Hz), 6,66 (1H, d, J=3,5Hz), 4,02(2H, s), 3,49(4H, s), EM(ESI) m/z 376(M+H)+	7

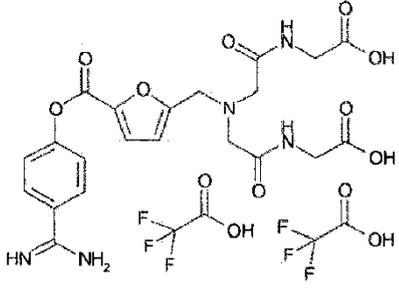
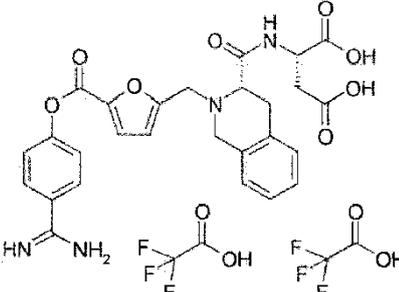
Nº Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
A-17		1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,84(2H, d, J=8,8Hz), 7,48 (1H, d, J=3,6Hz), 7,43(2H, d, J=8,8Hz), 6,70-6,79(1H, m), 4,14-4,27(2H, m), 3,80(4H, s), 3,65-3,83(2H, m), EM(ESI) m/z 490(M+H)+	8
A-18		EM(ESI) m/z 535 (M+H) +	-

Tabla 2-4.

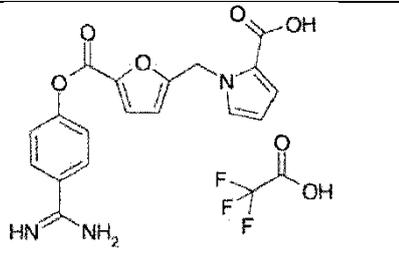
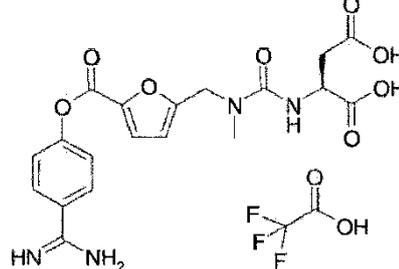
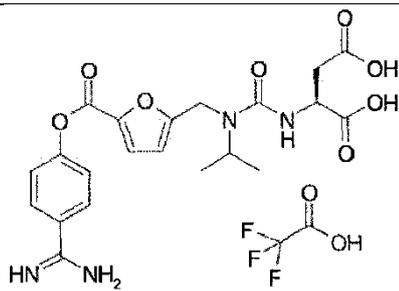
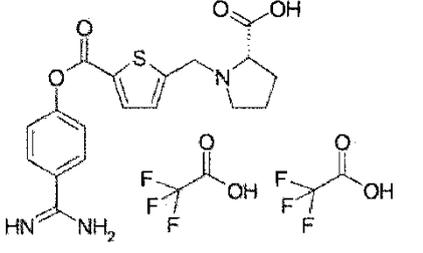
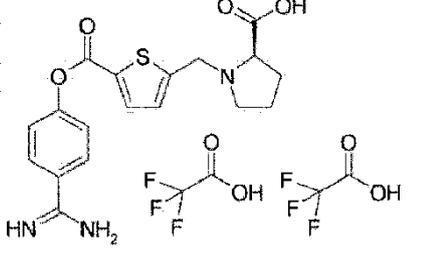
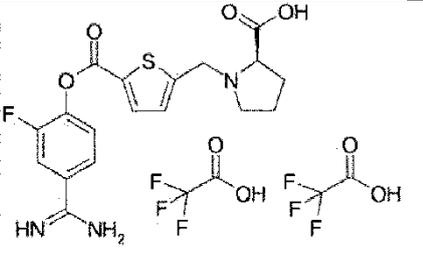
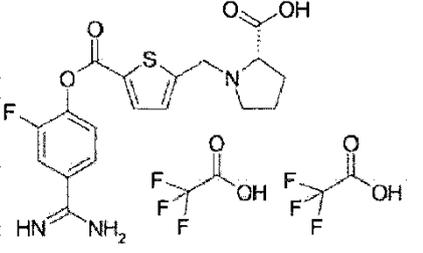
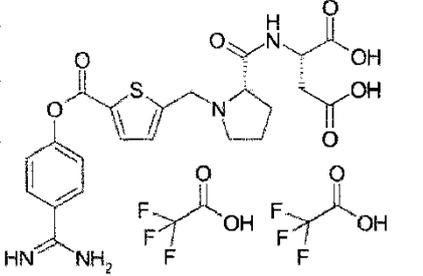
Nº Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
A-19		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,45 - 9,24 (2H, ancho), 9,12 - 8,93 (2H, ancho), 7,89 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,55 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,54 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,24 (1H, dd, J=2,6, 1,8 Hz), 6,87 (1H, dd, J=3,9, 1,8 Hz), 6,45 (1H, d, J=3,5 Hz), 6,18 (1H, dd, J=3,9, 2,6 Hz), 5,70 (2H, s), EM(ESI) m/z 354 (M+H) +	-
A-20		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (2H, s), 9,08 (2H, s), 7,96 - 7,84 (2H, m), 7,62 - 7,47 (3H, m), 6,77 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,56 (1H, d, J=3,5 Hz), 4,55 (2H, s), 4,50 - 4,36 (1H, m), 2,88 (3H, s), 2,74 (1H, dd, J=16,3, 5,8 Hz), 2,60 (1H, dd, J=16,3, 7,6 Hz), EM(ESI) m/z 433 (M+H)+	24
A-21		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,33 (2H, s), 8,96 (2H, s), 7,89 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,61 - 7,37 (3H, m), 6,67 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,50 (1H, d, J=3,6 Hz), 4,46 (2H, s), 4,32 - 4,12 (1H, m), 3,45 (1H, m), 2,72 (1H, dd, J=16,3, 5,8 Hz), 2,60 (1H, dd, J=16,3, 7,4 Hz), 1,09 (6H, t, J=6,3 Hz), EM(ESI) m/z 461 (M+H)+	24

Tabla 2-5.

N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-1		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,95 (1H, d, J=3,9Hz), 7,84(2H, d, J=8,9Hz), 7,44(2H, d, J=8,9Hz), 7,38 (1H, d, J=3,9Hz), 4,67(2H, s), 4,07 (1H, dd, J=9,6, 6,4Hz), 3,71-3,77 (1H, m), 3,28-3,35(1H, m), 2,41-2,50(1H, m), 1,90-2,16(3H, m), EM(ESI) m/z 374(M+H)+</p>	-
B-2		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,95 (1H, d, J=3,9Hz), 7,84(2H, d, J=8,9Hz), 7,44(2H, d, J=8,9Hz), 7,38 (1H, d, J=3,9Hz), 4,67(2H, s), 4,07 (1H, dd, J=9,6, 6,4Hz), 3,71-3,77 (1H, m), 3,28-3,35(1H, m), 2,41-2,50(1H, m), 1,90-2,16(3H, m), EM(ESI) m/z 374 (M+H) +</p>	14
B-3		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,99 (1H, d, J=3,9Hz), 7,73 (1H, dd, J=10,3, 2,1Hz), 7,65 (1H, ddd, J=8,4, 2,1, 1,0Hz), 7,54 (1H, dd, J=8,4, 7,5Hz), 4,69(2H, s), 4,07-4,12(1H, m), 3,71-3,77(1H, m), 3,29-3,35(1H, m), 2,42-2,51(1H, m), 1,91-2,16(3H, m), EM (ESI) m/z 392 (M+H) +</p>	14
B-4		<p>1H-RMN (400MHz, D2O) δ 7,99(1H, d, J=3,9Hz), 7,73(1H, dd, J=10,3, 2,1Hz), 7,65(1H, ddd, J=8,4, 2,1, 1,0Hz), 7,54(1H, dd, J=8,4, 7,5Hz), 4,69(2H, s), 4,07-4,12(1H, m), 3,71-3,77(1H, m), 3,29-3,35(1H, m), 2,42-2,51(1H, m), 1,91-2,16(3H, m), EM (ESI) m/z 392 (M+H) +</p>	14
B-5		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,92(1H, d, J=3,9Hz), 7,84(2H, d, J=8,8Hz), 7,46(2H, d, J=8,8Hz), 7,36(1H, d, J=3,9Hz), 4,83 (1H, d, J=14,0Hz), 4,62(1H, d, J=14,0Hz), 4,35-4,40(2H, m), 3,84-3,89(1H, m), 3,36-3,43(1H, m), 2,70(1H, dd, J=17,2, 6,0Hz), 2,54-2,61(1H, m), 2,47(1H, dd, J=17,2, 4,8Hz), 2,15-2,21 (1H, m), 1,99-2,12(2H, m), EM(ESI) m/z 489(M+H)+</p>	8

N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-6		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,92(1H, d, J=3,9Hz), 7,84(2H, d, J=8,9Hz), 7,46(2H, d, J=8,9Hz), 7,37(1H, d, J=3,9Hz), 4,78(1H, d, J=14,1Hz), 4,66(1H, d, J=14,1Hz), 4,32-4,40(2H, m), 3,78-3,83(1H, m), 3,35-3,42(1H, m), 2,80(1H, dd, J=16,5, 4,8Hz), 2,62(1H, dd, J=16,5, 7,8Hz), 2,47-2,54(1H, m), 2,14-2,21(1H, m), 1,94-2,04(2H, m), EM(ESI) m/z 489(M+H)+</p>	9

Tabla 2-6

N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-7		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,95(1H, d, J=3,9Hz), 7,84(2H, d, J=8,8Hz), 7,45(2H, d, J=8,8Hz), 7,39(1H, d, J=3,9Hz), 4,85(1H, d, J=14,0Hz), 4,61(1H, d, J=14,0Hz), 4,39(1H, dd, J=9,6, 6,2Hz), 4,39(1H, dd, J=8,5, 5,0Hz), 3,85-3,89(1H, m), 3,36-3,42(1H, m), 2,53-2,59(1H, m), 1,97-2,22(5H, m), 1,84-1,92(1H, m), 1,67-1,77(1H, m), EM(ESI) m/z 503(M+H)+</p>	8
B-8		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,90(1H, d, J=3,9Hz), 7,84(2H, d, J=8,8Hz), 7,46(2H, d, J=8,8Hz), 7,36(1H, d, J=3,9Hz), 4,79(1H, d, J=13,9Hz), 4,64(1H, d, J=13,9Hz), 4,37(1H, dd, J=9,3, 7,1Hz), 4,04(1H, dd, J=8,4, 5,1Hz), 3,79-3,84(1H, m), 3,39(1H, ddd, J=11,4, 8,5, 7,8Hz), 2,51-2,56(1H, m), 2,17-2,29(3H, m), 2,00-2,08(3H, m), 1,79-1,89(1H, m), EM(ESI) m/z 503 (M+H) +</p>	8
B-9		EM(ESI) m/z 525 (M+H) +	9
B-10		EM(ESI) m/z 543 (M+H) +	9

Nº Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-11		<p>1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 - 9,38 (2H, ancho), 9,38 - 9,05 (2H, ancho), 8,04 (1H, dd, J=6,5, 3,9 Hz), 7,95 (1H, d, J=10,3 Hz), 7,86 - 7,70 (2H, m), 7,59 - 7,37 (1H, m), 5,89 - 5,46 (1H, m), 5,30 - 4,98 (2H, m), 4,83 - 4,41 (3H, m), 4,27 - 3,74 (6H, m), 2,19 - 1,99 (2H, m), 1,98 - 1,73 (2H, m), EM(ESI) m/z 489(M+H)⁺</p>	8
B-12		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,92(1H, d, J=3,9Hz), 7,84(2H, d, J=8,8Hz), 7,46(2H, d, J=8,8Hz), 7,38(1H, d, J=3,9Hz), 4,79(1H, d, J=14,0Hz), 4,66(1H, d, J=14,0Hz), 4,58(1H, dd, J=8,8, 3,6Hz), 4,41(1H, dd, J=9,5, 6,9Hz), 3,78-3,84(1H, m), 3,35-3,42(1H, m), 3,34(1H, dd, J=14,1, 3,6Hz), 3,11(1H, dd, J=14,1, 8,8Hz), 2,46-2,54(1H, m), 1,97-2,21(3H, m), EM(ESI) m/z 525 (M+H)⁺</p>	9

Tabla 2-7

Nº Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-13		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,95(1H, d, J=3,9Hz), 7,73(1H, dd, J=10,2, 2,1Hz), 7,66(1H, ddd, J=8,4, 2,1, 0,9Hz), 7,56(1H, dd, J=8,4, 7,5Hz), 7,39(1H, d, J=3,9Hz), 4,80(1H, d, J=14,2Hz), 4,66(1H, d, J=14,2Hz), 4,44(1H, dd, J=7,6, 4,9Hz), 4,39(1H, dd, J=9,5, 6,8Hz), 3,82(1H, ddd, J=11,3, 7,1, 4,5Hz), 3,39(1H, ddd, J=11,3, 8,5, 7,7Hz), 2,84(1H, dd, J=16,9, 4,9Hz), 2,68(1H, dd, J=16,9, 7,6Hz), 2,48-2,55(1H, m), 2,15-2,22(1H, m), 1,94-2,05(2H, m), EM(ESI) m/z 507(M+H)⁺</p>	8
B-14		<p>1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,95(1H, d, J=3,9Hz), 7,73(1H, dd, J=10,2, 2,1Hz), 7,66(1H, ddd, J=8,5, 2,1, 0,9Hz), 7,57(1H, dd, J=8,5, 7,4Hz), 7,39(1H, d, J=3,9Hz), 4,79(1H, d, J=14,0Hz), 4,74(1H, d, J=14,0Hz), 4,62(1H, dd, J=8,6, 3,6Hz), 4,41(1H, dd, J=9,5, 6,9Hz), 3,79-3,84(1H, m), 3,36-3,43(1H, m), 3,35(1H, dd, J=14,6, 3,7Hz), 3,14(1H, dd, J=14,6, 8,6Hz), 2,47-2,54(1H, m), 1,97-2,21(3H, m), EM(ESI) m/z 543 (M+H)⁺</p>	9
B-15		<p>1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 7,96 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,73 (1H, dd, J=10,3, 1,7 Hz), 7,66 (1H, dd, J=8,5, 1,7 Hz), 7,56 (1H, dd, J=10,3, 8,5 Hz), 7,38 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,84 (1H, d, J=14,1 Hz), 4,63 (1H, d, J=14,1 Hz), 4,54 - 4,43 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J=9,6, 6,4 Hz), 3,93 - 3,79 (1H, m), 3,49 - 3,32 (1H, m), 2,87 - 2,70 (1H, m), 2,65 - 2,46 (2H, m), 2,27 - 2,13 (1H, m), 2,13 - 1,94 (2H, m), EM(ESI) m/z 507(M+H)⁺</p>	9

N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-16		1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,00 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,72 (1H, dd, J=9,1, 1,5 Hz), 7,66 (1H, dd, J=8,2, 1,5 Hz), 7,55 (1H, dd, J=9,1, 8,2 Hz), 7,41 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,87 (1H, d, J=14,1 Hz), 4,63 (1H, d, J=14,1 Hz), 4,40 (1H, dd, J=9,7, 6,2 Hz), 4,21 - 4,06 (1H, m), 3,94 - 3,78 (1H, m), 3,50 - 3,32 (1H, m), 2,66 - 2,48 (1H, m), 2,31 - 2,12 (3H, m), 2,12 - 1,90 (3H, m), 1,87 - 1,69 (1H, m), EM(ESI) m/z 521(M+H)+	8
B-17		1H-RMN(400MHz, D2O) δ 7,99(1H, d, J=3,9Hz), 7,85(2H, d, J=8,8Hz), 7,45(2H, d, J=8,8Hz), 7,36(1H, d, J=3,9Hz), 4,67 (1H, dd, J=8,1, 4,5Hz), 4,59(1H, d, J=14,3Hz), 4,51(1H, d, J=14,3Hz), 3,90(1H, dd, J=11,9, 3,4Hz), 3,62(1H, ancho d, J=11,3Hz), 3,14(1H, ancho dd, J=12,8, 9,8Hz), 2,95(1H, dd, J=16,8, 4,5Hz), 2,83(1H, dd, J=16,8, 8,1Hz), 2,22(1H, ancho d, J=13,4Hz), 1,68-1,92(4H, m), 1,46-1,51(1H, m), EM(ESI) m/z 503 (M+H) +	-
B-18		1H-RMN(400MHz, D2O) δ 8,02(1H, d, J=3,9Hz), 7,73(1H, dd, J=10,3, 2,2Hz), 7,66(1H, ddd, J=8,5, 2,2, 1,0Hz), 7,56(1H, dd, J=8,5, 7,4Hz), 7,38(1H, d, J=3,9Hz), 4,64-4,69(1H, m), 4,60(1H, d, J=14,4Hz), 4,51(1H, d, J=14,4Hz), 3,90(1H, dd, J=11,8, 3,0Hz), 3,61(1H, ancho d, J=12,2Hz), 3,14(1H, ancho dd, J=12,2, 9,9Hz), 2,80-2,98(2H, m), 2,23(1H, ancho d, J=13,2Hz), 1,68-1,92(4H, m), 1,45-1,52(1H, m), EM(ESI) m/z 521(M+H)+	15

Tabla 2-8

N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-19		EM(ESI) m/z 410(M+H)+	14
B-20		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,42 (2H, ancho), 9,10 (2H, ancho), 8,15 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,01 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,82 - 7,71 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,60 - 4,48 (2H, m), 4,24 - 3,86 (4H, m), 3,14 - 2,99 (2H, m), 2,82 - 2,67 (2H, m), EM (ESI) m/z 525 (M+H) +	8

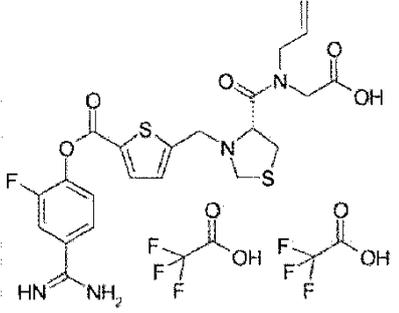
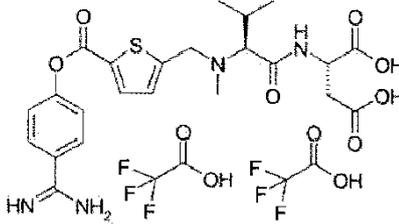
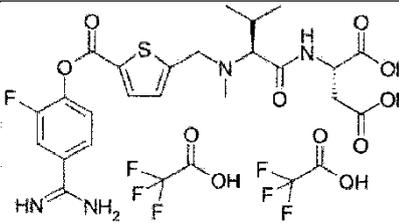
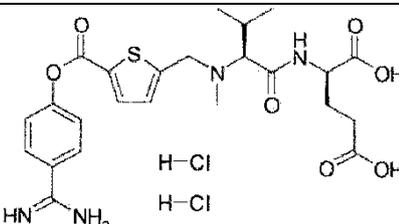
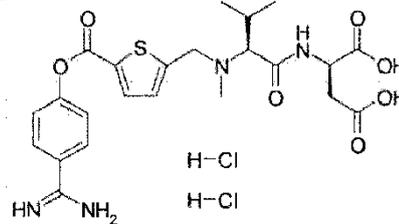
N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-21		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,47 - 9,36 (2H, ancho), 9,16 - 9,03 (2H, ancho), 7,99 (1H, d, J=3,8 Hz), 7,94 (1H, dd, J=10,7, 1,4 Hz), 7,82 - 7,70 (2H, m), 7,29 - 7,23 (1H, m), 5,96 - 5,59 (1H, m), 5,30 - 5,04 (2H, m), 4,57 - 4,27 (2H, m), 4,20 - 3,71 (5H, m), 3,39 - 3,14 (2H, m), 3,10 - 2,93 (2H, m), EM (ESI) m/z 507 (M+H)+	8
B-22		1H-RMN(400MHz, D2O) δ 8,00(1H, d, J=3,9Hz), 7,85(2H, d, J=8,8Hz), 7,45(2H, d, J=8,8Hz), 7,41(1H, d, J=3,9Hz), 4,72-4,79(1H, m), 4,69(1H, d, J=14,6Hz), 4,60(1H, d, J=14,6Hz), 3,79(1H, d, J=5,3Hz), 3,02(1H, dd, J=17,3, 4,4Hz), 2,90(3H, s), 2,89(1H, dd, J=17,3, 8,3Hz), 2,45-2,50(1H, m), 1,10(3H, d, J=6,8Hz), 0,96(3H, d, J=6,7Hz), EM (ESI) m/z 505 (M+H) +	-
B-23		1H-RMN(400MHz, D2O) δ 8,04(1H, d, J=3,9Hz), 7,73(1H, dd, J=10,3, 2,2Hz), 7,66(1H, ddd, J=8,5, 2,2, 1,0Hz), 7,55(1H, dd, J=8,5, 7,5Hz), 7,42(1H, d, J=3,9Hz), 4,75-4,79(1H, m), 4,70(1H, d, J=14,4Hz), 4,60(1H, d, J=14,4Hz), 3,79(1H, d, J=5,3Hz), 3,02(1H, dd, J=17,3, 4,3Hz), 2,91(3H, s), 2,90(1H, dd, J=17,3, 8,5Hz), 2,43-2,51(1H, m), 1,09(3H, d, J=6,8Hz), 0,96(3H, d, J=6,7Hz), EM(ESI) m/z 523(M+H)+	16
B-24		1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,00 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,93 - 7,73 (2H, m), 7,54 - 7,36 (3H, m), 4,70 (2H, s), 4,32 (1H, dd, J=9,1, 5,3 Hz), 3,79 (1H, d, J=5,6 Hz), 2,93 (3H, s), 2,66 - 2,39 (3H, m), 2,31 - 2,05 (1H, m), 2,05 - 1,83 (1H, m), 1,07 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,96 (3H, d, J=6,7 Hz), EM(ESI) m/z 519 (M+H)+	16

Tabla 2-9

N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-25		1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,00 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,48 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,8 Hz), 4,70 (2H, s), 4,67 - 4,62 (1H, m), 3,79 (1H, d, J=5,4 Hz), 3,00 - 2,91 (1H, m), 2,93 (3H, s), 2,82 (1H, dd, J=16,9, 8,5 Hz), 2,46 (1H, m), 1,02 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,94 (3H, d, J=6,7 Hz), EM(ESI) m/z 505 (M+H)+	16

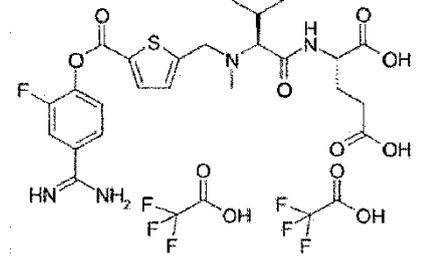
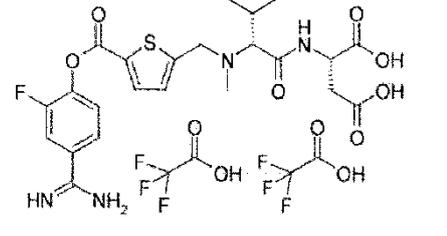
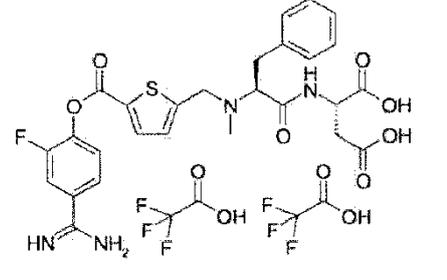
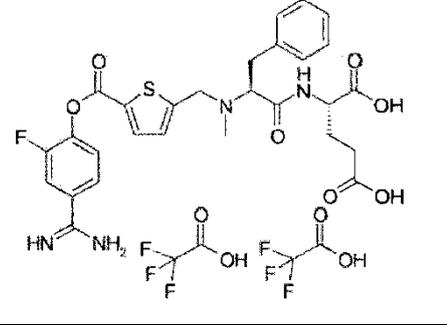
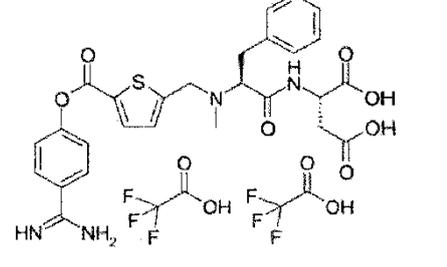
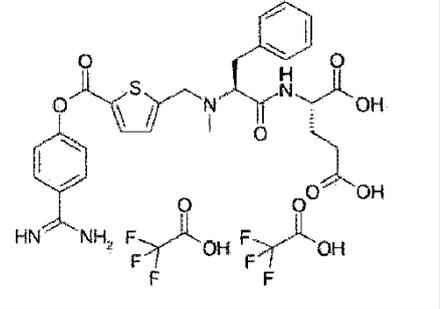
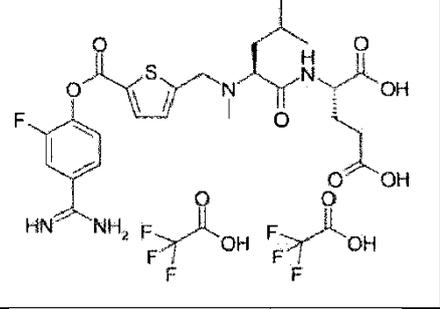
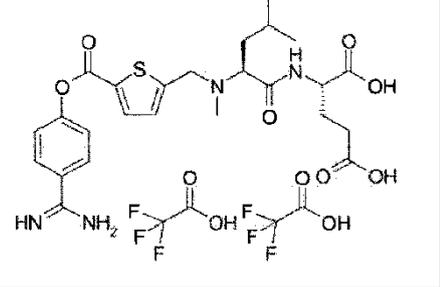
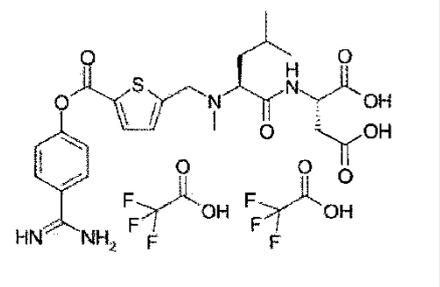
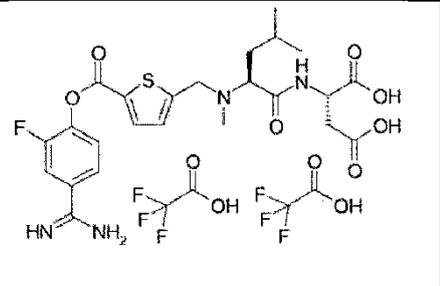
N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-26		<p>1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,04 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,73 (1H, dd, J=10,2, 2,1 Hz), 7,69 - 7,62 (1H, m), 7,59 - 7,50 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,70 (2H, s), 4,49 - 4,26 (1H, m), 3,80 (1H, d, J=5,3 Hz), 2,92 (3H, s), 2,54 - 2,46 (1H, m), 2,46 (2H, t, J=8,0 Hz), 2,30 - 2,04 (1H, m), 2,08 - 1,81 (1H, m), 1,12 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,95 (3H, d, J=6,7 Hz), EM(ESI) m/z 537 (M+H)+</p>	17
B-27		<p>1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,04 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,73 (1H, dd, J=10,2, 2,1 Hz), 7,69 - 7,62 (1H, m), 7,60 - 7,50 (1H, m), 7,49 (1H, d, J=4,0 Hz), 4,81 - 4,74 (1H, m), 4,70 (2H, s), 3,80 (1H, d, J=5,5 Hz), 3,06 - 2,95 (1H, m), 2,94 (3H, s), 2,87 (1H, dd, J=17,1, 8,4 Hz), 2,51 - 2,40 (1H, m), 1,02 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,94 (3H, d, J=6,7 Hz), EM(ESI) m/z 523 (M+H)+</p>	-
B-28		<p>1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,05 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,73 (1H, dd, J=10,3, 2,1 Hz), 7,69 - 7,61 (1H, m), 7,62 - 7,50 (1H, m), 7,45 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,38 - 7,24 (3H, m), 7,23 - 7,13 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,33 (1H, dd, J=8,1, 4,9 Hz), 4,16 (1H, dd, J=10,8, 5,3 Hz), 3,50 (1H, dd, J=13,1, 5,3 Hz), 3,21-3,03 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,83 (1H, dd, J=17,1, 4,9 Hz), 2,49 (1H, dd, J=17,1, 8,1 Hz), EM(ESI) m/z 571 (M+H)+</p>	16
B-29		<p>1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,05 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,73 (1H, dd, J=10,2, 2,1 Hz), 7,69 - 7,62 (1H, m), 7,61-7,50 (1H, m), 7,45 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,37 - 7,25 (3H, m), 7,24 - 7,14 (2H, m), 4,73-4,66 (2H, m), 4,26-4,12 (1H, m), 3,95 (1H, dd, J=8,6, 4,9 Hz), 3,50 (1H, dd, J=12,9, 5,4 Hz), 3,18 - 3,03 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,17 - 2,01 (1H, m), 2,03 - 1,85 (2H, m), 1,82 - 1,65 (1H, m), EM(ESI) m/z 584 (M+H)+</p>	16
B-30		<p>1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,01 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,53 - 7,40 (3H, m), 7,35 - 7,24 (3H, m), 7,19 (2H, d, J=8,0 Hz), 4,71 (2H, s), 4,36 - 4,24 (1H, m), 4,22 - 4,02 (1H, m), 3,61 - 3,39 (1H, m), 3,23 - 3,05 (1H, m), 2,97 (3H, s), 2,82 (1H, dd, J=17,0, 4,9 Hz), 2,48 (1H, dd, J=17,0, 8,1 Hz), EM (ESI) m/z 553 (M+H)+</p>	16

Tabla 2-10

Nº Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-31		<p>1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,01 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,85 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,52 - 7,40 (3H, m), 7,36 - 7,25 (3H, m), 7,25 - 7,10 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,27 - 4,12 (1H, m), 3,96 (1H, dd, J=8,8, 4,8 Hz), 3,51 (2H, dd, J=13,2, 5,0 Hz), 3,20 - 3,02 (1H, m), 2,99 (3H, s), 2,13 - 2,01 (1H, m), 2,02 - 1,85 (2H, m), 1,74 (1H, d, J=8,6 Hz), EM(ESI) m/z 567 (M+H)⁺</p>	16
B-32		<p>1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,04 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,73 (1H, dd, J=10,3, 2,1 Hz), 7,69 - 7,61 (1H, m), 7,60 - 7,48 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=4,0 Hz), 4,70 (2H, s), 4,31 (1H, dd, J=8,5, 5,6 Hz), 4,01-3,82 (1H, m), 2,90 (3H, s), 2,42 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,27 - 2,08 (1H, m), 2,08 - 1,75 (3H, m), 1,70 - 1,46 (1H, m), 0,91 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,90 (3H, d, J=6,7 Hz), EM(ESI) m/z 551 (M+H)⁺</p>	18
B-33		<p>1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,00 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,41 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,70 (2H, s), 4,36 - 4,16 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J=10,6, 4,4 Hz), 2,89 (3H, s), 2,40 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,11 (1H, s), 2,05 - 1,72 (3H, m), 1,72 - 1,44 (1H, m), 0,91 (3H, d, J=6,7 Hz), 0,90 (3H, d, J=6,8 Hz), EM(ESI) m/z 533 (M+H)⁺</p>	18
B-34		<p>1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,00 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,41 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,71 (2H, s), 4,65 - 4,59 (1H, m), 3,92 (1H, dd, J=10,9, 4,4 Hz), 2,97 (1H, dd, J=16,9, 4,5 Hz), 2,88 (3H, s), 2,83 (1H, dd, J=16,9, 8,8 Hz), 2,03 - 1,74 (2H, m), 1,62 (1H, s), 0,90 (6H, d, J=6,5 Hz), EM(ESI) m/z 519 (M+H)⁺</p>	-
B-35		<p>1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,03 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,73 (1H, dd, J=10,3, 2,1 Hz), 7,69 - 7,60 (1H, m), 7,60 - 7,48 (1H, m), 7,42 (1H, d, J=4,0 Hz), 4,70 (2H, s), 4,67 - 4,63 (1H, m), 3,93 (1H, dd, J=10,9, 4,4 Hz), 3,01 (1H, dd, J=17,1, 4,6 Hz), 2,93 - 2,79 (4H, m), 2,01 - 1,71 (2H, m), 1,70 - 1,51 (1H, m), 0,90 (6H, d, J=6,5 Hz), EM(ESI) m/z 537 (M+H)⁺</p>	18

N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-36		1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,03 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,73 (1H, dd, J=10,2, 2,1 Hz), 7,68 - 7,63 (1H, m), 7,58 - 7,51 (1H, m), 7,45 (1H, d, J=4,0 Hz), 4,70 (2H, s), 4,37 (1H, dd, J=9,7, 5,0 Hz), 3,96 (1H, dd, J=11,1, 4,4 Hz), 2,90 (3H, s), 2,52 - 2,32 (2H, m), 2,27 - 2,09 (1H, m), 2,05 - 1,69 (3H, m), 1,54 - 1,43 (1H, m), 0,93 (3H, d, J=3,9 Hz), 0,91 (3H, d, J=3,9 Hz), EM(ESI) m/z 551 (M+H) ⁺	18

Tabla 2-11

N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-37		EM(ESI) m/z 493 (M+H) ⁺	-
B-38		1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 7,99 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,42 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,70 (2H, s), 4,54 - 4,36 (1H, m), 3,03 (1H, dd, J=16,8, 5,0 Hz), 2,89 (1H, dd, J=16,8, 8,5 Hz), 2,83 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,64 (3H, s), EM(ESI) m/z 491 (M+H) ⁺	16
B-39		1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,02 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,73 (1H, dd, J=10,3, 2,1 Hz), 7,69 - 7,61 (1H, m), 7,60 - 7,50 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,71 (2H, s), 4,52 - 4,35 (1H, m), 3,02 (1H, dd, J=16,7, 4,9 Hz), 2,87 (1H, dd, J=16,7, 8,5 Hz), 2,83 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,63 (3H, s), EM(ESI) m/z 509 (M+H) ⁺	16
B-40		1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,02 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,73 (1H, dd, J=10,3, 2,1 Hz), 7,68 - 7,62 (1H, m), 7,61 - 7,50 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,70 (2H, s), 4,50 - 4,38 (1H, m), 2,83 (3H, s), 2,48 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,35 - 2,20 (1H, m), 2,17 - 1,99 (1H, m), 1,66 (6H, s), EM(ESI) m/z 523 (M+H) ⁺	16
B-41		1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 8,02 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,73 (1H, dd, J=10,2, 2,1 Hz), 7,69 - 7,62 (1H, m), 7,58 - 7,51 (1H, m), 7,41 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,75 (1H, m), 4,51 (1H, d, J=14,2 Hz), 4,47 (1H, d, J=14,1 Hz), 3,04 (1H, dd, J=16,7, 5,0 Hz), 2,90 (1H, dd, J=16,7, 8,4 Hz), 2,85 (3H, s), 2,43 - 2,11 (4H, m), 1,99 - 1,72 (4H, m), 1,00 - 0,96 (1H, m), EM(ESI) m/z 493 (M+H) ⁺	17

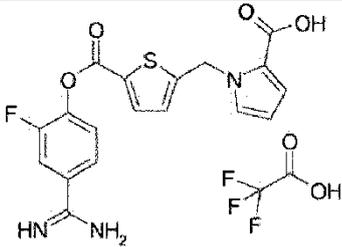
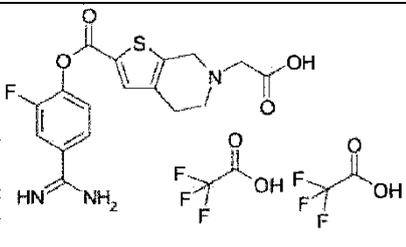
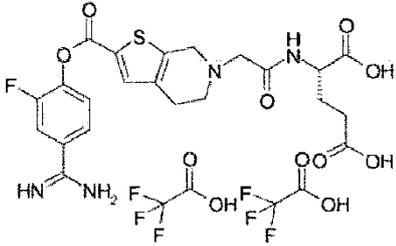
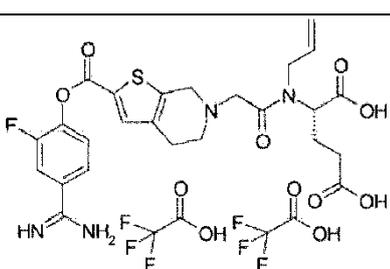
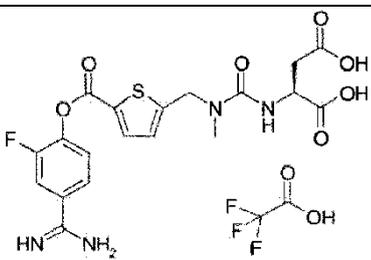
Nº Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-42		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,63-9,07 (4H, ancho), 7,93 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,87 (1H, dd, J=13,2, 1,2 Hz), 7,73-7,63 (2H, mm), 7,28-7,20 (2H, m), 6,88-6,78 (1H, m), 6,17-6,11 (1H, m), 5,81 (2H, s), EM(ESI) m/z 388 (M+H)+	-

Tabla 2-12

Nº Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-43		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,53-9,33 (2H, ancho), 9,33-9,12 (2H, ancho), 8,00-7,88 (2H, m), 7,82-7,70 (2H, m), 4,40 (2H, s), 4,07-3,84 (2H, m), 3,47-3,24 (2H, m), 3,05-2,81 (2H, m), EM(ESI) m/z 378(M+H)+	-
B-44		EM (ESI) m/z 507 (M+H) +	-
B-45		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 - 9,35 (2H, ancho), 9,25 - 9,08 (2H, ancho), 8,02 - 7,84 (1H, m), 7,82 - 7,69 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,12 - 7,01 (1H, m), 5,99 - 5,74 (1H, m), 5,45 - 5,02 (2H, m), 4,59 - 4,20 (3H, m), 4,17 - 3,97 (2H, m), 3,96 - 3,83 (2H, m), 3,14 - 2,83 (2H, m), 2,40 - 2,25 (2H, m), 2,25 - 2,12 (2H, m), 2,12 - 1,89 (2H, m), EM (ESI) m/z 547 (M+H) +	-
B-46		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,41 (2H, s), 9,10 (2H, s), 7,97 (1H, d, J=3,8 Hz), 7,96 - 7,90 (1H, m), 7,80 - 7,70 (2H, m), 7,21 (1H, d, J=3,9 Hz), 6,79 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,66 (2H, s), 4,56 - 4,35 (1H, m), 2,86 (3H, s), 2,75 (1H, dd, J=16,3, 5,9 Hz), 2,60 (1H, dd, J=16,2, 7,6 Hz), EM(ESI) m/z 467 (M+H)+	24

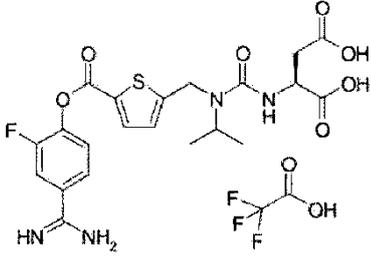
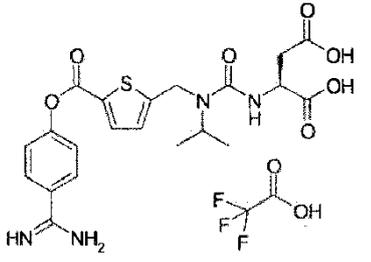
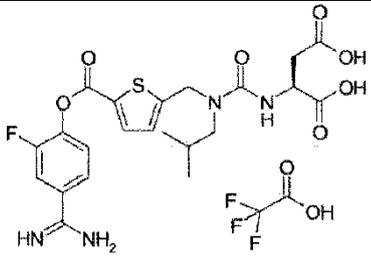
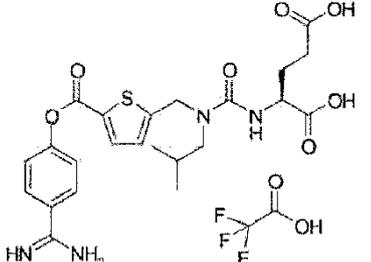
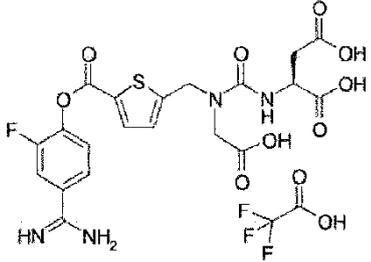
N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-47		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,40 (2H, s), 9,06 (2H, s), 8,02 - 7,86 (2H, m), 7,88 - 7,65 (2H, m), 7,21 (1H, d, J=3,8 Hz), 6,74 (1H, s), 4,60 (2H, s), 4,53 - 4,34 (1H, m), 4,25 - 4,01 (1H, m), 2,74 (1H, dd, J=16,3, 7,4 Hz), 2,61 (1H, dd, J=16,3, 7,6 Hz), 1,22 - 1,00 (6H, m), EM(ESI) m/z 495 (M+H)+	24
B-48		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (2H, s), 8,94 (2H, s), 7,97 - 7,73 (3H, m), 7,56 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,19 (1H, d, J=3,8 Hz), 6,63 (1H, s), 4,60 (2H, s), 4,47 - 4,26 (1H, m), 4,26 - 3,91 (1H, m), 2,75 - 2,63 (1H, m), 2,63 - 2,54 (1H, m), 1,11 (6H, t, J=7,0 Hz), EM(ESI) m/z 477 (M+H)+	24

Tabla 2-13

N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-49		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,41 (2H, s), 9,13 (2H, s), 7,96 - 7,89 (2H, m), 7,80 - 7,71 (2H, m), 7,22 (1H, d, J=3,9 Hz), 6,61 (s ancho, 1H), 4,67 (2H, s), 4,53 - 4,36 (1H, m), 3,11 - 2,93 (2H, m), 2,78 - 2,64 (1H, m), 2,58 (1H, dd, J=16,2, 7,0 Hz), 2,01 - 1,85 (1H, m), 0,91 - 0,76 (6H, m), EM(ESI) m/z 509 (M+H)+	-
B-50		1H-RMN (400 MHz, D2O) δ 7,89 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,83 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,41 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,08 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,71 (2H, s), 4,22 (1H, dd, J=9,7, 4,6 Hz), 3,21 (1H, dd, J=14,8, 7,7 Hz), 3,08 (1H, dd, J=14,8, 7,5 Hz), 2,30 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,10 (2H, dd, J=13,3, 5,8 Hz), 2,00 - 1,77 (3H, m), 0,85 (3H, d, J=6,2 Hz), 0,83 (3H, d, J=6,2 Hz), EM(ESI) m/z 505 (M+H)+	24
B-51		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,41 (2H, s), 9,12 (2H, s), 7,99 - 7,87 (2H, m), 7,80 - 7,67 (2H, m), 7,24 (1H, d, J=3,9 Hz), 6,98 (1H, d, J=7,9 Hz), 4,69 (2H, s), 4,49 - 4,39 (1H, m), 3,97 (2H, s), 2,71 (1H, dd, J=16,4, 6,3 Hz), 2,59 - 2,52 (1H, m), EM(ESI) m/z 511 (M+H)+	25

N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-52		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (2H, s), 8,96 (2H, s), 8,01 - 7,74 (3H, m), 7,57 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,22 (1H, d, J=3,8 Hz), 6,96 (1H, d, J=7,5 Hz), 4,69 (2H, s), 4,58 - 4,28 (1H, m), 3,96 (2H, s), 2,87 - 2,60 (1H, m), 2,62 - 2,51 (1H, m), EM (ESI) m/z 493 (M+H)+	-
B-53		EM(ESI) m/z 517(M+H)+	24
B-54		EM (ESI) m/z 535(M+H)+	24

Tabla 2-14

N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-55		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,50 - 9,24 (2H, ancho), 9,24 - 8,99 (2H, ancho), 7,93 - 7,78 (2H, m), 7,74 - 7,62 (2H, m), 6,96 (1H, d, J=7,5 Hz), 4,62 (2H, s), 4,42 - 4,31 (1H, m), 3,64 - 3,54 (2H, m), 2,74 - 2,62 (2H, m), 2,58 - 2,45 (2H, m), EM (ESI) m/z 479(M+H)+	-
B-56		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,51 - 9,32 (2H, ancho), 9,26 - 9,09 (2H, ancho), 8,47 (0,5H, d, J=8,1 Hz), 8,23 (0,5H, d, J=8,1 Hz), 7,97 - 7,89 (2H, m), 7,81 - 7,69 (2H, m), 7,14 (1H, d J=3,9 Hz), 5,84 (0,5H, ddd, J=22,4, 10,4, 5,2 Hz), 5,70 (0,5H, ddd, J=16,1, 10,9, 5,8 Hz), 5,21 - 5,02 (2H, m), 4,63 - 4,49 (1H, m), 4,06 - 3,82 (4H, m), 3,20 - 3,08 (2H, m), 2,88 - 2,47 (4H, m), EM (ESI) m/z 549 (M+H) +	-

N° Compuesto	Estructura	Datos de análisis	Ejemplo similar
B-57		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,46 - 9,22 (2H, ancho), 9,16 - 8,91 (2H, ancho), 7,92 - 7,86 (2H, m), 7,80 - 7,76 (1H, m), 7,56 - 7,49 (1H, m), 5,97 - 5,61 (2H, m), 5,40 - 4,97 (4H, m), 4,57 - 3,77 (7H, m), 3,10 - 2,97 (2H, m), 2,78 - 2,65 (1H, m), 2,37 - 2,19 (4H, m), 2,18 - 2,04 (1H, m), 2,02 - 1,84 (1H, m), EM (ESI) m/z 603(M+H)+	-
B-58		1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,46(s ancho, 2H), 9,22 (s ancho, 2H), 8,00-7,95 (2H, m), 7,80-7,75 (2H, m), 7,25 (1H, d, J=4,0 Hz), 4,55 (2H, s), 3,88 (2H, s), 3,18 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,87 (2H, m), 1,93(1H, m), 1,65-1,45(2H, m), 0,88(3H, t, J=6,8 Hz), 0,82 (6H, d, J=6,8 Hz), EM (ESI) m/z 493 (M+H)+	
B-59		1H RMN (400 MHz, D2O) δ 8,06 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,75 (1H, dd, J=10,4, 2,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J=8,8, 1,6 Hz), 7,56 (1H, t, J=3,6 Hz), 7,46 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,35 - 7,25 (3H, m), 7,22 - 7,15 (2H, m), 4,75 (2H, s), 4,38 (1H, dd, J=8,0, 3,6 Hz), 4,16 (1H, dd, J=10,8, 5,2 Hz), 3,51 (1H, dd, J=12,8, 5,2 Hz), 3,10 (1H, t, J=12,8 Hz), 2,99 (3H, s), 2,85 (1H, dd, J=17,2, 4,8 Hz), 2,50 (1H, dd, J=17,2, 8,0 Hz), EM(ESI) m/z 571 (M+H)+	16
B-60		EM (ESI) m/z 521(M+H)+	-

Ejemplo experimental 1. Medida de la actividad inhibidora de tripsina

5 Utilizando una placa de 96 pocillos (#3915, Costar), se mezcló un compuesto de ensayo (25 μ L) con sustrato de enzima fluorescente 20 μ M (Boc-Phe-Ser-Arg-AMC, 50 μ L), mezclado con tampón Tris-HCl 200 mM (Sigma, 25 μ L) y se añadió tripsina humana (Sigma 25 μ L). Utilizando un lector de placa fmáx de fluorescencia (Molecular Devices, Inc.) se midió la velocidad de reacción a partir de los cambios a lo largo del tiempo a una longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de fluorescencia de 460 nm. Se calculó el valor K_i a partir de la concentración del compuesto de ensayo, la velocidad de reacción recíproca y el valor K_m del sustrato de enzima y utilizando un gráfico Dixon. En la tabla 3 se muestran los resultados.

10 Ejemplo experimental 2. Medida de la actividad inhibidora de enteropeptidasa

15 Utilizando una placa de 96 pocillos (#3915, Costar), se mezclaron un compuesto de ensayo (25 μ L), tampón Tris-HCl 400 mM (pH 8,0, 25 μ L) y 0,5 mg/ml de sustrato de enzima de fluorescencia (Gli-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys- β -Naftilamida, 25 μ L) y se añadió enteropeptidasa humana recombinante (R&D Systems, Inc., 25 μ L). Utilizando un lector de placa de fluorescencia fmáx (Molecular Devices, Inc.), se midió la velocidad de reacción a partir de los cambios a lo largo del tiempo a una longitud de onda de excitación de 320 nm y una longitud de onda de fluorescencia de 405 nm. Se calculó el valor K_i a partir de la concentración del compuesto de ensayo, recíproco de la velocidad de

reacción, y el valor Km del sustrato de enzima, utilizando un gráfico de Dixon. En la tabla 3 se muestran los resultados.

Tabla 3

Nº Compuesto	Actividad inhibidora de enteropeptidasa	Actividad inhibidora de tripsina
	Ki (nM)	Ki (nM)
A-5	0,82	0,24
A-6	0,67	0,08
A-10	0,65	0,97
A-14	0,56	0,45
A-20	0,94	0,54
A-21	0,38	0,84
B-10	0,24	0,25
B-11	0,78	0,64
B-12	0,95	1,14
B-13	0,43	0,29
B-14	0,24	0,19
B-15	0,69	0,52
B-18	0,44	0,92
B-20	0,15	0,21
B-21	1,00	0,38
B-23	0,75	0,44
B-26	1,00	0,38
B-27	0,78	0,68
B-29	0,38	0,70
B-32	0,90	0,70
B-35	0,53	0,81
B-36	0,61	0,89
B-37	1,27	1,57
B-41	0,97	1,56
B-42	0,61	0,82
B-43	0,69	0,56
B-45	0,62	0,71
B-46	0,38	0,87
B-47	0,33	0,69
B-55	0,20	0,24
B-56	0,77	0,43
B-59	0,98	3,31
B-60	0,53	0,42

5 Así pues, se confirmó que el compuesto de la presente invención presentaba una actividad inhibidora de enteropeptidasa superior y una actividad inhibidora de tripsina superior. Por tanto, se ha demostrado que el compuesto de la presente invención, al tener una actividad inhibidora sobre la enteropeptidasa y la tripsina, disminuye la capacidad digestiva para proteínas, lípidos y carbohidratos y es eficaz como fármaco terapéutico y profiláctico para la obesidad y la hiperlipidemia.

10 Ejemplo experimental 3. Evaluación de la acción anti-diabetes

Se compran ratones KK-A^Y/JCL (macho, de 5 a 7 semanas de vida, CLEA Japón, Inc.), con desarrollo espontáneo de diabetes tipo 2 con obesidad conocido y después de una semana de período de cría preliminar, se agruparon (6 por grupo) tomando como índices el peso corporal y la glucemia con alimentación completa. Se aloja individualmente a los animales en una jaula de policarbonato y se les permite beber agua libremente desde una botella de agua. Durante el período de ensayo, se les permite consumir libremente una mezcla de forraje en polvo CRF-1 (Oriental Yeast Co., Ltd.) y un compuesto de ensayo (1 a 50 mg/100 g). Se proporciona CRF-1 en solitario al grupo de control. Transcurrida una semana del período de dosificación, se extrae sangre (6 µL) de la vena de la cola de los animales, y se mide el nivel de glucemia con un ACCU-CHEK Aviva (Roche Diagnostics K.K.). Se detecta una diferencia significativa con respecto al grupo de control a través de una prueba de comparación múltiple de Dunnett o una prueba t de Student (niveles significativos inferiores a 5%). Según esto, se puede confirmar que el compuesto de ensayo presenta una significativa acción hipoglucémica.

Se puede confirmar que el compuesto de la presente invención, que tiene una actividad inhibidora de enteropeptidasa y una actividad inhibidora de tripsina, presenta una acción hipoglucémica o supresora de la elevación de glucemia. Por otra parte, se puede confirmar que el compuesto de la presente invención presenta

actividad de sensibilización a la insulina y que también es útil como agente terapéutico o profiláctico para la obesidad, complicaciones diabéticas o síndrome metabólico, ya que presenta una acción hipoglucémica o supresora de la elevación de glucemia.

5 Ejemplo de referencia 1. Síntesis del compuesto de referencia A (trifluoroacetato de ácido (N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiofen-2-il]propanoil}-L-aspartico)

Etapa 2. Síntesis de éster bencílico de ácido 5-(2-terc-butoxicarbonileténil)tiofen-2-carboxílico

10 Se añadió a una suspensión de hidruro sódico al 60% (1,64 g, 41 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml), gota a gota, éster terc-butílico de ácido dietilfosfonoacético (12,0 g, 47,6 mmoles) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió una solución de éster bencílico de ácido 5-formil-2-tiofencarboxílico (8,75 g, 35,5 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía de columna (disolvente de acetato de etilo / hexano 10 a 30%) para dar el compuesto del título (10,6 g).

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,61 (1H, d, J=16,0 Hz), 7,43-7,30 (5H, m), 7,18 (1H, d, J=4,0 Hz), 6,28 (1H, d, J=16,0 Hz), 5,38 (2H, s), 1,52 (9H, s).

Etapa 2. Síntesis de ácido 5-(2-terc-butoxicarbonileténil)tiofen-2-carboxílico

20 Se disolvió el compuesto obtenido en la etapa 1 (0,5 g, 1,45 mmoles) en metanol (5 ml) y cloroformo (0,5 ml), se añadió hidróxido de paladio (0,1 g) y se secó la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54 (1H, d, J=3,3 Hz), 6,94 (1H, d, J=3,3 Hz), 3,04 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,59 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,38 (9H, s).

EM (ESI) m/z 257 (M+H)⁺

25 Etapa 3. Síntesis de trifluoroacetato de ácido N-{3-[5-(4-amidino-2-fluorofenoxicarbonil)tiofen-2-il]propanoil}-L-aspartico

30 Se suspendieron el compuesto obtenido en la etapa 2 (112 mg, 0,44 mmoles) y trifluoroacetato de 4-amidino-2-fluorfenol (118 mg, 0,44 mmoles) en piridina (3 ml), clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (169 mg, 0,88 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) y se liofilizó para dar un sólido blanco (170 mg). Se suspendieron el sólido blanco obtenido (50 mg, 0,11 mmoles) y clorhidrato de éster di-terc-butílico de ácido L-aspartico (39 mg, 0,12 mmoles) en piridina (3 ml), se añadió clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (83 mg, 0,43 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (agua-acetonitrilo, con un contenido cada uno de 0,1% de ácido trifluoroacético) y se liofilizó para dar el compuesto del título (73 mg).

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,41 (2H, s), 9,11 (2H, s), 8,33 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,93 (2H, m), 7,73 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=3,6 Hz), 4,55 (1H, m), 3,13 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,68 (1H, dd, J=12,4, 6,0 Hz), 2,62-2,55 (3H, m).

EM (ESI) m/z 452 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 2

45 Se midieron los valores K_i de la actividad inhibidora de enteropeptidasa y la actividad inhibidora de tripsina del compuesto de referencia A de la misma manera que en los Ejemplos Experimentales 1 y 2, y los resultados fueron 1,36 nM y 1,76 nM, respectivamente. Se confirmó que el compuesto de referencia tiene una actividad inhibidora de enteropeptidasa y actividad inhibidora de tripsina superior.

Ejemplo experimental 4. Evaluación de la acción antidiabética

50 Se compraron ratones KK-A^Y/JCL (macho, de 5 a 7 semanas de vida, CLEA Japó, Inc.), con desarrollo espontáneo de diabetes tipo 2 con obesidad conocido y después de una semana de período de cría preliminar, se agruparon (6 por grupo) tomando como índices el peso corporal y los niveles de glucemia sin ayuno. Se alojó individualmente a

los animales en una jaula de policarbonato y se les permitió beber agua libremente desde una botella de agua. Durante el período de ensayo, se les permitió consumir libremente una mezcla de clorhidrato del compuesto de referencia A (5,6 mg/100 g) y forraje en polvo CRF-1 (Oriental Yeast Co., Ltd.). Se proporcionó CRF-1 en solitario al grupo de control. Transcurrida una semana del período de dosificación, se extrajo sangre (6 µL) de la vena de la cola de los animales, y se midió el nivel de glucemia con un ACCU-CHEK Aviva (Roche Diagnostics K.K.). En la Tabla 4, se muestran los resultados. Se detectó una diferencia significativa con respecto al grupo de control a través de una prueba de comparación múltiple de Dunnett o una prueba t de Student (niveles significativos inferiores a 5%). Por tanto, el compuesto de referencia A, que tiene una estructura similar a la del compuesto de la presente invención, y que tiene además actividad inhibidora de enteropeptidasa y actividad inhibidora de tripsina de la misma manera que el compuesto de la presente invención, presentó una significativa acción hipoglucémica. Se demostró que el compuesto de la presente invención, que tiene actividad inhibidora de enteropeptidasa y acción inhibidora de tripsina tiene una acción hipoglucémica o supresora de la elevación de glucemia. Asimismo, también se ha demostrado que el compuesto de la presente invención presenta actividad de sensibilización a la insulina y que es también útil como agente terapéutico o profiláctico para la obesidad, complicaciones diabéticas o síndrome metabólico, ya que presenta una acción hipoglucémica o de supresión de elevación de la glucemia.

Tabla 4

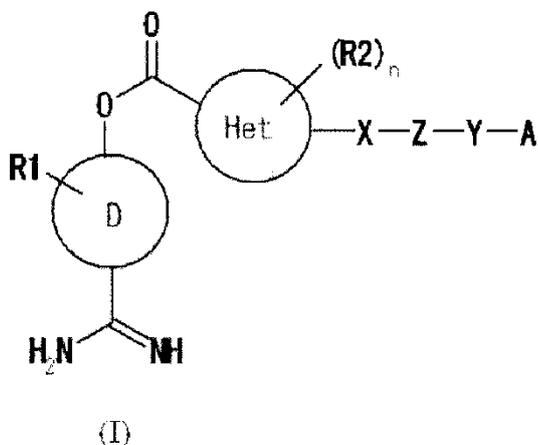
	Dosis (mg/100 g)	Valor medio del nivel de glucemia (mg/dl)	Error típico	valor p
Grupo de control		478	28	
Clorhidrato de compuesto de referencia A	5,6	249	39	<0,001

Susceptibilidad de aplicación industrial

El compuesto inhibidor de tripsina y enteropeptidasa de la presente invención se puede utilizar como principio activo de un agente terapéutico o profiláctico para la obesidad o complicaciones diabéticas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



5 en donde:

D es un anillo de benceno o un anillo de naftaleno,

R1 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

Het es furano o tiofeno,

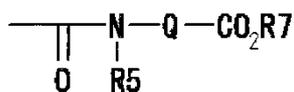
n es 0, o n es 1 o 2, y R2 es un grupo alquilo inferior,

10 X es un grupo alquileo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), seleccionándose el sustituyente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcoxi inferior, un grupo acilo inferior y un grupo oxo (siempre que, cuando el grupo alquileo inferior tenga un sustituyente(s) y A sea $-\text{CO}_2\text{R}_6$, entonces el sustituyente sea distinto a un grupo oxo),

15 Z es $-\text{N}(\text{R}_3)-$ en donde R3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo alqueno inferior, que tiene opcionalmente sustituyente(s), o un grupo cicloalquilo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), seleccionándose el sustituyente del grupo que consiste en un grupo carboxilo y $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$,

Y es un enlace simple o $-\text{C}(\text{R}_4\text{a})(\text{R}_4\text{b})-$ en donde R4a y R4b son cada uno de ellos independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo aralquilo,

20 A es $-\text{CO}_2\text{R}_6$ en donde R6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o un grupo representado por la fórmula (II)



(II)

en donde

25 R5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), o un grupo alqueno inferior, que tiene opcionalmente sustituyente(s), seleccionándose el sustituyente del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, y un grupo fosfona,

Q es un grupo alquileo inferior, que tiene opcionalmente sustituyentes(s), seleccionándose el sustituyente del grupo que consiste en un grupo carboxilo y un grupo sulfo,

R7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

30 R2 y R3 están unidos opcionalmente para formar tetrahidropiridina,

R3 y R4a están unidos opcionalmente para formar un heteroanillo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina,

piperidina, tiazolidina y tetrahidroisoquinolina,

R3 y R4a y R4b están unidos opcionalmente para formar pirrol, y

R4a y R4b están unidos opcionalmente para formar un cicloalcano inferior,

y en donde

5 "grupo alquilo inferior" significa una cadena lineal o ramificada o un grupo alquilo cíclico que tiene un número de carbonos de 1 a 6,

"grupo alqueno inferior" significa un grupo alqueno de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 a 6,

10 "grupo alqueno inferior" significa un grupo alqueno de cadena lineal o cadena ramificada o cíclico que tiene un número de carbonos de 1 a 6,

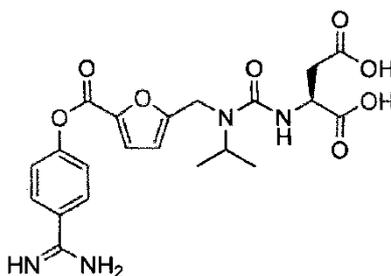
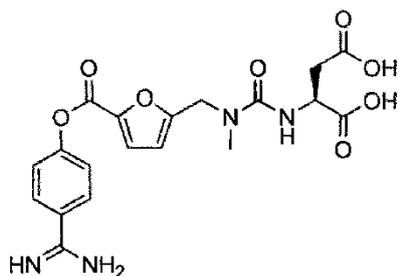
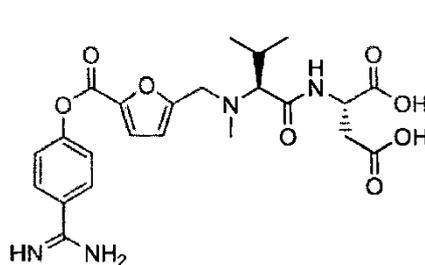
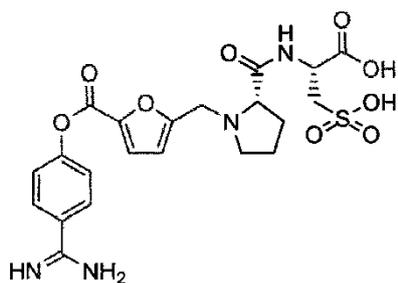
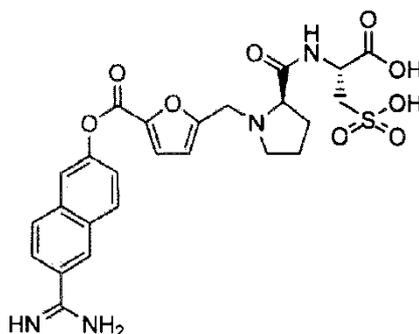
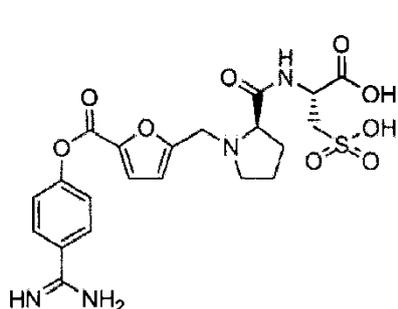
"grupo acilo inferior" significa un grupo acilo que tiene una cadena lineal o cadena ramificada o un grupo alquilo cíclico o un grupo alqueno que tiene un número de carbonos de 1 a 6,

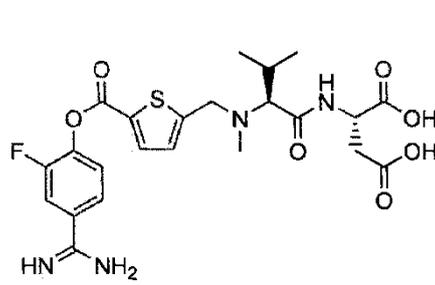
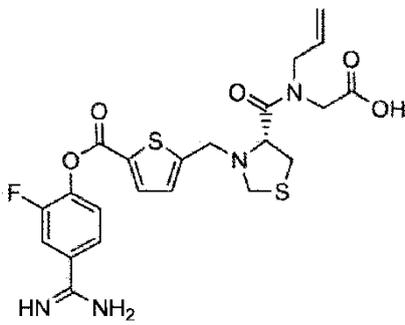
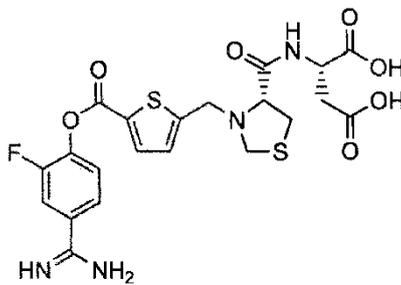
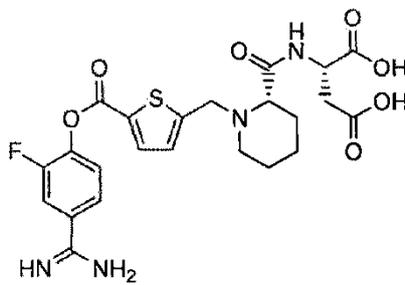
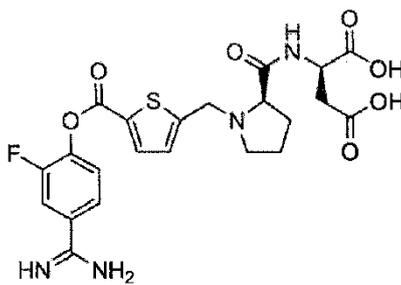
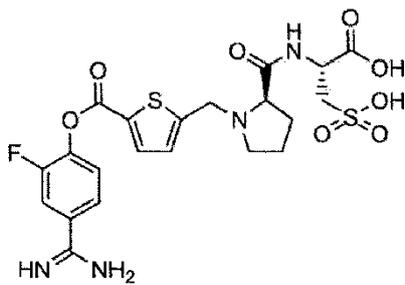
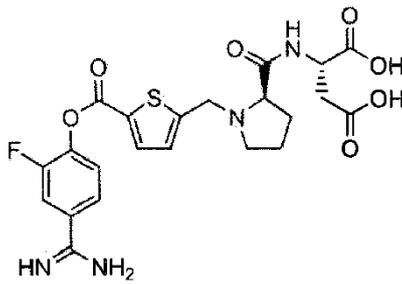
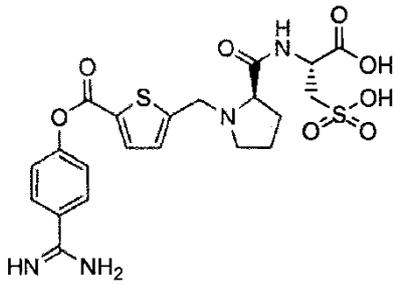
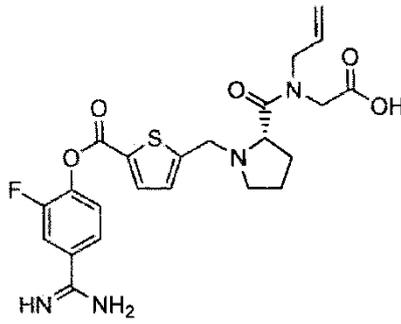
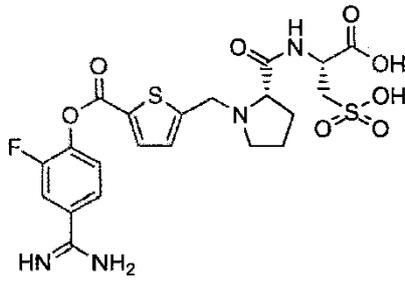
"grupo alcoxi inferior" significa un grupo alcoxi que tiene una cadena lineal, una cadena ramificada o un grupo alquilo cíclico que tiene un número de carbonos de 1 a 6, y

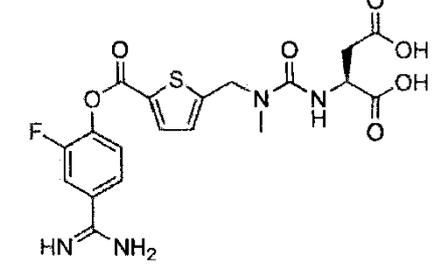
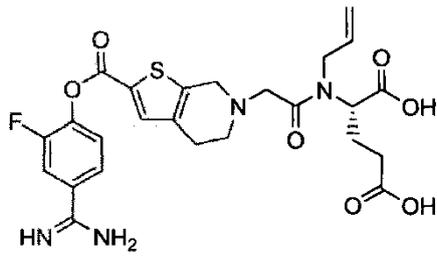
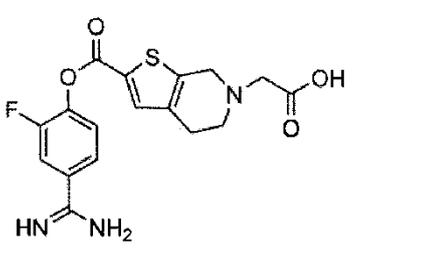
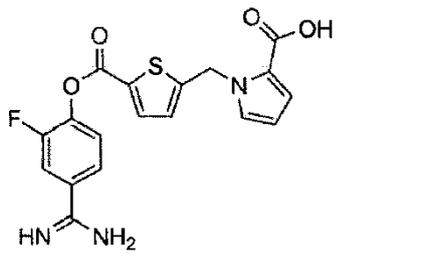
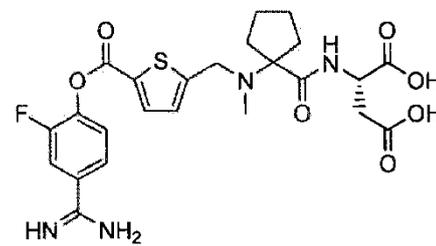
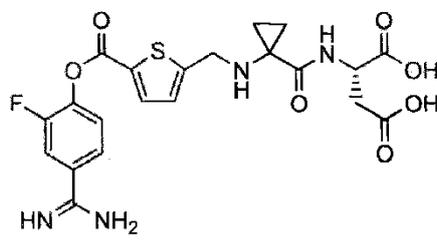
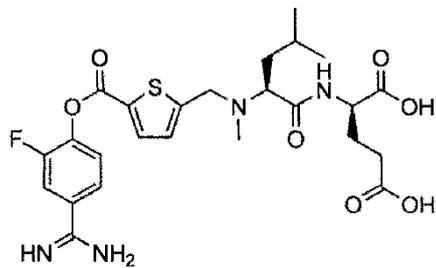
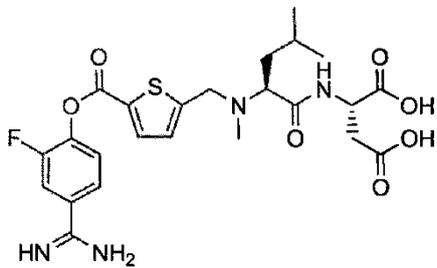
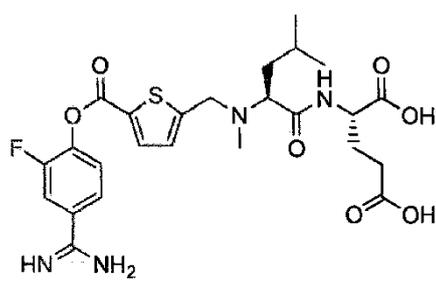
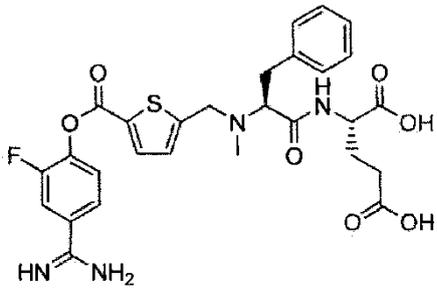
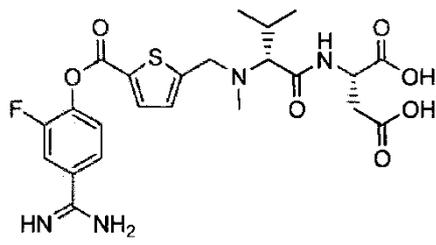
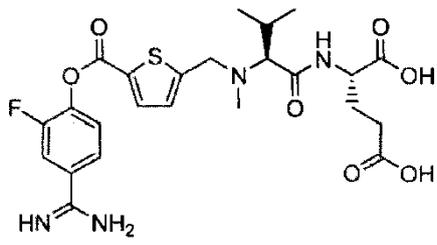
15 "cicloalcano inferior" significa un cicloalcano que tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

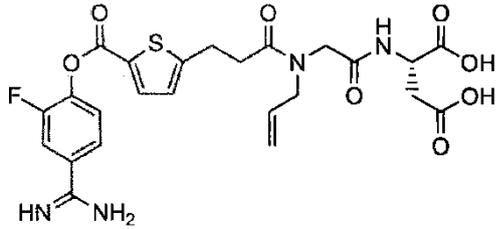
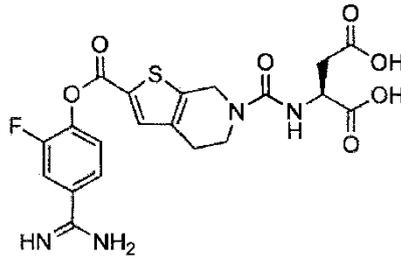
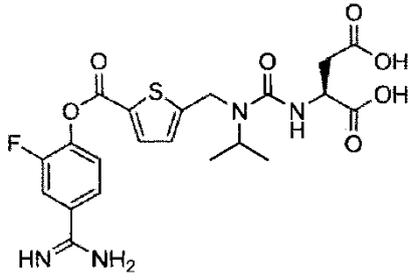
2. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X es un grupo alqueno inferior sustituido por un grupo oxo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 de cualquiera de las fórmulas descritas a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:









5 4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como principio activo en la profilaxis o terapia de diabetes, obesidad, hiperlipidemia, complicación diabética o síndrome metabólico.