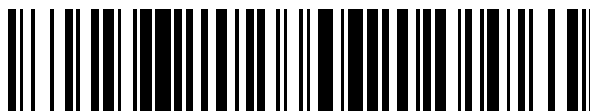


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 802**

51 Int. Cl.:

C07C 311/20 (2006.01)

C07D 295/155 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2014** **PCT/JP2014/061390**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014** **WO14175317**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2014** **E 14787530 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017** **EP 2990400**

54 Título: **Compuesto de ácido dicarboxílico**

30 Prioridad:

24.04.2013 JP 2013091090

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

06.11.2017

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

UTO, YOSHIKAZU;
KATO, MIKIO;
TAKAHASHI, HIDENORI;
OGAWA, YASUYUKI;
IWAMOTO, OSAMU;
KONO, HIROKO y
AOKI, KAZUMASA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 640 802 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto de ácido dicarboxílico

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto que es útil para la prevención o el tratamiento de la hiperfosfatemia o una enfermedad asociada con la hiperfosfatemia, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Técnica antecedente

- El fósforo está presente en un cuerpo vivo en diversas formas como elementos constitucionales importantes para el cuerpo, tales como el ADN, el ARN o el hueso, y desempeña un papel importante en las actividades de soporte vital.
- 10 El ácido fosfórico se absorbe principalmente de los alimentos a través del tracto digestivo, en forma de fósforo inorgánico, y después se elimina a través del riñón en forma de orina (Bibliografía no de patente 1).
- La absorción del fósforo a través del tracto digestivo, la eliminación del mismo a través del riñón, y la absorción y/o el metabolismo del mismo a partir del hueso, están controlados por la acción de la vitamina D, la hormona paratiroidea (HPT), etc., y, por lo tanto, la concentración sanguínea del fósforo se mantiene constante.
- 15 En el caso de insuficiencia renal, debido a una reducción en la eliminación de ácido fosfórico por el riñón en muchos casos se desarrolla una hiperfosfatemia en la que la concentración sanguínea de fósforo muestra un valor extremadamente alto. Una cantidad excesiva de ácido fosfórico se une al calcio sanguíneo y esto provoca una calcificación ectópica en el sistema cardiovascular, de manera que esto parece convertirse en un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares tales como el infarto de miocardio (Bibliografía no de patente 2).
- 20 Además, la hiperfosfatemia provoca hipocalcemia de forma secundaria y, en compensación, se desarrolla hiperparatiroidismo caracterizado por un aumento de la concentración sanguínea de HPT. Además, esto se vuelve un factor importante para el desarrollo de osteodistrofia renal. Como se menciona anteriormente, la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica reduce la CDV (sigla de "calidad de vida") de los pacientes debido a las fracturas óseas, el dolor óseo, etc., y, al mismo tiempo, se vuelve un factor importante para el fallecimiento de los pacientes con insuficiencia renal crónica.
- 25 En el momento actual, como fármaco terapéutico para la hiperfosfatemia se utiliza un adsorbente de fosfato que adsorbe ácido fosfórico en el tracto digestivo y, de este modo, suprime la absorción del mismo, así como una restricción en la alimentación. Como adsorbentes orales se han utilizado diversos medicamentos tales como preparaciones de calcio (carbonato de calcio precipitado, etc.), preparaciones poliméricas (clorhidrato de sevelamer) y preparaciones de sales metálicas (hidróxido de aluminio y carbonato de lantano). Se señala que las preparaciones
- 30 individuales presentan problemas.
- Con respecto a las preparaciones de calcio, se ha demostrado que se provoca calcificación vascular debido a la hipercalcemia (bibliografía no de patente 3) y las preparaciones poliméricas son problemáticas en términos de la observancia con respecto al fármaco, provocado por la administración a una dosis de varios gramos por día y por los síntomas digestivos tales como el estreñimiento y/o diarrea (bibliografía no de patente 4).
- 35 Además, con respecto a las preparaciones de sales metálicas se ha señalado el riesgo de acumulación en el cuerpo (bibliografía no de patente 5). Por lo tanto, todavía no se han desarrollado fármacos terapéuticos adecuados para la hiperfosfatemia.
- Se ha descrito que un transportador de fosfato dependiente de sodio que se expresa en células epiteliales intestinales pequeñas desempeña un papel importante en la absorción de fosfato inorgánico a través del tracto
- 40 intestinal (bibliografía no de patente 6). Se espera que un compuesto que inhibe de forma concreta el transporte activo del fosfato pueda suprimir la absorción del fósforo a través del tracto digestivo de forma más eficaz que los adsorbentes orales y que pueda mejorar la observancia con respecto al fármaco, que ha sido el problema de los adsorbentes orales, y pueda resolver problemas tales como los síntomas digestivos y la acumulación.
- 45 En las circunstancias mencionadas anteriormente, se ha deseado desarrollar una preparación nueva para la prevención o el tratamiento de la hiperfosfatemia o de una enfermedad asociada con la hiperfosfatemia.
- El compuesto descrito en el documento WO2011/136269 es importante para el compuesto de la presente invención. Sin embargo, este compuesto difiere del compuesto de la presente invención en términos de la estructura esencial parcial.

Listado de citas

- 50 Bibliografía de patentes

Bibliografía de patentes 1: documento WO2011/136269

Bibliografía no de patentes

Bibliografía no de patentes 1: H. Murer y col., Pflugers Arch - Eur J Physiol (2004) 447: 763-767

Bibliografía no de patentes 2: F. Verbeke y col., Clinical Journal of the American Society of Nephrology 6, 153 (2011)

5 Bibliografía no de patentes 3: T. Kakuta y col., Am J Kidney Dis. 57 (3) : 422 (2011)

Bibliografía no de patentes 4: T. Maruyama y col., CLINICAL CALCIUM 19, 2, 100 (248), (2009)

Bibliografía no de patentes 5: M. R. Wills, J. Savory J. Lancet 2, 29 (1983)

Bibliografía no de patentes 6: S. C. Schiavi y col., J Am Soc Nephrol 23: 1691, 2012

Sumario de la invención

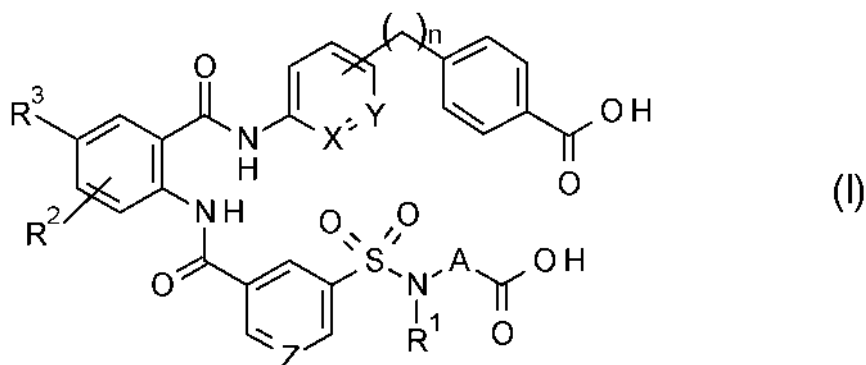
10 Problema técnico

Es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto que sea útil como un principio activo para su uso en la prevención y el tratamiento de la hiperfosfatemia, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Solución al problema

15 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos dirigidos a desarrollar un compuesto que sea útil como un principio activo para su uso en la prevención y el tratamiento de la hiperfosfatemia. Como resultado, los inventores han consumado la presente invención. En concreto, la presente invención es como se describe a continuación.

[1] Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo:



20

en el que cada sustituyente es como se define a continuación:

R¹: un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 alquilo C1-6, un grupo cicloalquilo C3-6 o un grupo cicloalquil C3-6 alquilo C1-6,

25 R²: un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno,

R³: un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo halógeno alquilo C1-6, un grupo halógeno alcoxi C1-6, un grupo amino cíclico C2-5 saturado, un grupo dialquilamino C1-6, un grupo cicloalquil C3-6 alcoxi C1-6 o un grupo alcoxi C1-6,

A: un anillo cicloalquilo C3-6,

X: CH o N,

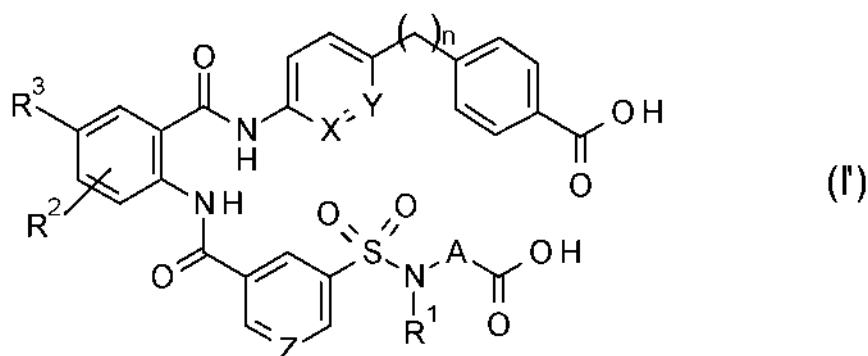
30 Y: CH o N,

Z: CH o N, y

n: un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, y 4.

[2] El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con el punto [1] anterior, en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) es un compuesto representado por la fórmula general (I'):

35



[3] El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con los puntos [1] o [2] anteriores, en el que R¹ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxietilo, un grupo ciclopropilo o un grupo ciclopropilmetilo.

[4] El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera seleccionado entre los puntos [1] a [3] anteriores, en el que R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

[5] El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera seleccionado entre los puntos [1] a [4] anteriores, en el que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo pirrolidin-1-ilo, un grupo piperidin-1-ilo, un grupo dietilamino, un grupo ciclopropilmetoxi o un grupo metoxi.

[6] El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera seleccionado entre los puntos [1] a [5] anteriores, en el que A representa un anillo ciclohexano.

[7] El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera seleccionado entre los puntos [1] a [6] anteriores, en el que X, Y y Z representa cada uno CH.

[8] El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera seleccionado entre los puntos [1] a [7] anteriores, en el que n es 2.

[9] El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con los puntos [1] o [2] anteriores, en el que cada sustituyente es uno cualquiera seleccionado entre los siguientes grupos sustituyentes:

R¹: un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxietilo, un grupo ciclopropilo y un grupo ciclopropilmetilo,

R²: un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro y un átomo de bromo,

R³: un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo pirrolidin-1-ilo, un grupo piperidin-1-ilo, un grupo dietilamino, un grupo ciclopropilmetoxi y un grupo metoxi,

A: un anillo ciclohexano,

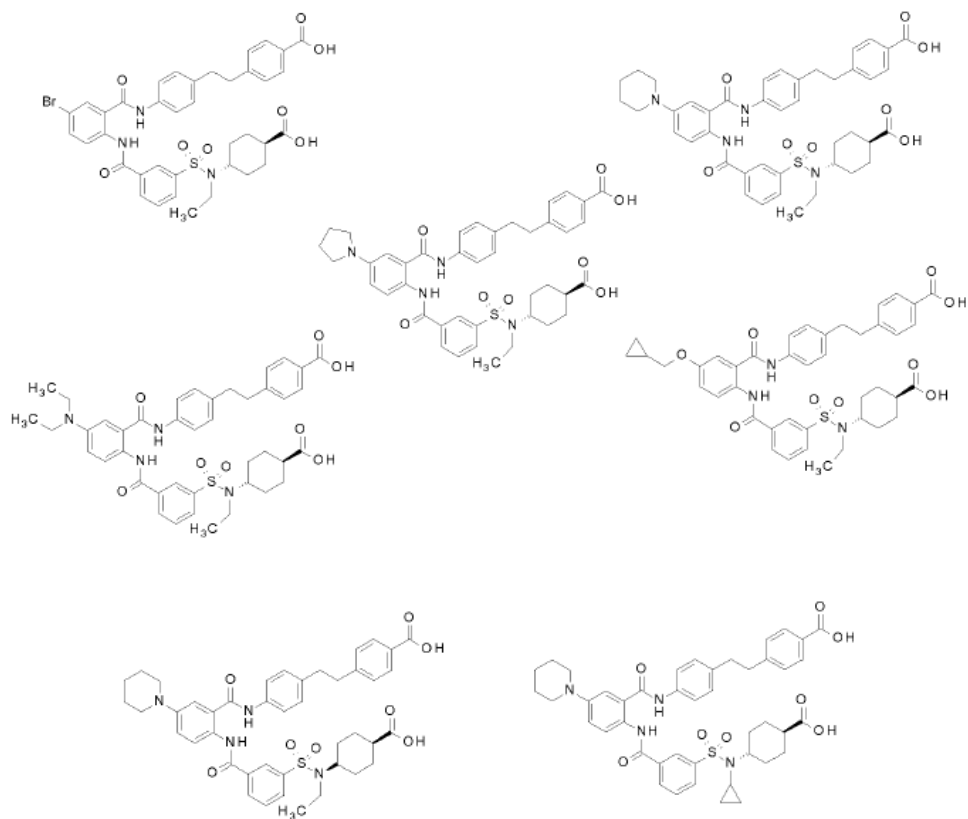
X: CH y N,

Y: CH y N,

Z: CH y N, y

n: 2 y 3.

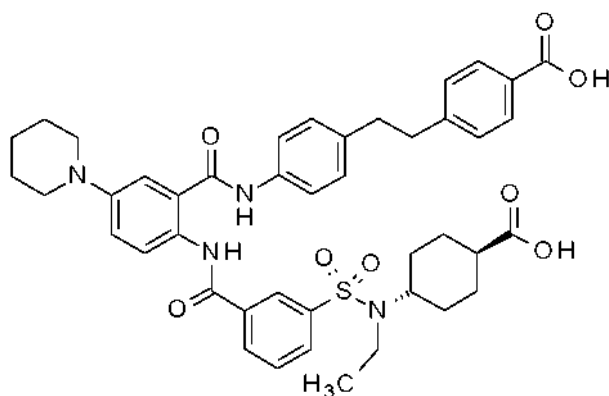
[10] El compuesto de acuerdo con el punto [1] anterior, en el que el compuesto se selecciona entre el siguiente grupo de compuestos:



o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[11] El compuesto de acuerdo con el punto [1] anterior, en el que el compuesto se representa por la fórmula siguiente:

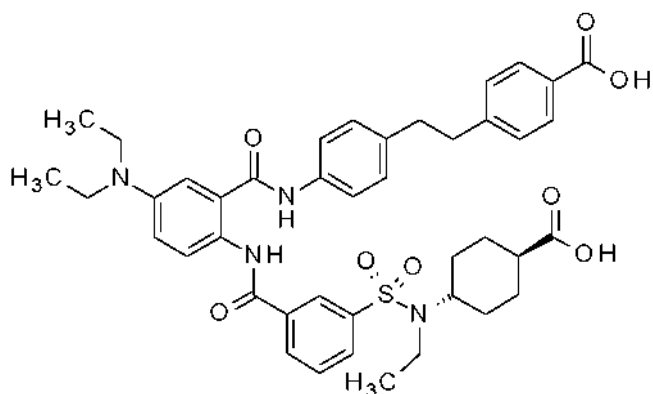
5



o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

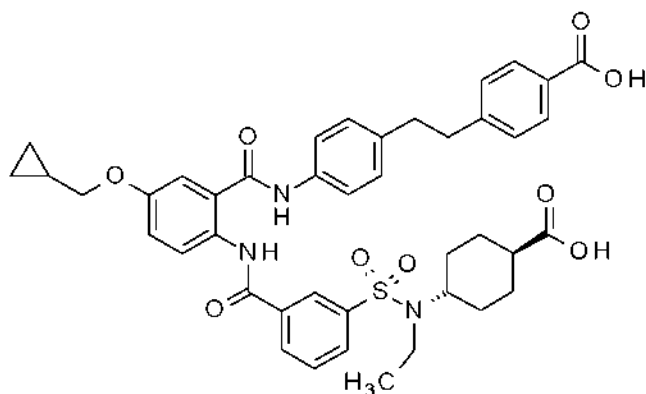
[12] El compuesto de acuerdo con el punto [1] anterior, en el que el compuesto se representa por la fórmula siguiente:

10



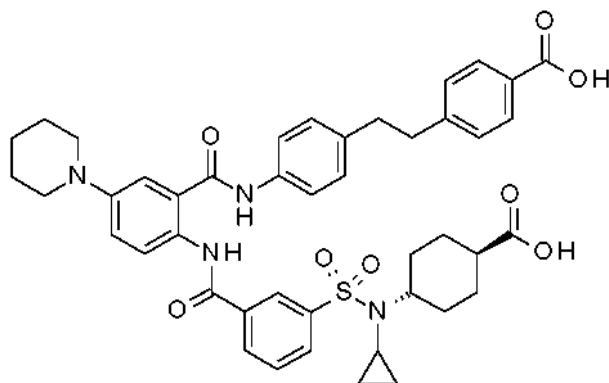
o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[13] El compuesto de acuerdo con el punto [1] anterior, en el que el compuesto se representa por la fórmula siguiente:



o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[14] El compuesto de acuerdo con el punto [1] anterior, en el que el compuesto se representa por la fórmula siguiente:



o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[15] La sal farmacológicamente aceptable de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de los puntos [10] a [14] anteriores, que es una sal dipotásica.

[16] La sal farmacológicamente aceptable de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de los puntos [10] a [14] anteriores, que es una sal disódica.

[17] La sal farmacológicamente aceptable de acuerdo con los puntos [15] o [16] anteriores, que es un hidrato de la misma.

[18] El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera seleccionado entre los puntos [1] a [17] anteriores para su uso en terapia.

[19] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del

mismo, o el hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de los puntos [1] a [17] anteriores.

[20] La composición farmacéutica de acuerdo con [19] anterior, para su uso para prevenir o tratar la hiperfosfatemia.

- 5 [21] El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera seleccionado de [1] a [17] para su uso en la prevención o el tratamiento de la hiperfosfatemia.

Efectos ventajosos de la invención

- 10 El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, puede utilizarse como un agente preventivo y/o terapéutico para la hiperfosfatemia y similares.

Descripción de las realizaciones

A continuación, se describirá en detalle la presente invención.

Los términos tales como sustituyentes usados en la presente descripción tienen los significados siguientes.

Grupo halógeno:

- 15 El grupo halógeno es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

Grupo alquilo C1-6:

El grupo alquilo C1-6 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos preferidos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo isopropilo.

Grupo halógeno alquilo C1-6:

- 20 El grupo halógeno alquilo C1-6 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo halógeno, y los ejemplos preferidos incluyen un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo 1,1-difluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo y un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

Grupo halógeno alcoxi C1-6:

- 25 El grupo halógeno alcoxi C1-6 es un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo halógeno, y los ejemplos preferidos incluyen un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo 1,1-difluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo y un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

Grupo alcoxi C1-6:

El grupo alcoxi C1-6 es un grupo alquilo C1-6 al cual se une un átomo de oxígeno, y los ejemplos preferidos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi y un grupo isopropoxi.

- 30 Grupo amino cíclico C2-5 saturado:

El grupo amino cíclico C2-5 saturado es un grupo cíclico saturado de 3-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo, y los ejemplos preferidos incluyen un grupo azetidina, un grupo pirrolidina, un grupo piperidina, un grupo morfolina y un grupo piperazina.

Grupo alcoxi C1-6 alquilo C1-6:

- 35 El grupo alcoxi C1-6 alquilo C1-6 es un grupo alquilo C1-6 sustituido con un grupo alcoxi C1-6, y los ejemplos preferidos incluyen un grupo metoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo metoxipropilo, un grupo etoximetilo y un grupo etoxietilo.

Grupo cicloalquilo C3-6:

- 40 El grupo cicloalquilo C3-6 es un grupo alquilo cíclico de 3-6 miembros, y los ejemplos preferidos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.

Anillo cicloalquilo C3-6:

- 45 El anillo cicloalquilo C3-6 es un anillo cicloalquilo de 3-6 miembros. Los ejemplos preferidos incluyen un anillo ciclopropilo, un anillo ciclobutilo, un anillo ciclopentilo y un anillo ciclohexilo. Los ejemplos más preferidos incluyen un anillo ciclobutilo que tiene un enlace en la posición 1,3, un anillo ciclopentilo que tiene un enlace en la posición 1,3, y un anillo ciclohexilo que tiene un enlace en la posición 1,4.

Grupo cicloalquil C3-6 alquilo C1-6:

El grupo cicloalquil C3-6 alquilo C1-6 es un grupo cicloalquilo C3-6 al cual se ha unido un grupo alquilo C1-6, y los ejemplos preferidos incluyen un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutilmetilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo ciclohexilmetilo, un grupo ciclopropiletilo, un grupo ciclobutiletilo, un grupo ciclopentiletilo y un grupo ciclohexiletilo.

5 Grupo cicloalquil C3-6 alcoxi C1-6:

El grupo cicloalquilo C3-6 alcoxi C1-6 es un grupo cicloalquilo C3-6 al que se ha unido un grupo alcoxi C1-6, y los ejemplos preferidos incluyen un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo ciclobutilmetoxi, un grupo ciclopentilmetoxi, un grupo ciclohexilmetoxi, un grupo ciclopropiletoxi, un grupo ciclobutiletoxi, un grupo ciclopentiletoxi y un grupo ciclohexiletoxi.

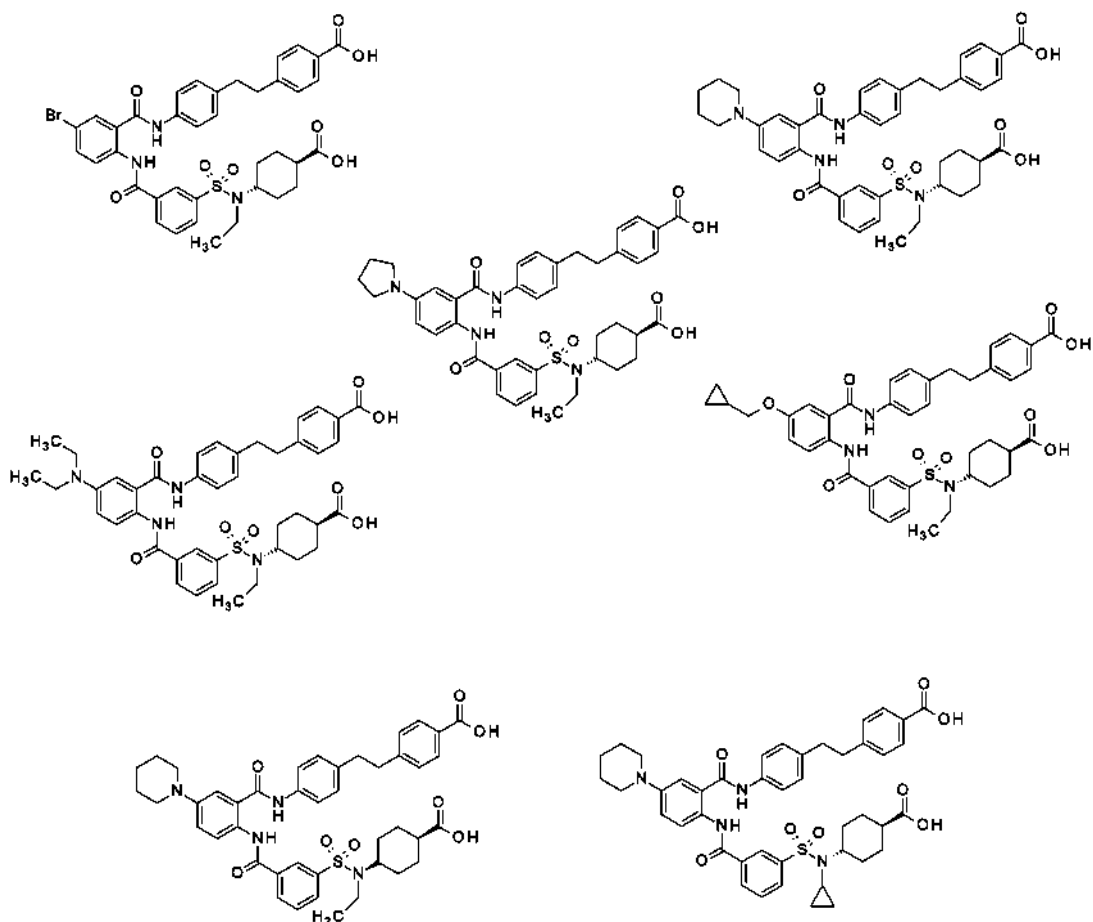
10 Grupo dialquilamino C1-6:

El grupo dialquilamino C 1-6 es un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-6, y los ejemplos preferidos incluyen un grupo dimetilamino, un grupo metiletilamino, un grupo dietilamino, un grupo etilpropilamino y un grupo dipropilamino.

15 Los ejemplos preferidos del compuesto representado por la fórmula general (I) incluyen los compuestos descritos en los Ejemplos, y los ejemplos más preferidos incluyen los siguientes compuestos:

ácido 4-[2-(4-[[5-bromo-2-({3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)benzoil]amino)fenil)etil]benzoico,
 ácido 4-[2-(4-[[2-({3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-5-(pirrolidin-1-il)benzoil]amino)fenil)etil]benzoico,
 20 ácido 4-[2-(4-[[2-({3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino)fenil)etil]benzoico,
 ácido 4-[2-(4-[[2-({3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-5-(dietilamino)benzoil]amino)fenil)etil]benzoico,
 ácido 4-[2-(4-[[2-({3-[(cis-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino)fenil)etil]benzoico,
 25 ácido 4-[2-(4-[[2-({3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-5-(ciclopropilmetoxi)benzoil]amino)fenil)etil]benzoico y
 ácido 4-[2-(4-[[2-({3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(ciclopropil)sulfamoil]benzoil}amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino)fenil)etil]benzoico.

30 Las fórmulas estructurales de estos compuestos son las siguientes.



(Sal farmacológicamente aceptable)

La expresión "sal farmacológicamente aceptable del mismo" indica una sal que puede usarse como un medicamento. Cuando un compuesto tiene un grupo ácido o un grupo básico, puede formarse una "sal con una base" o una "sal de adición de ácido", permitiendo al compuesto reaccionar con una base o un ácido. La expresión "sal farmacológicamente aceptable del mismo" indica la sal formada de este modo.

Además, la "sal farmacológicamente aceptable del mismo" también incluye un hidrato del mismo.

Los ejemplos preferidos de "sal con una base" farmacológicamente aceptable del compuesto incluyen: sales de metales alcalinos, tal como una sal de sodio, una sal de potasio o una sal de litio; sales de metales alcalinotérreos tales como una sal de magnesio o una sal de calcio; sales orgánicas básicas tales como una sal de N-metilmorfolina, una sal de trietilamina, una sal de tributilamina, una sal de diisopropiletilamina, una sal de dicitohexilamina, una sal de N-metilpiperidina, una sal de piridina, una sal 4-pirrolidinpiridina o una sal de picolina; y sales de aminoácidos, tales como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, un glutamato o un aspartato. Los ejemplos preferidos incluyen sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos.

Los ejemplos preferidos de "sal de adición de ácido" farmacológicamente aceptable del compuesto incluyen: sales ácidas inorgánicas incluyendo hidroháluros tales como un fluorhidrato, un clorhidrato, un bromhidrato o un yodhidrato, un nitrato, un perclorato, un sulfato y un fosfato; sales ácidas orgánicas incluyendo alcanosulfonatos inferiores, tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato o etanosulfonato, arilsulfonatos tales como bencensulfonato o p-toluensulfonato, un acetato, un malato, un fumarato, un citrato, un ascorbato, un tartrato, un oxalato y un maleato; y sales de aminoácidos, tales como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, un glutamato y un aspartato. Entre otros, son más preferibles los hidroháluros (en particular, un clorhidrato).

(Hidrato, etc.)

Cuando el compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se deja al aire o se recrystaliza, hay un caso en el que el compuesto o una sal del mismo adsorbe el contenido de agua y de este modo contiene agua adsorbida, o se convierte en un hidrato. La presente invención incluye distintos tipos de hidratos, solvatos y polimorfos cristalinos.

(Isómero)

El compuesto de la presente invención incluye tautómeros o isómeros geométricos, dependiendo de los tipos de sustituyentes. En la presente descripción, el compuesto de la presente invención se describe únicamente como una forma de un isómero. Sin embargo, la presente invención también incluye otros isómeros, y además, incluye isómeros separados o una mezcla de los mismos.

Hay un caso en el que el compuesto de la presente invención tiene átomos de carbono asimétricos o es axialmente quiral, y por lo tanto, pueden estar presentes isómeros ópticos basados en estos. La presente invención también incluye ópticos separados o una mezcla de los mismos.

(Isótopo)

El compuesto de la presente invención incluye una forma marcada, a saber, un compuesto, en el que uno o dos o más átomos están sustituidos con isótopos (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{35}S , etc.).

(Profármaco)

La presente divulgación incluye un profármaco farmacológicamente aceptable del compuesto de la presente invención. El profármaco farmacológicamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o similar mediante solvolisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos de dicho grupo que forman un profármaco incluyen los grupos descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985).

Los ejemplos más específicos del profármaco incluyen:

cuando los compuestos tienen grupos amino, compuestos cuyos grupos amino están acilados, alquilados o fosforilados (por ejemplo, compuestos cuyos grupos amino están eicosanoilados, alanilados, pentilaminocarbonilados, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilados, tetrahidrofuranilados, pirrolidilmetilados, pivaloiloximetilados o *terc*-butilados); cuando los compuestos tienen grupos hidroxilo, compuestos cuyos grupos hidroxilo están acilados, alquilados, fosforilados o borados (por ejemplo, compuestos cuyos grupos hidroxilo están acetilados, palmitoilados, propanoilados, pivaloilados, succinilados, fumarilados, alanilados, o dimetilaminometilcarbonilados); y cuando los compuestos tienen grupos carboxi, compuestos cuyos grupos carboxi están esterificados o amidados (por ejemplo compuestos cuyos grupos carboxi están etilesterificados, fenilesterificados, carboximetilesterificados, dimetilaminometilesterificados, pivaloiloximetilesterificados, etoxycarboniloxietilesterificados, amidados o metilamidados).

(Procedimiento de producción)

El compuesto de la presente invención y una sal farmacológicamente aceptable pueden producirse aplicando diversos procedimientos sintéticos conocidos, utilizando características basadas en la estructura básica de los mismos o los tipos de sustituyentes.

Tras su producción, hay un caso en el que es eficaz en términos de tecnología de fabricación que un grupo funcional se sustituya con un grupo protector adecuado (un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional) durante una etapa a partir de un material en bruto en un intermedio, dependiendo del tipo del grupo funcional. Los ejemplos de dicho grupo protector incluyen los grupos protectores descritos en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006). Estos grupos protectores pueden seleccionarse y usarse de forma adecuada, dependiendo de las condiciones de reacción.

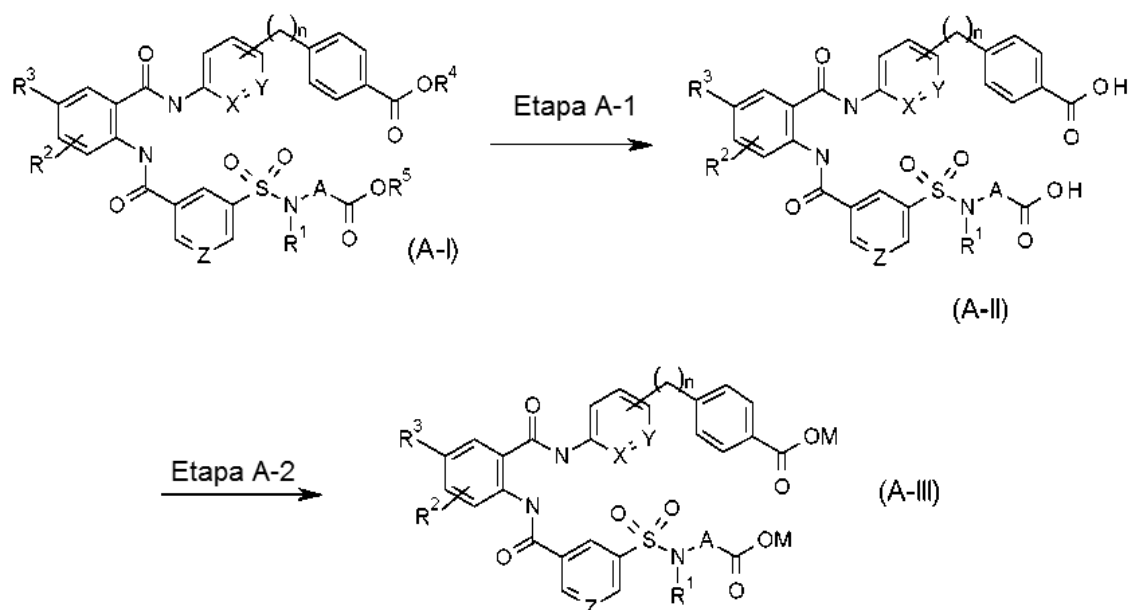
En dicho procedimiento, después de que se haya introducido el grupo protector y de que se haya efectuado la reacción, puede obtenerse un compuesto deseado eliminando el grupo protector, según sea necesario. Además, al igual que el en caso del grupo protector anteriormente mencionado, puede producirse el profármaco del compuesto de la presente invención introduciendo un grupo específico durante una etapa a partir de un material en bruto en un intermedio, o llevando a cabo después otra reacción usando el compuesto obtenido. La reacción puede realizarse aplicando procedimientos habituales tales como esterificación, amidación o deshidratación.

En lo sucesivo, se describirán procedimientos para producir el compuesto. Sin embargo, el procedimiento de producción no se limita a los siguientes procedimientos.

[Procedimiento A]

El Procedimiento A es un procedimiento para producir los compuestos (A-II) y (A-III) de la presente invención.

Procedimiento A



en el que R¹, R², R³, A, X, Y, Z y n son como se han definido anteriormente,

R⁴ y R⁵, que son iguales o diferentes, representan cada uno cualquier grupo seleccionado entre los grupos alquilo C1-6, y M representa un metal que forma una sal con un grupo carboxi.

5 (Etapa A-1) Etapa de hidrolización del éster

Esta es la etapa de hidrolización de un éster del compuesto (A-I) en presencia de una base en un disolvente para obtener el compuesto (A-II).

Los ejemplos preferidos de la base usada en el presente documento incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio o hidróxido de litio. Un ejemplo preferido del disolvente usado en el presente documento es un disolvente mixto de agua y tetrahidrofurano/metanol.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 20°C a 60°C, y el tiempo de reacción generalmente es de aproximadamente 1 a 10 horas.

(Etapa A-2) Etapa de conversión del ácido carboxílico en sal

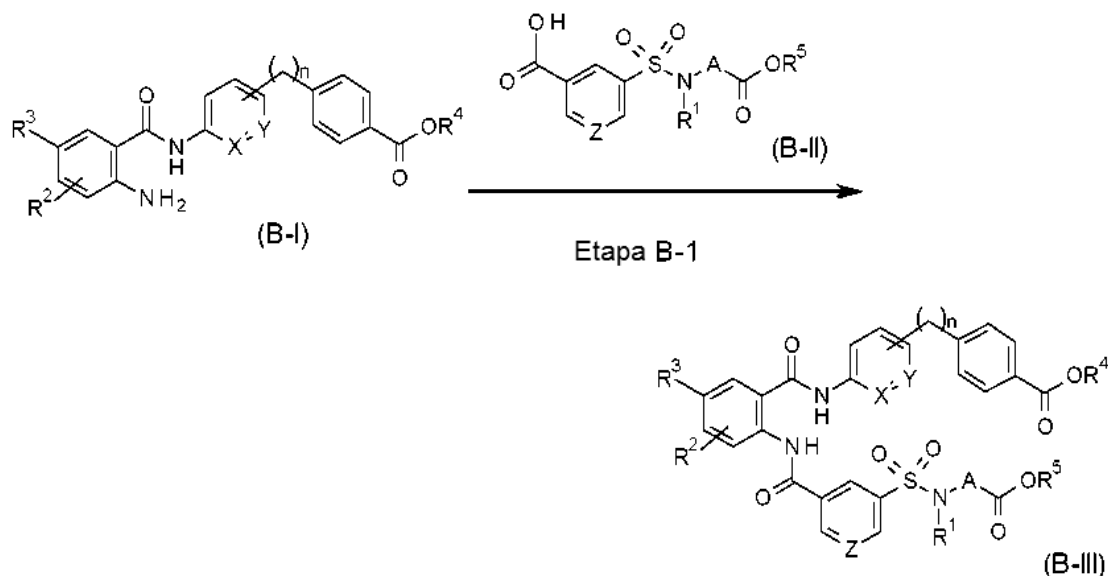
Esta es una etapa de tratamiento del compuesto (A-II) con un alcóxido de metal alcalino tal como t-butoxi potasio para convertirlo en una sal. Mediante el mismo procedimiento, pueden producirse diversas sales orgánicas e inorgánicas.

Por ejemplo, el compuesto (A-II) se disuelve en una solución tal como tetrahidrofurano, y después se le añade t-butoxi potasio a la solución a una temperatura de aproximadamente 0°C a 40°C, de modo que el compuesto se convierte en una sal, obteniendo de este modo una sal de potasio.

20 [Procedimiento B]

El Procedimiento B es un procedimiento para producir un compuesto (B-III) correspondiente al compuesto (A-I) usado en el Procedimiento A.

Procedimiento B



en el que R^1 , R^2 , R^3 , A, X, Y, Z y n son como se han definido anteriormente,

R^4 y R^5 , que son iguales o diferentes, representa cada uno cualquiera de los grupos seleccionados de los grupos alquilo C1-6.

5 (Etapa B-1) Etapa de formación de amida mediante condensación

Esta es una etapa de producción del compuesto (B-III) (i) dejando que un ácido carboxílico del compuesto (B-II) reaccione con cloruro de oxalilo para activarlo y después dejando que el compuesto resultante (B-II) reaccione con el compuesto (B-I), o (ii) dejando que el compuesto (B-II) reaccione con el compuesto (B-I) en presencia de un agente de condensación.

- 10 En el caso de (i), por ejemplo, se añaden cloruro de oxalilo y una pequeña cantidad de dimetilformamida en una solución del compuesto (B-II) en cloruro de metileno a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente, y después se deja reposar la mezcla obtenida durante un momento y posteriormente se añaden el compuesto (B-I) y una base, tal como piridina, a la solución de reacción a una temperatura de 0°C hasta temperatura ambiente. En general, la temperatura de reacción se ajusta a de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 80°C, y el tiempo de reacción se ajusta a aproximadamente de 1 a 24 horas.

En el caso de (ii), por ejemplo, se añaden una base y un agente de condensación a una solución del compuesto (B-I) y el compuesto (B-II) en dimetilformamida o cloruro de metileno, y después se lleva a cabo una reacción. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 80°C, y el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a 24 horas.

- 20 Como base usada en el presente documento, es preferible una amina terciaria tal como diisopropiltilamina.

Los ejemplos de agente de condensación usados en el presente documento incluyen:

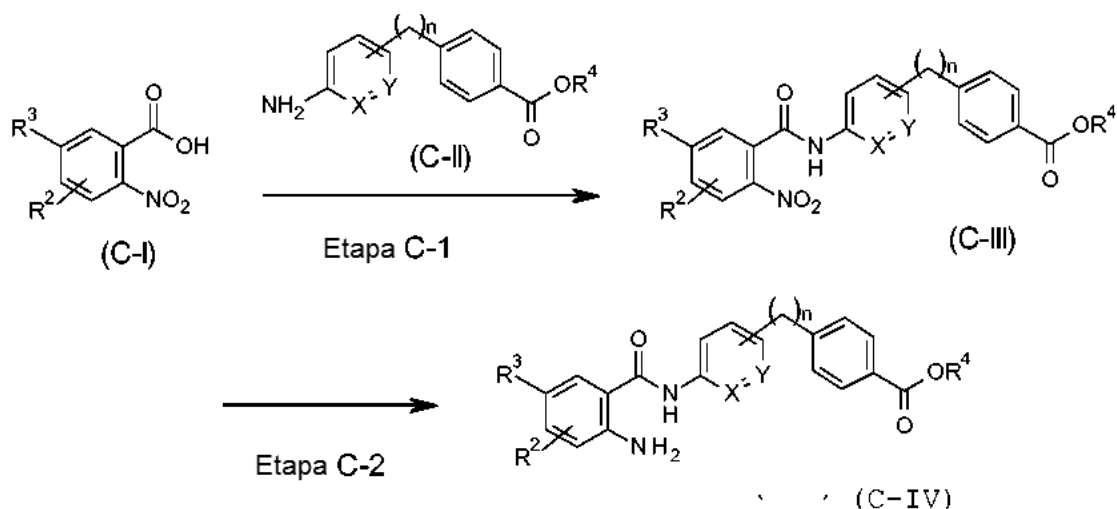
- Hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazolio-3-óxido (en lo sucesivo también denominado "HBTU"),
 Hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (en lo sucesivo también denominado "HATU"),
 25 N-hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (en lo sucesivo también denominado "DMT-MM"), y
 clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (en lo sucesivo también denominado "WSC" o "EDCI").

- El procedimiento C es un procedimiento para producir un compuesto (C-IV) correspondiente al compuesto (B-I) usado en el procedimiento B.

En la Etapa C-1, cuando la reacción se lleva a cabo usando un compuesto (C-I) cuyo grupo nitro está sustituido con un grupo amino, el compuesto (C-IV) puede producirse sin realizar la Etapa C-2.

Procedimiento C

Procedimiento C



en el que R^2 , R^3 , X, Y y n son como se han definido anteriormente, y R^4 representa cualquier grupo seleccionado entre los grupos alquilo C1-6.

5 (Etapa C-1) Etapa de formación de amida mediante condensación

Esta es una etapa de producción de una amida en las mismas condiciones que las de la Etapa B-2 del Procedimiento B.

(Etapa C-2) Etapa de reducción del grupo nitro para formar el grupo amino

10 Esta es una etapa de hacer reaccionar una solución del compuesto (C-III) en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico tal como paladio carbono al 10 %.

Los ejemplos preferidos del disolvente usado en el presente documento incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, alcoholes tales como etanol, y disolventes mixtos de tetrahidrofurano/etanol.

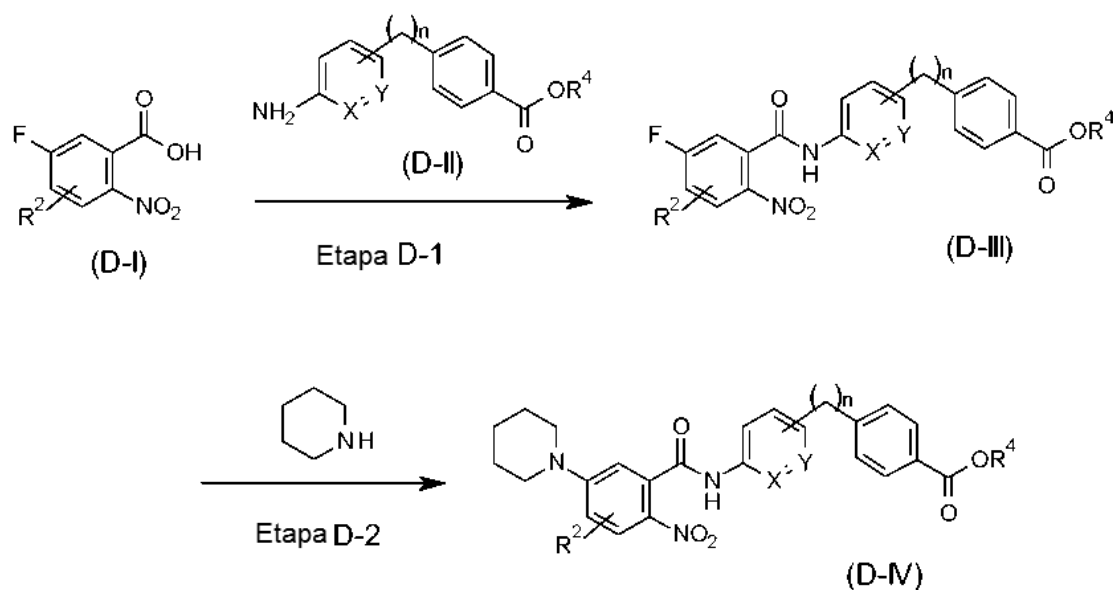
En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 60°C, y el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a 10 horas.

15 Además, la presente etapa también puede llevarse a cabo efectuando la reacción de reducción usando polvo de hierro y cloruro de amonio calentándolos a reflujo en un disolvente de etanol/agua.

[Procedimiento D]

20 El procedimiento D es un procedimiento para producir un compuesto (D-IV) correspondiente al compuesto (C-III) usado en el Procedimiento C. En el Procedimiento C, ya se ha introducido un sustituyente correspondiente a R^3 durante la etapa inicial. Cuando el sustituyente correspondiente a R^3 es un grupo tal como un grupo amino cíclico saturado o un grupo dialquilamino, puede introducirse R^3 llevando a cabo etapas tales como la Etapa D-1 y la Etapa D-2, como en el caso del Procedimiento D. En el presente documento, un compuesto que tiene un grupo piperidina se ejemplifica como un grupo tal como un grupo amino cíclico saturado o un grupo dialquilamino.

Procedimiento D



en el que R², X, Y y n son como se han definido anteriormente, y R⁴ representa cualquier grupo seleccionado entre los grupos alquilo C1-6.

(Etapa D-1) Etapa de formación de amida mediante condensación

- 5 Esta es una etapa de producción de una amida en las mismas condiciones que las de la etapa C-1 del Procedimiento C.

(Etapa D-2) Etapa de introducción del sustituyente en el anillo de benceno mediante reacción de sustitución

Esta es una etapa de adición de una amina cíclica saturada tal como pirrolidina, piperidina o dietilamina, o dialquilamina, a una solución del compuesto (D-III), y después llevar a cabo una reacción.

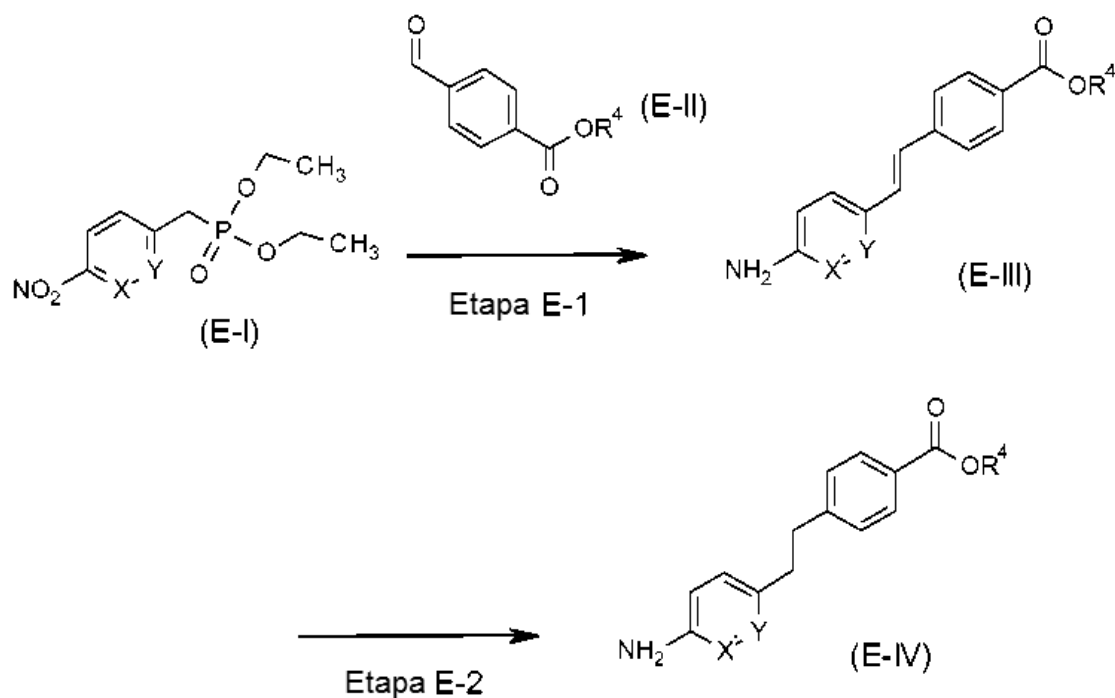
- 10 Como disolvente usado en el presente documento, son preferibles éteres tales como tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción generalmente es de temperatura ambiente a 80°C, y el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a 24 horas.

[Procedimiento E]

- 15 En general, puede producirse fácilmente un compuesto correspondiente al compuesto (C-II) usado en el Procedimiento C de acuerdo con un procedimiento conocido. A modo de ejemplo, en el Procedimiento E, se describirá un procedimiento para producir un compuesto (E-IV) que corresponde al compuesto (C-II).

Procedimiento E



en el que X e Y son como se han definido anteriormente, y R⁴ representa cualquier grupo seleccionado entre los grupos alquilo C1-6.

(Etapa E-1) Etapa de formación de doble enlace mediante reacción de acoplamiento

- 5 Esta es una etapa de tratamiento del compuesto (E-I) con una base y después permitir que el compuesto tratado (E-I) reaccione con el compuesto (E-II) para obtener el compuesto (E-III).

Como base usada en el presente documento, además de un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, pueden usarse las bases que se usan generalmente en este tipo de reacción.

Como disolvente usado en el presente documento, son preferibles éteres tales como tetrahidrofurano.

- 10 La temperatura de reacción generalmente es de 0°C a 80°C, y el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a 24 horas.

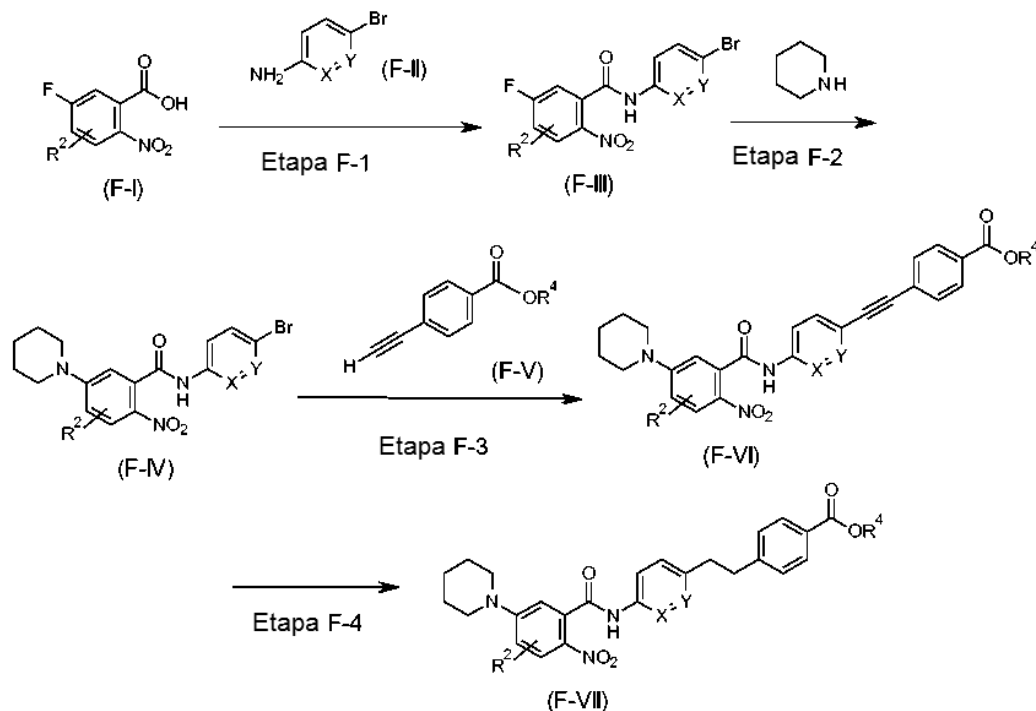
(Etapa E-2) Etapa de reducción del doble enlace mediante reacción de hidrogenación

Esta es una etapa de producción del compuesto (E-IV) en las mismas condiciones que las de la Etapa C-2 del Procedimiento C.

- 15 [Procedimiento F]

El Procedimiento F es un procedimiento para producir un compuesto (F-VII) correspondiente al compuesto (D-IV) usado en el Procedimiento D. El Procedimiento F se caracteriza por que una parte correspondiente al compuesto (D-II) en el Procedimiento D se produce en la siguiente etapa (Etapa F-3).

Procedimiento F



en el que R², X, e Y son como se han definido anteriormente, y R⁴ representa cualquier grupo seleccionado entre los grupos alquilo C1-6.

5 (Etapa F-1) Etapa de formación de amida mediante condensación

Esta es una etapa de producción del compuesto (F-VII) en las mismas condiciones que las de la Etapa C-1 del Procedimiento C.

(Etapa F-2) Etapa de introducción del sustituyente en el anillo de benceno mediante reacción de sustitución

10 Esta es una etapa de producción del compuesto (F-IV) en las mismas condiciones que las de la Etapa D-2 del Procedimiento D.

(Etapa F-3) Etapa de llevar a cabo una reacción de acoplamiento usando catalizador de metal de transición

15 Esta es una etapa de someter el compuesto (F-IV) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (F-V) para producir el compuesto (F-VI). Por ejemplo, se disuelve el compuesto (F-IV) en éter, tal como tetrahidrofurano, y después se añaden un catalizador tal como yoduro de cobre (I) o cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y amina tal como trietilamina a la solución obtenida. A continuación, se lleva a cabo una reacción a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 60°C durante aproximadamente de 1 a 24 horas.

Como disolvente usado en el presente documento, además de los éteres, pueden usarse diversos disolventes tales como dimetilformamida, tolueno, acetonitrilo o etanol.

20 Como catalizador usado en el presente documento, además de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), pueden usarse catalizadores que consisten en diversos metales de transición y diversos ligandos tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0).

Como amina usada en el presente documento, además de trietilamina, pueden usarse diversas aminas tales como diisopropiletilamina, dietilamina o diisopropilamina.

(Etapa F-4) Etapa de reducción del tripe enlace mediante reacción de hidrogenación

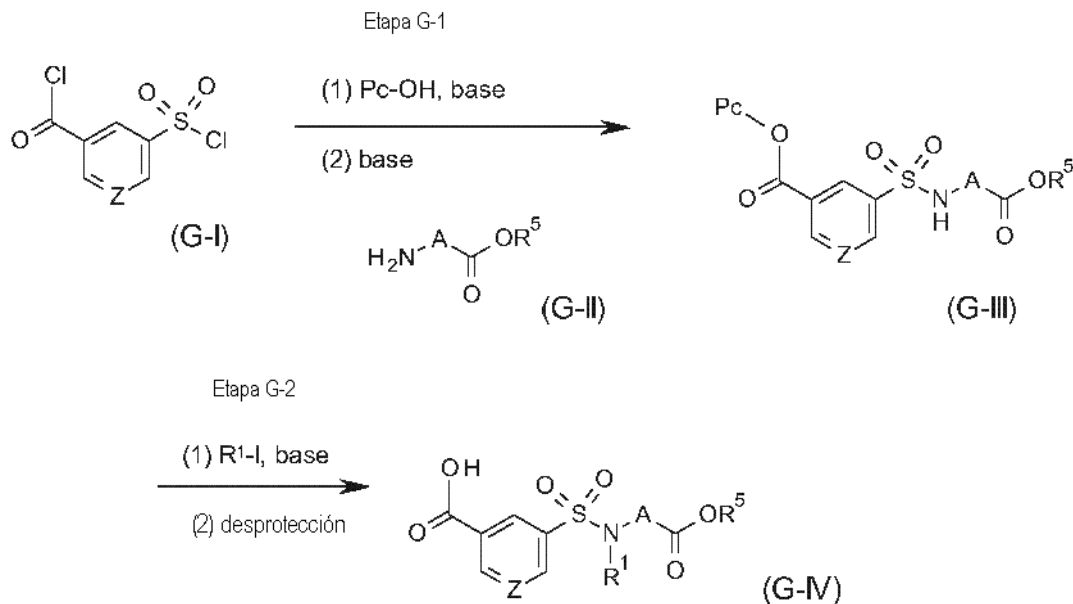
25 Esta es una etapa de producción del compuesto (F-VII) en las mismas condiciones que las de la Etapa C-2 del Procedimiento C.

[Procedimiento G]

El Procedimiento G es un procedimiento de producción del compuesto (G-IV) correspondiente al compuesto (B-II)

usado en Procedimiento B.

Procedimiento G



en el que R^1 , R^5 , A, y Z son como se han definido anteriormente, y Pc representa un grupo protector para grupos carboxi, tal como un grupo trimetilsililetilo, un grupo bencilo o un grupo t-butilo.

(Etapa G-1) Etapas de esterificación y sulfonamidación

(1) Esta es una etapa de dejar que el compuesto (G-I) reaccione con 2-TMS-etanol, alcohol bencilico o similar en presencia de una base para esterificarlo (en la que TMS indica un grupo trimetilsililo). Como base, se prefieren piridina, diisopropiletilamina o similares, y como disolvente, generalmente se usa cloruro de metileno.

La temperatura de reacción generalmente es de 0°C a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción generalmente es de aproximadamente 2 horas.

(2) Esta es una etapa de dejar que el compuesto resultante (G-I) reaccione adicionalmente con el compuesto (G-II) en presencia de una base para obtener el compuesto (G-III).

Como base, es preferible piridina, y como disolvente, generalmente se usa cloruro de metileno.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente 0°C a 40°C , y el tiempo de reacción generalmente es de aproximadamente 2 horas.

(Etapa G-2) Etapas de N-alquilación y desprotección

(1) Esta es una etapa de dejar que el compuesto (G-III) reaccione con R^1 -I en presencia de una base para N-alquilarlo.

Como base, es preferible carbonato potásico, y como disolvente, generalmente se usa dimetilformamida.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente temperatura ambiente a 60°C , y el tiempo de reacción generalmente es de aproximadamente 1 hora a 3 días.

(2) Esta es una etapa de llevar a cabo otra reacción en condiciones para la desprotección convencional de un grupo carboxi para obtener el compuesto (G-IV).

Cuando el grupo protector es un grupo TMS-etilo, generalmente se le añade fluoruro de tetrabutilamonio a una solución de tetrahidrofurano, y después se lleva a cabo la reacción.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente temperatura ambiente, y el tiempo de reacción generalmente es de aproximadamente 1 hora.

Cuando el grupo protector es un grupo bencilo, la reacción se lleva a cabo generalmente en una solución de acetato de etilo en una atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono al 10 %.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente temperatura ambiente, y el tiempo de reacción generalmente es de aproximadamente 4 horas.

Cuando el grupo protector es un grupo t-butilo, en general, se añade ácido trifluoroacético, y la reacción se lleva a cabo en una solución de cloruro de metileno.

La temperatura de reacción generalmente es de aproximadamente temperatura ambiente, y el tiempo de reacción generalmente es de aproximadamente 1 hora.

- 5 El compuesto producido por el procedimiento anteriormente descrito puede aislarse y purificarse de acuerdo con un procedimiento conocido tal como extracción, precipitación, destilación, cromatografía, recristalización fraccional o recristalización.

Además, cuando el compuesto o un producto intermedio tiene un carbono asimétrico, hay presentes isómeros ópticos. Cada uno de estos isómeros ópticos puede aislarse y purificarse mediante un procedimiento ordinario tal como recristalización fraccional (fraccionamiento de sal) que implica la recristalización con una sal adecuada, o cromatografía en columna. Un documento de referencia para un procedimiento de fraccionamiento de un isómero óptico a partir de un racemato puede ser J. Jacques y col., "Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc."

- 15 La actividad farmacológica del compuesto de la presente invención se confirmó mediante el siguiente ensayo. (Ejemplo de ensayo) Ensayo de exposición oral de ^{33}P (ensayo de supresión de la absorción intestinal de fosfato)

Utilizando ratas SD macho (de 5-7 semanas) que se habían dejado en ayunas el día anterior, el compuesto descrito en los Ejemplos se resuspendió o disolvió en un disolvente tal como metilcelulosa al 0,5 % (3-6 mg/ml) y la solución así obtenida se administró a cada rata a una dosis de 30 mg/kg mediante administración oral forzada. Por otro lado, con respecto al grupo de control, el disolvente se administró a cada rata a una dosis de 5 ml/kg. Treinta minutos después de la administración se administró a las ratas una solución de P^{33} fosfato (NaH_2PO_4 8,3 mM, 0,35 MBq/ml) a una dosis de 7,2 ml/kg mediante administración oral forzada. Después, a los 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración se recogió sangre de la vena yugular de cada rata, con anestesia utilizando isoflurano. Se midió la radiactividad en 50 μl de suero utilizando un contador de centelleo líquido y después se calculó el $\text{ABC}_{0-60\text{min}}$ a partir del valor de radiactividad. El valor obtenido se definió como una cantidad de fosfato absorbida. La actividad de inhibición de la absorción de fosfato del compuesto se calculó de acuerdo con la siguiente expresión.

Actividad de inhibición de la absorción de fosfato (%) = $[(100 - \text{la cantidad de fosfato absorbido del grupo de administración del compuesto}) / \text{la cantidad de fosfato absorbido del grupo de control}] \times 100$

[Tabla 1]

Ejemplo N.º	Actividad de inhibición de la absorción de fósforo (%)
4	42
10	53
12	79
14	76
15	82
26	60
27	57
28	60
29	72
30	69

(Forma de dosificación)

- 30 La administración puede llevarse a cabo por administración oral utilizando ya sea un comprimido, una píldora, una cápsula, un granulado, un polvo, un líquido o similar, o por administración parenteral utilizando una inyección, tal como una inyección intrarticular, una inyección intravenosa o una inyección intramuscular, un supositorio, una preparación oftálmica, una pomada ocular, un líquido transdérmico, una pomada, un parche transdérmico, un líquido transmucoso, un parche transmucoso, un inhalatorio o similares.
- 35 Como composición sólida para la administración oral puede utilizarse un comprimido, un polvo, un granulado o similar. En tal composición sólida se mezclan uno o dos, o más, principios activos con al menos un excipiente

inactivo, por ejemplo, con lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona y/o alúmino metasilicato de magnesio. La composición puede comprender aditivos inactivos, por ejemplo, un lubricante tal como estearato de magnesio, un disgregante tal como carboximetil almidón de sodio, un agente estabilizante un adyuvante de disolución de acuerdo con un procedimiento habitual. El comprimido o píldora puede estar recubierto con una película recubierta de azúcar o una película de una sustancia gastrorresistente o entérica, según sea necesario.

Una composición líquida para la administración comprende una emulsión farmacéuticamente aceptable, una solución, una suspensión, un jarabe, un elixir, etc., y también comprende un diluyente inactivo usado habitualmente, tal como agua purificada o etanol. La composición líquida también puede comprender un adyuvante tal como un agente de solubilización, un agente humectante, o un agente de suspensión, un agente edulcorante, un agente saborizante, un aromático y un antiséptico, así como un diluyente inactivo.

Una inyección para la administración parenteral comprende una solución acuosa o no acuosa aséptica, una suspensión, o una emulsión. Los ejemplos del disolvente acuoso incluyen agua destilada para inyección y solución salina normal. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol y polisorbato 80. Tal composición puede comprender adicionalmente un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante o un adyuvante de disolución. Estos se esterilizan, por ejemplo, por filtración utilizando un filtro de retención de bacterias o mezclando un bactericida, o por irradiación. Además, también es posible producir una composición sólida aséptica y antes del uso disolver o suspender la composición sólida en agua estéril o en un disolvente aséptico para inyección, y utilizarlo a continuación.

Los ejemplos de agente externo incluyen una pomada, una tiritita, una crema, un gel, una cataplasma, una pulverización, una loción, una preparación oftálmica y una pomada ocular. El agente externo comprende una base de pomada utilizada habitualmente, una base de loción, un líquido acuoso o no acuoso, una suspensión, una emulsión, etc. Los ejemplos de tal base de pomada o emulsión incluyen polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abeja blanqueada, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, monoesterato de glicerilo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, laurmacrogol y sesquioleato de sorbitán.

Como agente transmucoso tal como un agente inhalatorio o transnasal, se utiliza un tipo sólido, líquido o semisólido, y puede producirse de acuerdo con un procedimiento convencionalmente conocido. Por ejemplo, puede añadirse un excipiente conocido y, adicionalmente, un agente de ajuste del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizante, un agente espesante, etc., según fuese apropiado. Para la administración puede utilizarse un dispositivo para inhalación o insuflación. Por ejemplo, utilizando un dispositivo conocido tal como un inhalador dosificador o un pulverizador, el compuesto puede administrarse solo o en forma de un polvo de una mezcla prescrita del mismo, o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y en forma de una solución o una suspensión. Para la administración individual o la administración múltiple puede utilizarse un inhalador de polvo seco o similar, y puede utilizarse un polvo seco o una cápsula que contenga polvo seco. Como alternativa, el agente transmucoso también puede tener la forma de una pulverización en aerosol presurizado o similar, en la que se utilice un expulsor adecuado, por ejemplo clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano o un gas preferente tal como dióxido de carbono.

(Dosis)

En el caso de la administración oral general, es adecuado que la dosis por día sea aproximadamente de 0,001-100 mg/kg, preferentemente de 0,1-30 mg/kg, más preferentemente de 0,1-10 mg/kg de peso corporal. El agente oral se administra una vez o dividido en dos o más administraciones. En el caso de la administración intravenosa, la dosis por día es, adecuadamente, de aproximadamente 0,0001-10 mg/kg de peso corporal, y tal dosis del compuesto se administra una vez por día o dividida en varias administraciones. Además, un agente transmucoso se administra a una dosis de aproximadamente 0,001-100 mg/kg de peso corporal una vez al día o dividida en varias administraciones. Teniendo en cuenta los síntomas, la edad, el sexo, etc., la dosis aplicada se determina, según sea apropiado, dependiendo del caso individual.

(Uso combinado)

El compuesto de la presente invención puede utilizarse en combinación con diversos agentes terapéuticos o agentes preventivos para enfermedades frente a las que se considera que el presente compuesto presenta eficacia. En el uso combinado, el presente compuesto y otros agentes pueden coadministrarse, o los presentes compuestos y los otros agentes pueden administrarse de forma separada, de forma continua o a los intervalos deseados. Las preparaciones para la coadministración pueden ser ya sea fármacos de combinación o preparaciones que se formulan de forma separada.

(Ejemplo de Formulación 1) Polvo

Para obtener un polvo se mezclan, utilizando un mezclador, 5 g del compuesto de la presente invención, 895 g de lactosa y 100 g de almidón de maíz.

(Ejemplo de Formulación 2) Granulado

Se mezclan 5 g del compuesto de la presente invención, 865 g de lactosa y 100 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, y después de eso se añaden a la mezcla 300 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 10 %, seguido de amasado. El producto amasado se granula utilizando una granuladora de extrusión y después de seca para obtener un granulado.

(Ejemplo de Formulación 3) Comprimido

Se mezclan, utilizando un mezclador, 5 g del compuesto de la presente invención, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa microcristalina y 1 g de estearato de magnesio, y la mezcla obtenida se somete a una máquina para la fabricación de comprimidos para obtener un comprimido.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle en los siguientes Ejemplos y ejemplos de ensayo. Sin embargo, estos ejemplos no pretenden limitar el ámbito de la presente invención.

La elución de la columna de cromatografía realizada en los Ejemplos se llevó a cabo con control mediante CCF (cromatografía en capa fina). En el control por CCF se utilizó como placa de CCF gel de sílice 60F₂₅₄ fabricado por Merck y como disolvente de desarrollo se utilizó el disolvente utilizado como disolvente de elución en la columna de cromatografía. Como procedimiento de detección se utilizó un detector de UV. Como gel de sílice para la columna de cromatografía se utilizó gel de sílice SK-85 (mallas de 230-400) fabricado por Merck o Chromatorex NH (mallas de 200-350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. Además de la cromatografía en columna habitual se utilizó un aparato de cromatografía automática (Purif-α2 o Purif-espoir2) de SHOKO SCIENTIFIC Co., Ltd. según fuese apropiado. El disolvente de elución se determinó a base del control por CCF.

Las abreviaturas usadas en los Ejemplos tienen los siguientes significados:

mg: miligramo; g: gramo; ml: mililitro; y MHz: megahertzios

DCM: diclorometano

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

DIPEA: diisopropiletilamina

WSC: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (carbodiimida soluble en agua)

DMT-MM: hidrato de cloruro de 4(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio

HBTU: hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol-3-óxido

HATU: hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

En los siguientes Ejemplos, los espectros de la resonancia magnética nuclear (que se denominarán en lo sucesivo en el presente documento "RMN ¹H") se describen usando tetrametilsilano como una sustancia patrón, con un valor de cambio químico que es un valor δ (ppm). Con respecto a los patrones de división, un singlete se indica como s, un duplete se indica como d, un triplete se indica como t, un cuádruplete se indica como c, un multiplete se indica como m y ancho se indica como a.

Se realizó espectrometría de masas (que se denominará en lo sucesivo en el presente documento "EM") mediante un procedimiento de EI (electroionización), un procedimiento IEN (ionización por electronebulización), o un procedimiento FAB (bombardeo rápido del átomo).

(Ejemplo 1) Ácido 4-[2-(4-{[2-(3-{(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-5-fluorobenzoil]amino}fenil)etil]benzoico

(1a) 4-(2-{4-{[2-amino-5-fluorobenzoil]amino}fenil}etil)benzoato de metilo

Se añadió WSC (370 mg) a una suspensión de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (200 mg) y 4-[2-(4-aminofenil)etil]benzoato de metilo (número de registro CAS: 1346136-01-3, documento WO2011136269) (329 mg) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas y posteriormente la solución de reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado y una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 224 mg del compuesto del título (44 %) en forma de un sólido incoloro.

(1b) 4-[2-[4-{[2-(3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil}amino)-5-fluorobenzoil]amino}fenil]etil]benzoato de metilo

Se añadieron cloruro de oxalilo (44 microl) y DMF (1 gota) a una solución de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (100 mg) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20

minutos y posteriormente la mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con DCM (2 ml). A esta solución en DCM se le añadió una solución del compuesto (100 mg) obtenida en el Ejemplo (1a) y piridina (51 microl) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y posteriormente la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y después se secó sobre sulfato de sodio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 176 mg del compuesto del título (90%) en forma de un sólido incoloro.

(1c) Ácido 4-[2-(4-([2-(3-((trans-4-carboxiciclohexil)sulfamoil]benzoil)amino)-5-fluorobenzoil]amino)fenil]etil]benzoico

Se le añadió una solución de NaOH 1 N (2 ml) a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo (1b) (168 mg) en THF/metanol (1:1,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C, y después se agitó durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadió a la mezcla HCl 1 N (en una cantidad en la que la mezcla de reacción se enturbió). La mezcla obtenida se diluyó con agua, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna y después se molió en metanol para obtener 81 mg del compuesto del título (50 %) en forma de sólido de color rosa pálido.

(Ejemplo 2) Ácido 4-[2-(4-([2-(3-((trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil)amino)-5-clorobenzoil]amino)fenil]etil]benzoico

(2a) 4-(2-{4-[(2-amino-5-clorobenzoil)amino]fenil}etil)benzoato de metilo

Se obtuvieron 186 mg del compuesto del título (58 %) en forma de un sólido incoloro a partir de ácido 2-amino-5-clorobenzoico (161 mg) y 4-[2-(4-aminofenil)etil]benzoato de metilo (número de registro CAS: 1346136-01-3, documento WO2011136269) (200 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1a).

(2b) 4-{2-[4-([5-cloro-2-([3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil)amino]benzoil]amino)fenil]etil}benzoato de metilo

Se obtuvieron 262 mg del compuesto del título (80 %) en forma de un sólido incoloro a partir de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (191 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (2a) (176 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1b).

(2c) Ácido 4-[2-(4-([2-(3-((trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil)amino)-5-clorobenzoil]amino)fenil]etil]benzoico

Se obtuvieron 209 mg del compuesto del título (86 %) en forma de un sólido incoloro a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (2b) (252 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).

(Ejemplo 3) Ácido 4-[2-(4-([5-bromo-2-([3-((trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil)amino)benzoil]amino)fenil]etil]benzoico

(3a) 4-(2-{4-[(2-amino-5-bromobenzoil)amino]fenil}etil)benzoato de metilo

Se obtuvieron 130 mg del compuesto del título (62%) en forma de un sólido incoloro a partir de ácido 2-amino-5-bromobenzoico (100 mg) y 4-[2-(4-aminofenil)etil]benzoato de metilo (número de registro CAS: 1346136-01-3, documento WO2011136269) (118 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1a).

(3b) 4-{2-[4-([5-bromo-2-([3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil)amino] } amino)fenil]etil}benzoato de metilo

Se obtuvieron 144 mg del compuesto del título (66%) en forma de un sólido incoloro a partir de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (120 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (3a) (123 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1b).

(3c) Ácido 4-[2-(4-([5-bromo-2-([3-((trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil)amino)benzoil]amino)fenil]etil]benzoico

Se obtuvieron 22 mg del compuesto del título (17%) en forma de un sólido incoloro a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (3b) (132 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).

(Ejemplo 4) 4-[2-(4-([5-bromo-2-([3-((trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil)amino)benzoil]amino)fenil]etil]benzoato de dipotasio

Se añadió t-butoxi potasio (327 mg) a una suspensión del compuesto (1,13 g) obtenido en el Ejemplo 3 en THF (10

- ml) a temperatura ambiente. Se añadió metanol (5 ml) a la mezcla de reacción obtenida (disolviéndose la mayoría de la mezcla de reacción en su interior, pero quedando una parte en forma de materia insoluble). Para eliminar dicha materia insoluble, la mezcla de reacción se filtró y después se concentró. El residuo se molió en éter diisopropílico, y después se filtró. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para obtener 1,12 g del compuesto del título (90 %) en forma de un sólido incoloro.
- (Ejemplo 5) Ácido 4-[2-(4-{[4-bromo-2-({3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)benzoil]amino}fenil)etil]benzoico
- (5a) 4-(2-{4-[(2-amino-4-bromobenzoil)amino]fenil}etil)benzoato de metilo
- Se obtuvieron 209 mg del compuesto del título (95%) en forma de un sólido incoloro a partir de ácido 2-amino-4-bromobenzoico (203 mg) y 4-[2-(4-aminofenil)etil]benzoato de metilo (número de registro CAS: 1346136-01-3, documento WO2011136269) (200 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1a).
- (5b) 4-{2-[4-({4-bromo-2-[(3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil}amino)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo
- Se obtuvieron 304 mg del compuesto del título (85%) en forma de un sólido incoloro a partir de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (181 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (5a) (202 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1b).
- (5c) Ácido 4-[2-(4-{[4-bromo-2-({3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil]amino)benzoil]amino}fenil)etil]benzoico
- Se obtuvieron 200 mg del compuesto del título (70 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (5b) (297 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).
- (Ejemplo 6) Ácido 4-[2-(4-{[2-({3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-5-(trifluorometil)benzoil]amino}fenil)etil]benzoico
- (6a) 4-[2-(4-{[2-amino-5-(trifluorometil)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo
- Se obtuvieron 286 mg del compuesto del título (83 %) en forma de un sólido incoloro a partir de ácido 2-amino-5-(trifluorometil)benzoico (193 mg) y 4-[2-(4-aminofenil)etil]benzoato de metilo (número de registro CAS: 1346136-01-3, documento WO2011136269) (200 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1a).
- (6b) 4-{2-[4-({2-[(3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil}amino)-5-(trifluorometil)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo
- Se obtuvieron 281 mg del compuesto del título (56%) en forma de un sólido incoloro a partir de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (254 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (6a) (277 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1b).
- (6c) Ácido 4-[2-(4-{[2-({3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil]amino)-5-(trifluorometil)benzoil]amino}fenil)etil]benzoico
- Se obtuvieron 182 mg del compuesto del título (70%) en forma de un sólido incoloro a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (6b) (271 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).
- (Ejemplo 7) 4-[2-(4-{[2-({3-[(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil]amino)-5-(trifluorometil)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato dipotásico
- Se obtuvo el compuesto del título a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 6 mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.
- (Ejemplo 8) Ácido 4-[2-(4-{[2-({3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil]amino)-4,5-diclorobenzoil]amino}fenil)etil]benzoico
- (8a) 4-(2-{4-[(2-amino-4,5-diclorobenzoil)amino]fenil}etil)benzoato de metilo
- Se obtuvieron 346 mg del compuesto del título (37 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir de ácido 2-amino-4,5-diclorobenzoico (número de registro CAS: 20776-61-8) y 4-[2-(4-aminofenil)etil]benzoato de metilo (número de registro CAS: 1346136-01-3, documento WO2011136269) (545 mg) mediante un procedimiento similar al del Ejemplo (1a) (en el que se usó DMT-MM en lugar de WSC).
- (8b) 4-{2-[4-({4,5-dicloro-2-[(3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil}amino)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo

Se obtuvieron 365 mg del compuesto del título (59%) en forma de un sólido incoloro a partir de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (432 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (8a) (345 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1b).

5 (8c) Ácido 4-[2-(4-{[2-(3-{(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil)amino]-4,5-diclorobenzoil]amino}fenil)etil]benzoico

Se obtuvieron 297 mg del compuesto del título (84%) en forma de un sólido incoloro a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (8b) (365 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).

10 (Ejemplo 9) Ácido 4-[2-(4-{[2-(3-{(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(pirrolidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoico

(9a) 4-(2-{4-{[5-fluoro-2-nitrobenzoil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo

Se obtuvieron 6,70 g del compuesto del título (79 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir de ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (4,07 g) y 4-[2-(4-aminofenil)etil]benzoato de metilo (número de registro CAS: 1346136-01-3, documento WO2011136269) (5,10 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1a).

15 (9b) 4-[2-(4-{[2-nitro-5-(pirrolidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo

Se agitó una solución del compuesto (1,98 g) obtenido en el Ejemplo (9a) y pirrolidina (1,15 ml) en THF (15 ml) a temperatura ambiente durante 22 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, después se agitó en agua y acetato de etilo y después se concentró. El residuo se molió en etanol, después se recogió por filtración y después se secó a presión reducida para obtener 2,30 g del compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo.

(9c) 4-[2-(4-{[2-amino-5-(pirrolidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo

Se agitó una suspensión del compuesto (2,30 g) obtenido en el Ejemplo (9b) y paladio carbono (10 % en peso, 0,46 g) en THF/etanol (1,40 ml) en atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró con Celite, y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna. El sólido obtenido se molió en diisopropanol, se recogió por filtración, y después se secó a presión reducida para obtener 1,70 g del compuesto del título (82 %) en forma de un sólido de color verde.

25 (9d) 4-[2-[4-{[2-(3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoil)amino]-5-(pirrolidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo

Una solución del compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo (9c), ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (500 mg), HBTU (857 mg), y DIPEA (0,500 ml) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 870 mg del compuesto del título (97 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 (9e) Ácido 4-[2-(4-{[2-(3-{(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(pirrolidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoico

Se obtuvieron 498 mg del compuesto del título (60%) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (9d) (865 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).

40 (Ejemplo 10) 4-[2-(4-{[2-(3-{(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(pirrolidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato dipotásico

Se obtuvieron 225 mg del compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color verde a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 9 (200 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.

45 (Ejemplo 11) Ácido 4-[2-(4-{[2-(3-{(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoico

(11a) 4-[2-(4-{[2-nitro-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo

Se obtuvieron 10,3 g del compuesto del título (95 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (9a) (9,42 g) y piperidina (6,6 ml) mediante un procedimiento similar al del Ejemplo (9b) (temperatura de la reacción: 50°C).

50 (11b) 4-[2-(4-{[2-amino-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo

Se obtuvieron 9,30 g del compuesto del título (96 %) en forma de una sustancia amorfa de color verde a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (11a) (10,3 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (9c).

(11c) 4-[2-[4-({2-[(3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoil)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil}amino)fenil]etil]benzoato de metilo

- 5 Se obtuvieron 15,4 g del compuesto del título (94%) en forma de un sólido de color amarillo a partir de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (9,0 g) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (11b) (9,29 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (9d).

10 (11d) Ácido 4-[2-[4-({2-[(3-{(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil}amino)fenil]etil]benzoico

Se obtuvieron 14,7 g del compuesto del título (98%) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (11c) (15,4 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).

(Ejemplo 12) 4-[2-[4-({2-[(3-{(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil}amino)fenil]etil]benzoato dipotásico

- 15 Se obtuvieron 16,8 g del compuesto del título (94 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 11 (16,4 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.

(Ejemplo 13) Ácido 4-[2-[4-({2-[(3-{(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(dietilamino)benzoil}amino)fenil]etil]benzoico

(13a) 4-[2-[4-({5-(dietilamino)-2-nitrobenzoil}amino)fenil]etil]benzoato de metilo

- 20 Se obtuvieron 2,12 g del compuesto del título (94 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (9a) (2,00 g) y dietilamina (1,5 ml) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (9b).

(13b) 4-[2-[4-({2-amino-5-(dietilamino)benzoil}amino)fenil]etil]benzoato de metilo

Se obtuvieron 1,97 g del compuesto del título (99%) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (13a) (2,11 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (9c).

- 25 (13c) 4-[2-[4-({5-(dietilamino)-2-[(3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoil)amino]benzoil}amino)fenil]etil]benzoato de metilo

Se obtuvieron 782 mg del compuesto del título (88%) en forma de un sólido de color amarillo a partir de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (495 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (13b) (500 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (9d).

- 30 (13d) Ácido 4-[2-[4-({2-[(3-{(trans-4-carboxiciclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(dietilamino)benzoil}amino)fenil]etil]benzoico

Se obtuvieron 597 mg del compuesto del título (80%) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (13c) (775 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).

- 35 (Ejemplo 14) 4-[2-[4-({2-[(3-{(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(dietilamino)benzoil}amino)fenil]etil]benzoato dipotásico

Se obtuvieron 450 mg del compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 13 (380 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.

- 40 (Ejemplo 15) 4-[2-[4-({2-[(3-{(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(ciclopropilmetoxi)benzoil}amino)fenil]etil]benzoato dipotásico

(15a) 5-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrobenzoato de metilo

Se añadió (bromometil)ciclopropano (1,0 ml) a una suspensión de 5-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo (1,40 g) y carbonato potásico (2,94 g) en acetona (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C, y después se agitó durante 7 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se diluyó con DMF (30 ml), seguido de agitación a 60°C durante 9 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1,68 g del compuesto del título (94 %) en forma de un aceite de color amarillo.

(15b) Ácido 5-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrobenzoico

- 5 Se añadieron una solución acuosa de hidróxido sódico 5 N (4 ml) y agua (4 ml) a una solución de metanol/THF (1:1,20 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo (15a) (1,67 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción para convertirla en una solución ácida. La solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se secó a presión reducida para obtener 1,40 g del compuesto del título (89 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(15c) 4-[2-(4-[[5-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrobenzoi]amino}fenil]etil]benzoato de metilo

- 10 Se obtuvieron 520 mg del compuesto del título (78 %) en forma de un sólido incoloro a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (15b) (365 mg) y 4-[2-(4-aminofenil)etil]benzoato de metilo (número de registro CAS: 1346136-01-3, documento WO2011136269) (357 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1a).

(15d) 4-[2-(4-[[2-amino-5-(ciclopropilmetoxi)benzoi]amino}fenil]etil]benzoato de metilo

- 15 Se obtuvieron 462 mg del compuesto del título (96%) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (15c) (512 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (9c).

(15e) 4-{2-[4-({5-(ciclopropilmetoxi)-2-[(3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoi]amino}benzoi]amino}fenil]etil]benzoato de metilo

- 20 Se obtuvieron 715 mg del compuesto del título (88 %) en forma de un sólido de color rojo pálido a partir de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (454 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (13b) (455 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (9d).

(15f) 4-[2-(4-[[2-({3-[(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]benzoi]amino)-5-(ciclopropilmetoxi)benzoi]amino}fenil]etil]benzoato dipotásico

- 25 Se obtuvieron 654 mg de ácido dicarboxílico (95 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (15e) (710 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c). Después, se obtuvieron 505 mg del compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo a partir de ácido dicarboxílico (445 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.

(Ejemplo 16) 4-[2-(4-[[2-({3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(metil)sulfamoil]benzoi]amino)-5-(piperidin-1-il)benzoi]amino}fenil]etil]benzoato dipotásico

- 30 (16a) 3-[[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoato de bencilo

- 35 Se añadió lentamente una solución de piridina (5,7 ml) y alcohol bencílico (7,3 ml) en DCM (70 ml) a una solución de cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoilo (17,2 g) en DCM (300 ml) a 0°C durante 15 minutos o más. Dos horas después, se añadieron clorhidrato de trans-4-aminociclohexanocarboxilato de metilo (número de registro CAS: 61367-07-5, Journal of Medicinal Chemistry 1977, 20, 279-90.) (14,3 g) y DIPEA (25 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Para agitar de manera eficiente el precipitado generado durante la reacción, se le añadió más cantidad de DIPEA (25 ml) a la mezcla. Después de que la mezcla se agitase durante 17 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua y una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 24,5 g del compuesto del título (81%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

- 40 (16b) 3-[[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil](metil)sulfamoil]benzoato de bencilo

- 45 Se añadió carbonato potásico (5,52 g) a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo (16a) (8,61 g) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente, y después se le añadió yodometano (1,40 ml) gota a gota a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días, después se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se extrajo con acetato de etilo y hexano. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 8,47 g del compuesto del título (95%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(16c) Ácido 3-[[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil](metil)sulfamoil]benzoico

- 50 Una suspensión del compuesto (8,47 g) obtenido en el Ejemplo (16b) y paladio carbono (10 % en peso, 0,85 g) en acetato de etilo (100 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró con Celite, y después se concentró. El residuo se secó a presión reducida para obtener 6,76 g del compuesto del título (92 %) en forma de un sólido incoloro.

(16d) 4-{2-[4-({2-[(3-{[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil](metil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil}benzoato de metilo

Se añadió una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo (11b) (553 mg) y DIPEA (0,800 ml) en DMF (5 ml) gota a gota a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo (16c) (605 mg) y HATU (865 mg) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 24 horas y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se extrajo con acetato de etilo/hexano (4:1). La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 549 mg del compuesto del título (61%) en forma de un aceite de color amarillo.

(16e) 4-[2-(4-([2-({3-[(trans-4-carboxiciclohexil)(metil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato dipotásico

Se obtuvieron 526 mg de un compuesto de ácido dicarboxílico en forma de un sólido incoloro a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (16d) (545 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).

Después, se obtuvieron 184 mg del compuesto del título (75 %, dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del compuesto de ácido dicarboxílico (229 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.

(Ejemplo 17) 4-[2-(4-([2-({3-[(trans-4-carboxilatociclohexil)(2-metoxietil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato dipotásico

(17a) 3-{[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil](2-metoxietil)sulfamoil}benzoato de bencilo

Se obtuvieron 11,4 g del compuesto del título (90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (16a) (11,1 g) y metiléter de 2-bromoetilo (2,8 ml) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (16b).

(17b) Ácido 3-{[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil](2-metoxietil)sulfamoil}benzoico

Se obtuvieron 8,99 g del compuesto del título (97 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (17a) (11,4 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (16c).

(17c) 4-[2-[4-({2-[(3-{[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil](2-metoxietil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo

Se obtuvieron 819 mg del compuesto del título (69 %) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (17b) (856 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (11b) (650 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (16d).

(17d) 4-[2-(4-([2-({3-[(trans-4-carboxilatociclohexil)(2-metoxietil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato dipotásico

Se obtuvieron 761 mg de un compuesto de ácido dicarboxílico (99 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (17c) (798 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).

Después, se obtuvieron 357 mg del compuesto del título (91 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto de ácido dicarboxílico (360 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.

(Ejemplo 18) 4-[2-(4-([2-({3-[(trans-4-carboxilatociclohexil)(ciclopropilmetil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato dipotásico

(18a) 3-{(ciclopropilmetil)[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoato de bencilo

Se obtuvieron 225 mg del compuesto del título (41 %) en forma de un aceite incoloro a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (16a) (490 mg) y (bromometil)ciclopropano (0,125 ml) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (16b).

(18b) 4-[2-[4-({2-[(3-{(ciclopropilmetil)[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoil)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo

Se obtuvo ácido carboxílico a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (18a) (225 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (16c). Después, se obtuvieron 409 mg del compuesto del título (rendimiento cuantitativo, dos etapas) en forma de un aceite de color amarillo a partir del ácido carboxílico y el compuesto obtenido en el Ejemplo (11b) (381 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (16d).

(18c) 4-[2-(4-([2-({3-[(trans-4-carboxilatociclohexil)(ciclopropilmetil)sulfamoil}benzoil)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato dipotásico

Se obtuvieron 331 mg de un compuesto de ácido dicarboxílico (84%) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (18b) (409 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).

Después, se obtuvieron 220 mg del compuesto del título (94 %) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo a partir del compuesto de ácido dicarboxílico (214 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.

- 5 (Ejemplo 19) 4-[3-(4-{[2-({3-[(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)propil]benzoato dipotásico

(19a) 4-(3-{4-[(5-fluoro-2-nitrobenzoil)amino]fenil}propil)benzoato de metilo

- 10 Se añadieron cloruro de oxalilo (411 mg) y DMF (1 gota) a una solución de ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (500 mg) en DCM (3 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró y después se diluyó con DCM (3 ml). Se añadió una solución de 4-[3-(4-aminofenil)propil]benzoato de metilo (número de registro CAS: 1346136-02-4, documento WO2011136269) (726 mg) y piridina (255 mg) en DCM (3 ml) a esta solución en DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 510 mg del compuesto del título (39 %) en forma de un aceite incoloro.

- 15 (19b) 4-[3-(4-{[2-nitro-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)propil]benzoato de metilo

Se obtuvieron 580 mg del compuesto del título (99 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (19a) (510 mg) y piperidina (300 mg) mediante un procedimiento similar al del Ejemplo (9b) (la temperatura de reacción: 70°C).

(19c) 4-[3-(4-{[2-amino-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)propil]benzoato de metilo

- 20 Se obtuvieron 570 mg del compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (19b) (580 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (9c).

(19d) 4-{3-[4-({2-({3-[etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil}amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)propil]benzoato de metilo

- 25 Se agitó una solución del compuesto (150 mg) obtenido en el Ejemplo (19c), ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (140 mg), HBTU (241 mg), DIPEA (123 mg) y DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas, y después se extrajo con acetato de etilo (x 3). La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 250 mg del compuesto del título (96 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

- 30 (19e) 4-[3-(4-{[2-({3-[(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)propil]benzoato dipotásico

- 35 Se obtuvieron 220 mg de ácido dicarboxílico a partir del compuesto (250 mg) obtenido en el Ejemplo (19d) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c). Después, se obtuvieron 129 mg del compuesto del título (49 %, dos etapas) en forma de un sólido de color blanco amarillento a partir del ácido dicarboxílico mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.

(Ejemplo 20) 4-[2-(3-{[2-({3-[(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil}amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato dipotásico

(20a) 4-(2-{3-[(5-fluoro-2-nitrobenzoil)amino]fenil}etil)benzoato de metilo

- 40 Se obtuvieron 1,11 g del compuesto del título (97 %) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (500 mg) y 4-[2-(3-aminofenil)etil]benzoato de metilo (número de registro CAS: 872450-76-5, documento FR2872159) (688 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1a).

(20b) 4-[2-(3-{[2-nitro-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo

- 45 Se obtuvieron 1,33 g del compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (20a) (1,10 g) y piperidina (660 mg) mediante un procedimiento similar al del Ejemplo (9b) (la temperatura de reacción: 70°C).

(20c) 4-[2-(3-{[2-amino-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato de metilo

Se obtuvieron 1,00 g del compuesto del título (80%) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (20b) (1,33 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (9c).

- 50 (20d) 4-{2-[3-({2-({3-[etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil}amino)-5-(piperidin-1-

il)benzoil}amino}fenil]etil]benzoato de metilo

Se obtuvieron 195 mg del compuesto del título (74%) en forma de un aceite de color amarillo a partir de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (145 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (20c) (150 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (19d).

(20e) 4-[2-(3-{[2-(3-{(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil}amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil)etil]benzoato dipotásico

Se obtuvieron 160 mg de ácido dicarboxílico a partir del compuesto (195 mg) obtenido en el Ejemplo (20d) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c). Después, se obtuvieron 103 mg del compuesto del título (50 %, dos etapas) en forma de un sólido de color blanco amarillento a partir del ácido dicarboxílico (100 mg) mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 4.

(Ejemplo 21) 4-[2-(6-{[2-(3-{(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil}amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}piridin-3-il)etil]benzoato dipotásico

(21a) 5-fluoro-N-(5-yodopiridin-2-il)-2-nitrobenzamida

Se obtuvieron 1,46 g del compuesto del título (70 %) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (1,00 g) y 5-yodopiridin-2-amina (número de registro CAS: 20511-12-0) (1,18 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (19a).

(21b) N-(5-yodopiridin-2-il)-2-nitro-5-(piperidin-1-il)benzamida

Se obtuvieron 570 mg del compuesto del título (98%) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (21a) (500 mg) y piperidina (328 mg) mediante un procedimiento similar al del Ejemplo (9b) (la temperatura de reacción: 80°C).

(21c) 4-[(6-{[2-nitro-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}piridin-3-il)etini]benzoato de metilo

Se agitó una suspensión del compuesto (570 mg) obtenido en el Ejemplo (21b), 4-etinilbenzoato de metilo (Número de Registro CAS: 3034-86-4, Angewandte Chemie, Edición Internacional, 2009, 48, 4017-4021) (302 mg), yoduro de cobre (I) (24 mg), bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (88 mg) y trietilamina (381 mg) en THF (10 ml) a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 580 mg del compuesto del título (95%) en forma de un sólido de color amarillo.

(21d) 4-[2-(6-{[2-amino-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}piridin-3-il)etil]benzoato de metilo

Se obtuvieron 310 mg del compuesto del título (91%) en forma de un aceite incoloro a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (21c) (360 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (9c).

(21e) 4-[2-[6-{[2-(3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoil}amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}piridin-3-il]etil]benzoato de metilo

Se obtuvieron 195 mg del compuesto del título (73%) en forma de un aceite de color amarillo pálido a partir de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (145 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (21d) (150 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (19d).

(21f) 4-[2-(6-{[2-(3-{(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil}amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}piridin-3-il)etil]benzoato dipotásico

Se obtuvieron 145 mg de ácido dicarboxílico a partir del compuesto (195 mg) obtenido en el Ejemplo (21e) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c). Después, se obtuvieron 80 mg del compuesto del título (69 %, dos etapas) en forma de un sólido blanco amarillento a partir del ácido dicarboxílico (81 mg) mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 4.

(Ejemplo 22) 4-[2-(5-{[2-(3-{(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil}benzoil}amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}piridin-2-il)etil]benzoato dipotásico

(22a) N-(6-bromopiridin-3-il)-5-fluoro-2-nitrobenzamida

Se obtuvieron 1,33 g del compuesto del título (72 %) en forma de un aceite de color amarillo a partir de ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (1,00 g) y 6-bromopiridin-3-amina (número de registro CAS: 13534-97-9) (923 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (19a).

(22b) N-(6-bromopiridin-3-il)-2-nitro-5-(piperidin-1-il)benzamida

Se obtuvieron 1,17 g del compuesto del título (74%) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (22a) (1,33 g) y piperidina (998 mg) mediante un procedimiento similar al del Ejemplo (9b) (la temperatura de reacción: 70°C).

(22c) 4-[(5-{[2-nitro-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}piridin-2-il)etnil]benzoato de metilo

- 5 Se obtuvieron 292 mg del compuesto del título (81 %) en forma de un aceite de color pardo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (22b) (300 mg) y 4-etnilbenzoato de metilo (número de registro CAS: 3034-86-4, Angewandte Chemie, Edición Internacional, 2009, 48, 4017-4021) (142 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (21c).

(22d) 4-[2-(5-{[2-amino-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}piridin-2-il)etil]benzoato de metilo

- 10 Se obtuvieron 173 mg del compuesto del título (63%) en forma de un aceite de color amarillo pálido a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (22c) (291 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (9c).

(22e) 4-[2-[5-{[2-[(3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil]amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}piridin-2-il)etil]benzoato de metilo

- 15 Se obtuvieron 218 mg del compuesto del título (71%) en forma de un sólido de color amarillo a partir de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (209 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (22d) (173 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1b).

(22f) 4-[2-(5-{[2-[(3-{(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil]amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}piridin-2-il)etil]benzoato dipotásico

- 20 Se obtuvieron 138 mg de ácido dicarboxílico a partir del compuesto (218 mg) obtenido en el Ejemplo (22e) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c). Después, se obtuvieron 108 mg del compuesto del título (64 %, dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo a partir del ácido dicarboxílico (100 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.

- 25 (Ejemplo 23) 4-[2-[4-{[2-[(5-{(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]piridin-3-il)carbonil]amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino}fenil]etil]benzoato dipotásico

(23a) Trans-4-(etilamino)ciclohexanocarboxilato de bencilo

- 30 Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (1,27 g) a una mezcla de trans-4-aminociclohexanocarboxilato de bencilo, 4-metilbencenosulfonato (2,78 g) (número de registro CAS: 67299-47-2, Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya 1978, 4, 919) y acetato de etilo (20 ml)/agua (10 ml) a temperatura ambiente. Diez minutos después, se añadió cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (1,67 g) a la mezcla de reacción, y además, 15 minutos después, se añadió hidrogenocarbonato de sodio (0,576 g) a la mezcla. Treinta minutos después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se diluyó con una solución mixta de DCM/hexano y después se dejó durante una noche. El sólido precipitado se recogió por filtración y después se lavó con éter dietílico para obtener 2,64 g de sulfonamida. Una mezcla DMF (20 ml) de esta sulfonamida (2,64 g), yoduro de etilo (1,0 ml) y carbonato de cesio (4,11 g) se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas y después se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua y una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 3,01 g de una forma etilada. Una mezcla de esta forma etilada (3,01 g), ácido 4-sulfanilbenzoico (1,95 g), carbonato potásico (2,62 g) y DMF (20 ml) se calentó a 60°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se diluyó con acetato de etilo. El resultante se lavó con agua y una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1,16 g del compuesto del título (64 %, tres etapas) en forma de un aceite incoloro.

- 45 (23b) 5-{[trans-4-[(benciloxi)carbonil]ciclohexil}(etil)sulfamoil]piridina-3-carboxilato de metilo

- 50 Se añadió 2-cloro-5-(clorosulfonil)piridina-3-carboxilato de metilo (1,20 g) a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo (23a) (1,16 g) y DIPEA (1,16 ml) en DCM (22 ml) a una temperatura de 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4,5 horas, y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 680 mg de una forma de sulfonamida. Se calentó una suspensión de esta forma sulfonamida (680 mg) y polvo de cinc (180 mg) en ácido acético (7 ml) a 80°C durante 3,5 horas. Para promover la reacción al máximo, se le añadió más polvo de cinc (180 mg) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 542 mg del compuesto del título (26%, dos etapas) en forma de un aceite incoloro.

(23c) 5-{[trans-4-(terc-butoxicarbonil)ciclohexil}(etil)sulfamoil]piridina-3-carboxilato de metilo

Se obtuvo ácido monocarboxílico a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (23b) (358 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (16c). Una mezcla de este ácido monocarboxílico, dicarbonato de di-*terc*-butilo (340 mg), 4-dimetilaminopiridina (29 mg) y t-butanol (8 ml)/THF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 174 mg del compuesto del título (52%, dos etapas) en forma de un aceite incoloro.

(23d) 4-[2-(4-[[2-[[5-[(trans-4-(*terc*-butoxicarbonil)ciclohexil](etil)sulfamoil]piridin-3-il)carbonil]amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0,715 ml) a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo (23c) (203 mg) en metanol (4 ml) a una temperatura de 0°C. Cuatro horas después, la mezcla de reacción se convirtió en una solución ácida (pH 4) a 0°C mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, y después se extrajo con acetato de etilo (x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, después se filtró y después se concentró. Por lo tanto, se obtuvieron 188 mg de ácido carboxílico en forma de un aceite incoloro. Después, se obtuvieron 327 mg del compuesto del título (80 %, dos etapas) a partir del ácido carboxílico (187 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (11b) (262 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (19d).

(23e) 4-{2-[4-({2-[[5-[(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]piridin-3-il]carbonil]amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino)fenil]etil]benzoato dipotásico RHC-0626; C55964130A1

Se agitó una mezcla del compuesto (327 mg) obtenido en el ejemplo (23d), ácido trifluoroacético (2 ml) y DCM (4 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 293 mg de ácido monocarboxílico. Después, se obtuvieron 243 mg de ácido dicarboxílico a partir del ácido monocarboxílico (293 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c). A continuación, se obtuvieron 147 mg del compuesto del título (79 %, tres etapas) en forma de un sólido de color amarillo a partir del ácido dicarboxílico (136 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.

(Ejemplo 24) 4-[2-(4-[[2-[[3-[(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil]amino]-5-metoxibenzoil]amino)fenil]etil]benzoato dipotásico

(24a) 4-(2-[4-[(5-metoxi-2-nitrobenzoil)amino]fenil]etil]benzoato de metilo

Se añadió hidruro de sodio (63 % en peso, 0,17 g), poco a poco, a metanol (30 ml) con enfriamiento en hielo. Se añadió el 4-(2-[4-[(5-fluoro-2-nitrobenzoil)amino]fenil]etil]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (9a) (0,570 g) a la solución de metanol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C-65°C y después se agitó durante 4,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se concentró. El residuo se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 0,450 g del compuesto del título (77 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(24b) 4-(2-[4-[(2-amino-5-metoxibenzoil)amino]fenil]etil]benzoato de metilo

Se obtuvieron 0,370 g del compuesto del título (88 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (24a) (0,450 g) mediante un procedimiento similar al del Ejemplo (16c) (en el que se usó THF como disolvente).

(24c) 4-{2-[4-({2-[[3-[[etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil]amino]-5-metoxibenzoil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo

Se obtuvieron 0,301 g del compuesto del título (44%) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (0,450 g) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (24b) (0,370 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (19a).

(24d) 4-[2-(4-[[2-[[3-[(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil]amino]-5-metoxibenzoil]amino)fenil]etil]benzoato dipotásico

Se obtuvieron 0,291 g de ácido dicarboxílico a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (24c) (0,301 g) mediante un procedimiento similar al del Ejemplo (1c) (en el que se usó monohidrato de hidróxido de litio). Después, se obtuvieron 0,221 g del compuesto del título (rendimiento cuantitativo, dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del ácido dicarboxílico (0,195 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.

(Ejemplo 25) 4-[2-(4-[[2-[[3-[(trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil]amino]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoil]amino)fenil]etil]benzoato dipotásico

(25a) 4-[2-(4-[[2-amino-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo

Se añadió t-butoxi potasio (0,300 g) a una solución de 2,2,2-trifluoroetanol (0,3 ml)/THF (10 ml) a temperatura

- ambiente. Se añadió el 4-(2-{4-[(5-fluoro-2-nitrobenzoi)amino]fenil}etil)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (9a) (0,500 g) a la solución de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y después se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después, se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico y una solución salina saturada, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio. El resultante se filtró y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 0,710 g de una forma de éter en forma de un sólido de color amarillo. A una suspensión de la forma de éter (0,710 g), se le añadió polvo de hierro (0,30 g), agua (5 ml) y cloruro de amonio (0,057 g) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se calentó después a reflujo durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró con Celite y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 0,370 g del compuesto del título (74%, dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- (25b) 4-{2-[4-{(2-{[3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoi)amino]-5-(2,2,2)benzoi}amino]fenil}etil)benzoato de metilo
- 15 Se obtuvieron 0,299 g del compuesto del título (46%) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 3-{etil[trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoico (número de registro CAS: 1346136-17-1, documento WO2011136269) (0,400 g) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (25a) (0,370 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (19a).
- (25c) 4-[2-(4-{[2-{(3-{[trans-4-carboxilatociclohexil](etil)sulfamoil}benzoi)amino]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoi}amino]fenil)etil]benzoato dipotásico
- 20 Se obtuvieron 0,281 g de ácido dicarboxílico a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (25b) (0,299 g) mediante un procedimiento similar al del Ejemplo (1c) (en el que se usó monohidrato de hidróxido de litio). Después, se obtuvieron 0,229 g del compuesto del título (rendimiento cuantitativo, dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del ácido dicarboxílico (0,204 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.
- 25 (Ejemplo 26) 4-[2-(4-{[2-{(3-{[cis-4-carboxilatociclohexil](etil)sulfamoil}benzoi)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoi}amino]fenil)etil]benzoato dipotásico
- (26a) 3-{[cis-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoato de bencilo
- 30 Se obtuvieron 565 mg del compuesto del título (63 %) en forma de un aceite incoloro a partir de cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoílo (500 mg), cloruro de bencilo (0,217 ml), y clorhidrato de cis-4-aminociclohexanocarboxilato de metilo (número de registro CAS: 61367-16-6) (486 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (16a).
- (26b) 3-{etil[cis-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoato de bencilo
- Se obtuvieron 523 mg del compuesto del título (88 %) en forma de un aceite incoloro a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (26a) (558 mg) y yoduro de etilo (0,117 ml) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (16b).
- (26c) Ácido 3-{etil[cis-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoico
- 35 Se obtuvieron 382 mg del compuesto del título (92%) en forma de un aceite incoloro a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (26b) (518 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (16c).
- (26d) 4-{2-[4-{(2-{[3-{etil[cis-4-(metoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoi)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoi}amino]fenil}etil)benzoato de metilo
- 40 Se obtuvieron 522 mg del compuesto del título (97%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (26c) (375 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo (11b) (304 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (9d).
- (26e) 4-[2-(4-{[2-{(3-{[cis-4-carboxilatociclohexil](etil)sulfamoil}benzoi)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoi}amino]fenil)etil]benzoato dipotásico
- 45 Se obtuvieron 415 mg de un compuesto de ácido dicarboxílico en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (26d) (515 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).
- Después, se obtuvieron 350 mg del compuesto del título (84%, dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del compuesto de ácido dicarboxílico (295 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.
- (Ejemplo 27) 4-[2-(4-{[2-{(3-{[trans-4-carboxilatociclohexil](ciclopropil)sulfamoil}benzoi)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoi}aminofenil)etil]benzoato dipotásico
- 50 (27a) 3-{ciclopropil[4-(etoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil}benzoato de bencilo

Se obtuvieron 2,06 g del compuesto del título (84%) en forma de un aceite amarillo a partir de cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoilo (1,54 g), alcohol bencílico (0,665 ml) y 4-(ciclopropilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo (número de registro CAS: 1083048-96-7, documento WO 2010138588) (1,07 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (16a).

- 5 (27b) 4-[2-(4-([2-([3-(ciclopropil[4-(etoxicarbonil)ciclohexil]sulfamoil]benzoil)amino]-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino)fenil]etil]benzoato de metilo

Se obtuvo ácido carboxílico a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (27a) (730 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (16c). Después, se obtuvieron 1,19 g del compuesto del título (95 %, dos etapas) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo a partir del ácido carboxílico y el compuesto obtenido en el Ejemplo (11b) (1,24 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (16d).

- 10 (27c) 4-[2-(4-([2-([3-([trans-4-carboxilatociclohexil)(ciclopropil)sulfamoil]benzoil]amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino)fenil]etil]benzoato dipotásico

Se obtuvieron 756 mg de un compuesto de ácido dicarboxílico en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (27b) (1,19 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).

- 15 Después, se obtuvieron 411 mg del compuesto del título (44%, dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto de ácido dicarboxílico (622 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4.

(Ejemplo 28) 4-[2-(4-([2-([3-([trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil]amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino)fenil]etil]benzoato disódico

- 20 Se añadió hidróxido de sodio 1 N (159 µl) a una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo 11 (62 mg) en metanol (3 ml), y después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió de nuevo en metanol (1 ml), y después se le añadió acetato de etilo (5 ml) a la solución, seguido de concentración al vacío, para obtener 64 mg del compuesto del título (98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Ejemplo 29) 4-[2-(4-([2-([3-([trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil]amino)-5-(dietil-amino)benzoil]amino)fenil]etil]benzoato disódico

- 25 Se obtuvieron 61 mg del compuesto del título (96%) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 13 (60 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 28.

(Ejemplo 30) 4-[2-(4-([2-([3-([trans-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil]amino)-5-(ciclopropilmetoxi)benzoil]amino)fenil]etil]benzoato disódico

- 30 Se obtuvieron 654 mg de ácido dicarboxílico (95 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (15e) (710 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).

Después, se obtuvieron 27 mg del compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del ácido dicarboxílico (25 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 28.

(Ejemplo 31) 4-[2-(4-([2-([3-([cis-4-carboxilatociclohexil)(etil)sulfamoil]benzoil]amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino)fenil]etil]benzoato disódico

- 35 Se obtuvieron 415 mg de un compuesto de ácido dicarboxílico en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (26d) (515 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).

Después, se obtuvieron 26 mg del compuesto del título (99 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del ácido dicarboxílico (25 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 28.

- 40 (Ejemplo 32) 4-[2-(4-([2-([3-([trans-4-carboxilatociclohexil)(ciclopropil)sulfamoil]benzoil]amino)-5-(piperidin-1-il)benzoil]amino)fenil]etil]benzoato disódico

Se obtuvieron 756 mg de un compuesto de ácido dicarboxílico en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo (27b) (1,19 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo (1c).

Después, se obtuvieron 28 mg del compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo a partir de ácido dicarboxílico (25 mg) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 28.

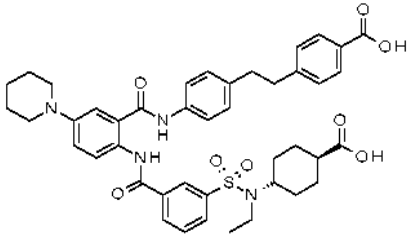
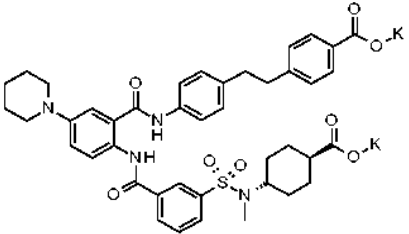
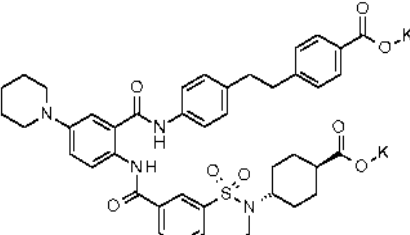
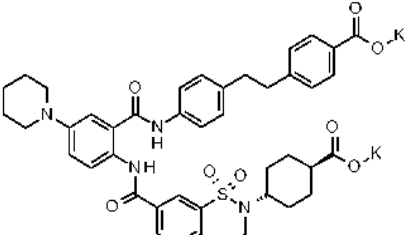
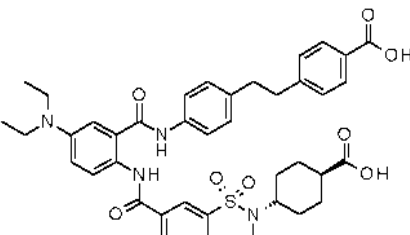
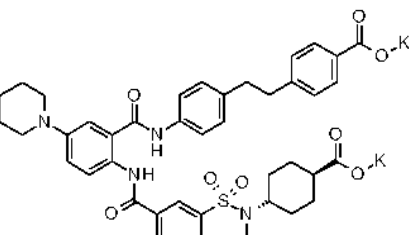
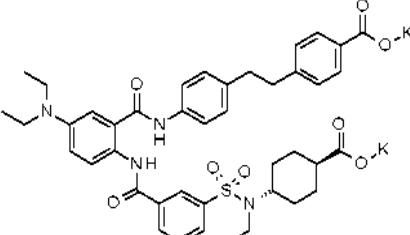
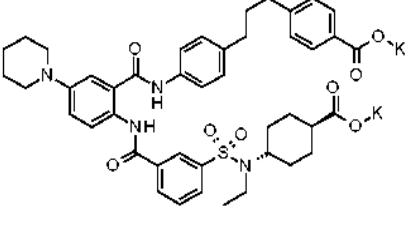
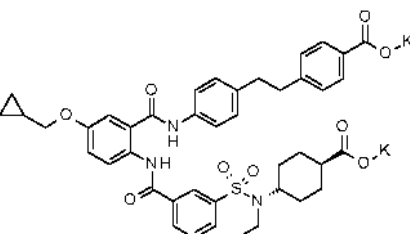
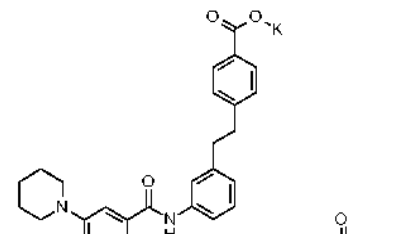
- 45 La fórmula estructural de los compuestos producidos en los y los datos fisicoquímicos de los mismos se muestran a continuación.

N.º Ej. indica el número de cada ejemplo.

[Tabla 2]

N.º Ej.	Fórmula estructural	N.º Ej.	Fórmula estructural
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

[Tabla 3]

N.º Ej.	Fórmula estructural	N.º Ej.	Fórmula estructural
11		16	
12		17	
13		18	
14		19	
15		20	

[Tabla 4]

N.º Ej.	Fórmula estructural	N.º Ej.	Fórmula estructural
21		25	
22		26	
23		27	
24			

[Tabla 5]

N.º Ej.	Fórmula estructural	N.º Ej.	Fórmula estructural
28		31	
29		32	
30			

[Tabla 6]

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
1 (1a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 8,00-7,92 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,49-7,43 (2H, m), 7,22 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,19 (1H, dd, J= 9,0 y 2,7 Hz), 7,14 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,02 (1H, ddd, J= 9,0, 7,8 y 3,1 Hz), 6,69 (1H, dd, J= 9,0 y 4,7Hz), 5,25 (s a, 2H), 3,91 (3H, s), 3,02-2,89 (4H, m).
1 (1b)	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)=11,84 (1H, s), 8,69 (1H, dd, J= 9,3 y 4,9Hz), 8,49-8,44 (1H, m), 8,22 (1H, s a), 8,14 (1H, dd, J= 7,8 y 1,0Hz), 8,02 (1H, dd, J= 7,8 y 1,0Hz), 7,95 (2H, d, J= 8,3Hz), 7,64 (1H, t, J= 7,8Hz), 7,55 (2H, d, J= 8,3Hz), 7,34 (1H, dd, J= 8,5 y 2,7 Hz), 7,25-7,12 (5H, m), 3,91 (3H, s), 3,72-3,64 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,30 (2H, c, J= 7,3Hz), 3,06-2,86 (4H, m), 2,21-2,08 (1H, m), 2,02-1,93 (2H, m), 1,78-1,65 (2H, m), 1,54-1,37 (4H, m), 1,26 (3H, t, J= 7,1 Hz).
1 (1c)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm)= 11,54 (1H, s), 10,58 (1H, s), 8,31 (1 H, s), 8,27 (1H, dd, J= 9,2 y 5,3Hz), 8,14 (1H, d, J= 7,8Hz), 8,07 (1H, d, J= 7,8Hz), 7,85 (2H, d, J= 7,8Hz), 7,81-7,72 (2H, m), 7,60 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,50 (1H, td, J= 8,6 y 2,7 Hz), 7,34 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,19 (2H, d, J= 8,2 Hz), 3,68-3,53 (1H, m), 3,22 (2H, c, J= 6,8Hz), 3,00-2,81 (4H, m), 2,15-2,03 (1H, m), 1,84 (2H, d a, J= 12,5Hz), 1,54-1,25 (6H, m), 1,14 (3H, t, J= 7,0Hz). EM(IEN) m/z: 716 (M + H) ⁺ .
2 (2a)	RMN ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ (ppm)=7,95 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,63 (1H, s), 7,49-7,40 (3H, m), 7,24-7,19 (3H, m), 7,15 (2H, d, J= 8,6Hz), 6,67 (1H, d, J= 9,0Hz), 5,49 (2H, s a), 3,91 (3H, s), 3,02-2,87 (4H, m).
2 (2b)	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)=11,98 (1H, s), 8,76 (1H, d, J= 9,0Hz), 8,47 (1H, s), 8,15 (1H, d, J= 7,8Hz), 8,06-7,98 (2H, m), 7,95 (2H, d, J= 8,3Hz), 7,68-7,61 (2H, m), 7,55-7,50 (3H, m), 7,23 (2H, d, J= 8,3Hz), 7,19 (2H, d, J= 8,3Hz), 3,91 (3H, s), 3,73-3,61 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,30 (2H, c, J= 6,9Hz), 3,02-2,92 (4H, m), 2,20-2,09 (1H, m), 2,02-1,93 (2H, m), 1,75-1,68 (2H, m), 1,51-1,42 (4H, m), 1,26 (3H, t, J= 7,1 Hz).

(continuación)

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
2 (2c)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm)= 11,72 (1H, s), 10,56 (1H, s), 8,36 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,31 (1H, t, J= 1,6Hz), 8,14 (1H, d, J= 8,2 Hz), 8,08 (1H, d, J= 8,6Hz), 7,97 (1H, d, J= 2,7Hz), 7,85 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,79 (1 H, t, J= 7,8Hz), 7,69 (1H, dd, J= 8,8 y 2,5Hz), 7,61 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,34 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,20 (2H, d, J= 8,6Hz), 3,67-3,55 (1H, m), 3,22 (2H, c, J= 6,9Hz), 3,00-2,85 (4H, m), 2,08 (1H, tt, J= 12,1 y 3,2Hz), 1,84 (2H, d a, J= 11,4Hz), 1,55-1,41 (4H, m), 1,39-1,25 (2H, m), 1,14 (3H, t, J= 7,0Hz). EM(IEN) m/z: 733 (M + H) ⁺
3 (3a)	RMN ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ (ppm)=7,95 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,61 (1H, s), 7,56 (1H, d, J= 2,4Hz), 7,46 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,33 (1H, dd, J= 8,6 y 2,4Hz), 7,22 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,14 (2H, d, J= 8,6Hz), 6,62 (1H, d, J= 8,6Hz), 5,51 (2H, s a), 3,91 (3H, s), 3,00-2,90 (4H, m).
3 (3b)	RMN ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ (ppm)=11,99 (1H, s), 8,74 (1H, d, J= 9,0Hz), 8,46 (1H, t, J= 1,6Hz), 8,19-8,11 (1H, m), 8,05-8,00 (1H, m), 7,95 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,91 (1H, s), 7,80 (1H, d, J= 2,4Hz), 7,68 (1H, dd, J= 8,8 y 2,2Hz), 7,64 (1H, t, J= 7,8Hz), 7,50 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,23 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,18 (2H, d, J= 8,6Hz), 3,91 (3H, s), 3,72-3,61 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,30 (2H, c, J= 7,0Hz), 3,01-2,93 (4H, m), 2,19-2,09 (1H, m), 2,02-1,93 (2H, m), 1,76-1,66 (2H, m), 1,51-1,40 (4H, m), 1,25 (3H, t, J= 7,0Hz).
3 (3c)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm)= 11,73 (1H, s), 10,56 (1H, s), 8,34-8,26 (2H, m), 8,14 (1H, d, J= 8,2 Hz), 8,10-8,04 (2H, m), 7,88-7,75 (4H, m), 7,60 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,34 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J= 8,6 Hz), 3,66-3,55 (1H, m), 3,22 (2H, c, J= 6,9Hz), 2,99-2,85 (4H, m), 2,14-2,02 (1H, m), 1,84 (2H, d a, J= 11,7Hz), 1,53-1,41 (4H, m), 1,39-1,25 (2H, m), 1,14 (3H, t, J= 7,0Hz). EM(IEN) m/z: 776 (M + H) ⁺ .

[Tabla 7]

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
4	RMN ¹ H (400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 8,58 (1H, d, J= 9,0Hz), 8,43 (1H, t, J= 1,6Hz), 8,19 (1H, dc, J= 7,8 y 0,9Hz), 8,10 (1H, d, J= 2,4Hz), 8,08 (1H, dc, J= 7,8 y 0,9Hz), 7,87-7,83 (2H, m), 7,78-7,72 (2H, m), 7,59 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,23-7,15 (4H, m), 3,70-3,60 (1H, m), 3,33-3,27 (2H, m), 2,99-2,89 (4H, m), 2,02-1,86 (3H, m), 1,62-1,34 (6H, m), 1,23 (3H, t, J= 7,0Hz). EM(IEN) m/z: 776 (M + H) ⁺ .
5 (5a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 7,94 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,62 (1H, s), 7,44 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,30 (1H, d, J= 8,6Hz), 7,22 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,14 (2H, d, J= 8,2 Hz), 6,89 (1H, d, J= 2,0Hz), 6,82 (1H, dd, J= 8,2 y 2,0Hz), 5,61 (2H, s a), 3,90 (3H, s), 3,01-2,89 (4H, m).
5 (5b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 12,17 (1H, s), 9,00 (1H, d, J= 2,0Hz), 8,44 (1H, t, J= 1,6Hz), 8,23 (1H, s), 8,13 (1H, dd, J= 8,2 y 1,2Hz), 8,02 (1H, dc, J= 7,8 y 0,9Hz), 7,95 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,65 (1H, t, J= 8,0Hz), 7,54 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,50 (1H, d, J= 8,6Hz), 7,24-7,20 (3H, m), 7,17 (2H, d, J= 8,6Hz), 3,90 (3H, s), 3,71-3,59 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,29 (2H, c, J= 7,3Hz), 3,02-2,91 (4H, m), 2,18-2,08 (1H, m), 2,02-1,94 (2H, m), 1,75-1,65 (2H, m), 1,53-1,38 (4H, m), 1,25 (3H, t, J= 7,0Hz).
5 (5c)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm)= 12,00 (1H, s), 10,55 (1H, s), 8,67 (1H, d, J= 2,0Hz), 8,31 (1H, t, J= 1,6Hz), 8,14 (1H, dd, J= 8,0 y 1,4Hz), 8,09 (1H, d, J= 7,8Hz), 7,93-7,76 (4H, m), 7,61 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,55 (1H, dd, J= 8,6 y 2,0Hz), 7,34 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,20 (2H, d, J= 8,6Hz), 3,61 (1H, tt, J= 10,1 y 5,3Hz), 3,23 (2H, c, J= 7,0Hz), 3,00-2,85 (4H, m), 2,09 (1H, tt, J= 11,9 y 3,3Hz), 1,85 (2H, d a, J= 11,4Hz), 1,55-1,41 (4H, m), 1,32 (2H, cd, J= 12,2 y 4,5Hz), 1,14 (3H, t, J= 7,0Hz). EM(IEN) m/z: 777 (M + H) ⁺ .
6 (6a)	RMN ¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ (ppm)=7,95 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,70 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,50-7,44 (3H, m), 7,22 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,15 (2H, d, J= 8,2 Hz), 6,75 (1H, d, J= 8,6Hz), 5,89 (2H, s a), 3,91 (3H, s), 3,02-2,89 (4H, m).

(continuación)

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
6 (6b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 12,25 (1H, s), 8,99 (1H, d, J= 9,0Hz), 8,48 (1H, t, J= 1,8Hz), 8,17 (1H, td, J=8,2 y 1,4Hz), 8,04 (1H, td, J= 7,8 y 1,4Hz), 8,00-7,89 (4H, m), 7,84 (1H, dd, J= 9,0 y 2,0Hz), 7,66 (1H, t, J=7,8Hz), 7,52 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,23 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,19 (2H, d, J= 8,2 Hz), 3,91 (3H, s), 3,72-3,60 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,30 (2H, c, J= 7,0Hz), 3,03-2,92 (4H, m), 2,20-2,08 (1H, m), 2,02-1,94 (2H, m), 1,77-1,67 (2H, m), 1,51-1,37 (4H, m), 1,25 (3H, t, J= 7,0Hz).
6 (6c)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm)= 12,03 (1H, s), 10,69 (1H, s), 8,60 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,33 (1H, t, J= 1,6Hz), 8,25 (1H, s), 8,16 (1H, d, J= 8,2 Hz), 8,10 (1 H, d, J= 8,2 Hz), 8,00 (1 H, dd, J= 8,8 y 1,8Hz), 7,85 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,81 (1H, t, J= 7,8Hz), 7,60 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,34 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J= 8,6Hz), 3,67-3,55 (1H, m), 3,23 (2H, c, J= 6,9Hz), 3,00-2,86 (4H, m), 2,14-2,02 (1H, m), 1,84 (2H, d a, J= 11,4Hz), 1,55-1,40 (4H, m), 1,39-1,26 (2H, m), 1,14 (3H, t, J= 7,0Hz). EM(IEN) m/z: 766 (M + H) ⁺ .
7	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 8,88 (1H, d, J= 9,0Hz), 8,46 (1H, t, J= 1,8Hz), 8,26 (1H, s), 8,22 (1H, dc, J= 7,8 y 0,9Hz), 8,09 (1H, dc, J= 7,9 y 1,0Hz), 7,89 (1H, dd, J= 8,8 y 1,8Hz), 7,85 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,77 (1H, t, J= 7,8Hz), 7,60 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,21 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,18 (2H, d, J= 8,6Hz), 3,72-3,59 (1H, m), 3,35-3,23 (2H, m), 2,94 (4H, s), 2,02-1,84 (3H, m), 1,63-1,33 (6H, m), 1,23 (3H, t, J= 7,0Hz). EM(IEN) m/z: 766 (M + H) ⁺ .

[Tabla 8]

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
8 (8a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7,94 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,58 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,44 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,14 (2H, d, J= 8,6 Hz), 6,83 (2H, s), 5,57 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,01-2,89 (4H, m).
8 (8b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 12,10 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,46 (1H, t, J= 1,6 Hz), 8,14 (1H, dt, J= 7,8 y 1,5 Hz), 8,04 (1H, dc, J= 8,0 y 1,0 Hz), 7,95 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,90 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,65 (1H, t, J= 7,8 Hz), 7,50 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J= 7,8 Hz), 7,18 (2H, d, J= 8,2 Hz), 3,91 (3H, s), 3,70-3,61 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,29 (2H, c, J= 6,9 Hz), 3,01-2,94 (4H, m), 2,16-2,09 (1H, m), 2,01-1,93 (2H, m), 1,75-1,66 (2H, m), 1,50-1,39 (4H, m), 1,25 (3H, t, J= 7,0 Hz).
8 (8c)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm)= 11,85 (1H, s), 10,58 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,26 (1H, t, J= 2,0 Hz), 8,17 (1H, s), 8,10 (1H, d, J= 7,8 Hz), 8,06 (1H, d, J= 8,2 Hz), 7,81 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,77 (1H, t, J= 8,0 Hz), 7,56 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,17 (2H, d, J= 8,6 Hz), 3,62-3,50 (1H, m), 3,19 (2H, c, J= 6,8 Hz), 2,95-2,82 (4H, m), 2,11-1,99 (1H, m), 1,81 (2H, d, J= 10,9 Hz), 1,49-1,36 (4H, m), 1,36-1,18 (2H, m), 1,10 (3H, t, J= 6,8 Hz).
9 (9a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ: 8,22 (1H, dd, J= 9,0, 4,7 Hz), 7,95 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,48 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,39 (1H, s), 7,35-7,28 (2H, m), 7,23 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,16 (2H, d, J= 8,2 Hz), 3,91 (3H, s), 2,99-2,94 (4H, m).
9 (9b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ: 8,12 (1H, d, J= 9,4 Hz), 7,95 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,51 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,33 (1H, s), 7,23 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,13 (2H, d, J= 8,2 Hz), 6,53-6,50 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,42 (4H, t, J= 6,5 Hz), 2,97-2,93 (4H, m), 2,10-2,07 (4H, m).
9 (9c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ: 8,46 (1H, s), 7,94 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,50 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,13 (2H, d, J= 8,2 Hz), 6,83-6,62 (3H, m), 4,49 (2H, s a), 3,91 (3H, s), 3,26 (4H, m a), 2,98-2,92 (4H, m), 2,05-1,97 (4H, m).
9 (9d)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ: 11,33 (1H, s), 8,47 (1H, d, J= 9,0 Hz), 8,43 (1H, t, J= 1,8 Hz), 8,19 (1H, s), 8,11 (1H, dd, J= 8,2, 1,2 Hz), 7,98-7,96 (3H, m), 7,60 (1H, t, J= 7,8 Hz), 7,56 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,24 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,18 (2H, d, J= 8,6 Hz), 6,70 (1H, dd, J= 9,0, 2,7 Hz), 6,65 (1H, d, J= 2,3 Hz), 3,91 (3H, s), 3,70-3,66 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,30 (2H, c, J= 7,2 Hz), 3,25 (4H, t, J= 6,1 Hz), 3,01-2,93 (4H, m), 2,15-2,10 (1H, m), 1,96 (6H, t, J= 6,6 Hz), 1,73 (2H, d a, J= 9,0 Hz), 1,46 (4H, dd, J= 21,1, 11,7 Hz), 1,26 (3H, t, J= 7,0 Hz).

(continuación)

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
9 (9e)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 11,14 (1H, s), 10,33 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,01 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,74 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 3,64-3,56 (1H, m), 3,33-3,26 (4H, m), 3,21 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,96-2,86 (4H, m), 2,11-2,06 (1H, m), 1,99 (4H, t, J = 6,5 Hz), 1,84 (2H, d, J = 12,1 Hz), 1,50-1,40 (4H, m), 1,37-1,26 (2H, m), 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz). EM(IEN) m/z: 767 (M + H) ⁺ .
10	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,39 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,04-8,02 (1H, m), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (4H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 3,67-3,63 (1H, m), 3,40-3,37 (4H, m), 3,30-3,29 (2H, m), 2,93 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,09-2,04 (4H, m), 1,99-1,86 (3H, m), 1,61-1,54 (2H, m), 1,52-1,36 (4H, m), 1,22 (3H, t, J = 6,8 Hz). EM(IEN) m/z: 767 (M + H) ⁺ .

[Tabla 9]

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
11 (a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (1H, s), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,84-6,78 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,50-3,42 (4H, m), 3,00-2,87 (4H, m), 1,74-1,64 (6H, m).
11 (11b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,94 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,91 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,94 (2H, s a), 3,90 (3H, s), 3,02-2,90 (8H, m), 1,76-1,71 (4H, m), 1,58-1,52 (2H, m).
11 (11c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 11,54 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,44 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (1H, s), 7,61 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,19-7,14 (4H, m), 3,91 (3H, s), 3,69-3,64 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,29 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,16 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,00-2,93 (4H, m), 2,18-2,08 (1H, m), 2,02-1,94 (2H, m), 1,78-1,69 (6H, m), 1,64-1,58 (2H, m), 1,50-1,40 (4H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz).
11 (11d)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 11,38 (1H, s), 10,39 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,15-8,08 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,34 (3H, d, J = 8,2 Hz), 7,18 (3H, d, J = 8,2 Hz), 3,66-3,55 (1H, m), 3,25-3,18 (6H, m), 2,98-2,85 (4H, m), 2,12-2,03 (1H, m), 1,84 (2H, d a, J = 12,1 Hz), 1,70-1,62 (4H, m), 1,60-1,52 (2H, m), 1,51-1,41 (4H, m), 1,38-1,25 (2H, m), 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz). EM(IEN) m/z: 781 (M + H) ⁺ .
12	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,40 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,15 (1H, dt, J = 7,8, 1,4 Hz), 8,04 (1H, dc, J = 7,9, 0,9 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,22-7,16 (5H, m), 3,69-3,60 (1H, m), 3,28-3,21 (6H, m), 2,93 (4H, s), 2,00-1,85 (3H, m), 1,80-1,71 (4H, m), 1,67-1,54 (4H, m), 1,53-1,36 (4H, m), 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz).
13 (13a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,11 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,64-6,60 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,47 (4H, c, J = 7,2 Hz), 3,00-2,90 (4H, m), 1,23 (6H, t, J = 7,0 Hz).
13 (13b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,32 (1H, s a), 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,23 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,01 (1H, s a), 6,85 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,63 (2H, s a), 3,91 (3H, s), 3,24 (4H, c, J = 7,0 Hz), 3,00-2,90 (4H, m), 1,10 (6H, t, J = 7,0 Hz).
13 (13c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 11,24 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,43 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,12-8,08 (1H, m), 7,99-7,92 (4H, m), 7,60 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,9 Hz), 6,82 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,91 (3H, s), 3,69-3,64 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,36 (4H, c, J = 7,0 Hz), 3,29 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,00-2,92 (4H, m), 2,16-2,10 (1H, m), 2,00-1,95 (2H, m), 1,75-1,70 (2H, m), 1,51-1,40 (4H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,17 (6H, t, J = 7,0 Hz).

(continuación)

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
13 (13d)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 10,99 (1H, s), 10,32 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 3,65-3,55 (1H, m), 3,41 (4H, c, J = 6,8 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6,9 Hz), 2,96-2,85 (4H, m), 2,12-2,04 (1H, m), 1,84 (2H, d a, J = 12,1 Hz), 1,50-1,41 (4H, m), 1,37-1,25 (2H, m), 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,13 (6H, t, J = 7,0 Hz). EM(IEN) m/z: 769 (M + H) ⁺ .

[Tabla 10]

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
14	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,38 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,15-8,10 (2H, m), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,17 (4H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 3,68-3,61 (1H, m), 3,47 (4H, c, J = 6,8 Hz), 3,29-3,26 (2H, m), 2,93 (4H, s a), 2,02-1,89 (3H, m), 1,59-1,38 (6H, m), 1,24-1,17 (9H, m). EM(IEN) m/z: 769 (M + H) ⁺ .
15 (15a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,05-8,01 (1H, m), 7,04-7,00 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,91 (2H, d, J = 7,0 Hz), 1,34-1,25 (1H, m), 0,69-0,68 (2H, m), 0,43-0,32 (2H, m).
15 (15b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,03 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 3,93 (2H, d, J = 7,0 Hz), 1,35-1,24 (1H, m), 0,74-0,67 (2H, m), 0,43-0,36 (2H, m).
15 (15c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,33 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 (2H, dt, J = 10,7, 3,7 Hz), 3,92 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,91 (3H, s), 3,01-2,90 (4H, m), 1,35-1,25 (1H, m), 0,70 (2H, c, J = 6,3 Hz), 0,38 (2H, c, J = 5,2 Hz).
15 (15d)	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ: 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (1H, s), 7,47 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,97 (2H, s a), 3,91 (3H, s), 3,77 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,00-2,89 (4H, m), 1,29-1,21 (1H, m), 0,66-0,63 (2H, m), 0,34 (2H, c, J = 5,2 Hz).
15 (15e)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 11,73 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,46 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,14 (1H, dt, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,00-7,96 (4H, m), 7,62 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,26-7,16 (5H, m), 7,09 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 3,91 (3H, s), 3,83 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,73-3,65 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,30 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,01-2,92 (4H, m), 2,17-2,09 (1H, m), 2,01-1,95 (2H, m), 1,75-1,69 (2H, m), 1,53-1,38 (4H, m), 1,26 (4H, t, J = 7,0 Hz), 0,69-0,65 (2H, m), 0,36 (2H, c, J = 5,1 Hz).
15 (15f)	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,42 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,04 (1H, dt, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,84 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,19-7,14 (5H, m), 3,92 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,69-3,62 (1H, m), 3,33-3,27 (2H, m), 2,92 (4H, s a), 1,98-1,87 (3H, m), 1,62-1,35 (6H, m), 1,32-1,27 (1H, m), 1,24 (3H, t, J = 6,3 Hz), 0,66-0,61 (2H, m), 0,40-0,36 (2H, m). EM(IEN) m/z: 768 (M + H) ⁺ .
16 (16a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)= 8,54 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,47-7,37 (5H, m), 5,40 (2H, s), 4,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,64 (3H, s), 3,17-3,12 (1H, m), 2,21-2,14 (1H, m), 1,98-1,88 (4H, m), 1,48-1,37 (2H, m), 1,23-1,12 (2H, m). EM(IEN) m/z: 432 (M + H) ⁺ .
16 (16b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)= 8,47 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,25 (1H, dt, J = 7,8 y 1,4 Hz), 8,07 (1H, dt, J = 9,4 y 1,4 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46-7,34 (5H, m), 5,40 (2H, s), 3,85-3,77 (1H, m), 3,66 (3H, s), 2,75 (3H, s), 2,17-2,09 (1H, m), 2,01-1,97 (2H, m), 1,60-1,34 (6H, m). EM(IEN) m/z: 446 (M + H) ⁺ .
16 (16c)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)= 13,56 (1H, s a), 8,24 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,20 (1H, dt, J = 7,8 y 1,4 Hz), 8,07 (1H, dt, J = 7,8 y 1,4 Hz), 7,75 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,74-3,65 (1H, m), 3,56 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,22-2,15 (1H, m), 1,89-1,84 (2H, m), 1,51-1,29 (6H, m).

[Tabla 11]

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
16 (16d)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 11,52 (1H, s a), 8,55-8,52 (1H, m), 8,38 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,10 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,95-7,90 (3H, m), 7,59 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,54-7,47 (3H, m), 7,21-7,09 (5H, m), 3,87 (3H, s), 3,81-3,74 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,11-3,06 (4H, m), 2,98-2,89 (4H, m), 2,78 (3H, s), 2,11-2,03 (1H, m), 1,97-1,90 (2H, m), 1,66-1,27 (12H, m). EM(IEN) m/z: 795 (M + H) ⁺ .
16 (16e)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm) = 11,34 (1H, s a), 10,36 (1H, s a), 8,20 (1H, s), 8,08 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,77-7,72 (3H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,30 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,16-7,10 (3H, m), 3,68-3,60 (1H, m), 3,20-3,16 (4H, m), 2,93-2,83 (4H, m), 2,66 (3H, s), 2,07-1,99 (1H, m), 1,82-1,75 (2H, m), 1,65-1,58 (4H, m), 1,55-1,49 (2H, m), 1,40-1,20 (6H, m). EM(IEN) m/z: 767 (M + H) ⁺ .
17 (17a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 8,50 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,25 (1H, dt, J = 7,8 y 1,4 Hz), 8,02 (1H, dt, J = 8,2 y 1,4 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,47-7,34 (5H, m), 5,40 (2H, s), 3,65-3,62 (4H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,33-3,29 (5H, m), 2,19-2,11 (1H, m), 2,02-1,89 (2H, m), 1,68-1,62 (2H, m), 1,52-1,39 (4H, m). EM(IEN) m/z: 490 (M + H) ⁺ .
17 (17b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) = 8,53 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,26 (1H, dt, J = 7,8 y 1,4 Hz), 8,05 (1H, dt, J = 8,2 y 1,4 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,66-3,58 (5H, m), 3,54 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,33-3,22 (4H, m), 2,13-2,09 (1H, m), 2,00-1,86 (2H, m), 1,66-1,58 (2H, m), 1,52-1,38 (4H, m). EM(IEN) m/z: 400 (M + H) ⁺ .
17 (17c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 11,50 (1H, s a), 8,55 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,42 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,10 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,01-7,87 (3H, m), 7,59 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,51-7,45 (3H, m), 7,26-7,11 (5H, m), 3,87 (3H, s), 3,61-3,58 (4H, m), 3,53 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,34-3,26 (5H, m), 3,14-3,10 (4H, m), 2,96-2,88 (4H, m), 2,14-2,05 (1H, m), 1,98-1,89 (2H, m), 1,73-1,36 (12H, m). EM(IEN) m/z: 840 (M + H) ⁺ .
17 (17d)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm) = 11,22 (1H, s a), 10,34 (1H, s a), 8,17 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,03-7,99 (2H, m), 7,71 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 9,2 y 2,7 Hz), 7,07-7,01 (4H, m), 3,61-3,50 (1H, m), 3,38 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,21-3,16 (7H, m), 2,88-2,84 (4H, m), 2,16-2,09 (1H, m), 1,81-1,76 (2H, m), 1,64-1,48 (6H, m), 1,33-1,14 (6H, m), 1,00 (2H, d, J = 6,3 Hz). EM(IEN) m/z: 811 (M + H) ⁺ .
18 (18a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) = 8,54 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,23 (1H, dt, J = 7,8 y 1,4 Hz), 8,04 (1H, dt, J = 8,6 y 1,6 Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46-7,36 (5H, m), 5,39 (2H, s), 3,66 (3H, s), 3,63-3,56 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,20-2,15 (1H, m), 2,05-1,99 (2H, m), 1,77-1,74 (2H, m), 1,54-1,43 (4H, m), 0,99-0,93 (1H, m), 0,54-0,44 (2H, m), 0,30-0,26 (2H, m). EM(IEN) m/z: 486 (M + H) ⁺ .
18 (18b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 11,46 (1H, s a), 8,51 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,43 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,00-7,90 (3H, m), 7,57 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,20 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,14-7,07 (5H, m), 3,87 (3H, s), 3,62-3,54 (4H, m), 3,17-3,06 (6H, m), 2,98-2,89 (4H, m), 1,98-1,93 (3H, m), 1,77-1,38 (12H, m), 1,03-0,97 (1H, m), 0,53-0,46 (2H, m), 0,27-0,22 (2H, m). EM(IEN) m/z: 835 (M + H) ⁺ .
18 (18c)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm) = 11,33 (1H, s a), 10,41 (1H, s a), 8,21 (1H, s), 8,07-7,99 (3H, m), 7,74-7,71 (3H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,15-7,07 (5H, m), 3,56-3,46 (1H, m), 3,19-3,15 (4H, m), 3,01 (2H, d, J = 7,8 Hz), 2,89-2,80 (4H, m), 2,11-2,03 (1H, m), 1,80 (2H, d, J = 9,2 Hz), 1,64-1,14 (12H, m), 0,99-0,90 (1H, m), 0,43-0,38 (2H, m), 0,21-0,17 (2H, m). EM(IEN) m/z: 807 (M + H) ⁺ .

[Tabla 12]

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
19 (19a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) = 8,11 (1H, dd, J= 9,0 y 4,7Hz), 8,07 (1H, s a), 7,93 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,47 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,32-7,11 (6H, m), 3,88 (3H, s), 2,69 (2H, t, J= 7,6Hz), 2,63 (2H, t, J= 7,6Hz), 2,00-1,90 (2H, m).
19 (19b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 8,01 (1H, d, J= 9,4 Hz), 7,95 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,66 (1H, s a), 7,51 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,14 (2H, d, J= 8,2 Hz), 6,80 (1H, d, J= 2,7Hz), 6,75 (1H, dd, J= 9,4 y 2,7 Hz), 3,89 (3H, s), 3,48-3,38 (4H, m), 2,69 (2H, t, J= 7,8Hz), 2,62 (2H, t, J= 7,6Hz), 2,00-1,90 (2H, m), 1,73-1,60 (6H, m).
19 (19c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 8,00-7,90 (3H, m), 7,49 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,28-7,14 (5H, m), 7,03 (1H, dd, J= 8,6 y 2,7 Hz), 6,70 (1H, d, J= 9,0Hz), 5,32-4,72 (2H, s a), 3,91 (3H, s), 3,09-2,99 (4H, m), 2,70 (2H, t, J= 7,6Hz), 2,64 (2H, t, J= 7,6Hz), 2,02-1,91 (2H, m), 1,83-1,71 (4H, m), 1,62-1,51 (2H, m).
19 (19d)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 11,5 (1H, s), 8,57 (1H, s a), 8,47-8,40 (2H, m), 8,14-8,08 (1H, m), 8,02-7,94 (3H, m), 7,66-7,57 (3H, m), 7,26 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,21 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,09 (1H, d, J= 2,4Hz), 7,00 (1H, dd, J= 9,0 y 2,7 Hz), 3,90 (3H, s), 3,73-3,64 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,30 (2H, c, J= 7,0Hz), 3,04-2,96 (4H, m), 2,72 (2H, t, J= 7,6Hz), 2,66 (2H, t, J= 7,6Hz), 2,18-2,07 (1H, m), 2,04-1,91 (4H, m), 1,82-1,66 (2H, m), 1,62-1,36 (10H, m), 1,26 (3H, t, J= 7,0Hz).
19 (19e)	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ (ppm) = 8,38 (1H, s), 8,32 (1H, d, J= 9,0Hz), 8,16 (1H, d, J= 7,8Hz), 8,04 (1H, d, J= 7,8Hz), 7,88 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,71 (1H, t, J= 7,8Hz), 7,58 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,42 (1H, d, J= 2,7Hz), 7,25-7,16 (5H, m), 3,70-3,57 (1H, m), 3,30-3,21 (6H, m), 2,68 (2H, t, J= 7,4Hz), 2,64 (2H, t, J= 7,4Hz), 2,05-1,85 (5H, m), 1,80-1,70 (4H, m), 1,68-1,30 (8H, m), 1,20 (3H, t, J= 7,0Hz). EM(IEN) m/z: 795 (M + H) ⁺ .
20 (20a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 8,39 (1H, s a), 8,05 (1H, dd, J= 9,0 y 4,7Hz), 7,88 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,43 (1H, s), 7,34 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,25-7,12 (5H, m), 6,94 (1H, d, J= 7,8Hz), 3,85 (3H, s), 2,98-2,82 (4H, m).
20 (20b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) = 8,09 (1H, d, J= 9,4Hz), 7,95 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,38 (1H, d, J= 8,2 Hz), 7,30-7,20 (3H, m), 6,94 (1H, d, J= 7,4Hz), 6,85-6,77 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,51-3,40 (4H, m), 3,06-2,90 (4H, m), 1,83-1,56 (6H, m).
20 (20c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 7,98 (1H, s a), 7,96 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,51 (1H, s), 7,37 (1H, d, J= 8,2 Hz), 7,29-7,22 (3H, m), 7,13 (1H, d, J= 2,7Hz), 7,02 (1H, dd, J= 8,6 y 2,7 Hz), 6,93 (1H, d, J= 7,8Hz), 6,71 (1H, J= 8,6Hz), 5,10-4,80 (2H, s a), 3,90 (3H, s), 3,08-2,91 (8H, m), 1,78-1,70 (4H, m), 1,60-1,51 (2H, m).
20 (20d)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 11,5 (1H, s), 8,51 (1H, d, J= 9,0Hz), 8,46 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,12 (1H, d, J= 8,2 Hz), 7,99 (1H, d, J= 8,2 Hz), 7,95 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,62 (1H, t, J= 7,8Hz), 7,54-7,47 (2H, m), 7,34-7,24 (3H, m), 7,13 (1H, d, J= 2,7Hz), 7,08 (1H, dd, J= 9,0 y 2,7 Hz), 6,99 (1H, d, J= 7,4Hz), 3,89 (3H, s), 3,73-3,61 (4H, m), 3,28 (2H, c, J= 7,0Hz), 3,14-3,07 (4H, m), 3,06-2,95 (4H, m), 2,18-2,07 (1H, m), 2,02-1,92 (2H, m), 1,78-1,36 (12H, m), 1,26 (3H, t, J= 7,0Hz).
20 (20e)	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm) = 11,8 (1H, s a), 10,9 (1H, s a), 8,30 (1H, s), 8,17 (1H, d, J= 7,8Hz), 7,97 (1H, d, J= 7,4Hz), 7,91 (1H, d, J= 7,8Hz), 7,76 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,72-7,62 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,23-7,05 (4H, m), 6,93 (1H, d, J= 7,8Hz), 3,59-3,47 (1H, m), 3,25-3,16 (4H, m), 3,10 (2H, c, J= 7,0Hz), 2,87-2,75 (4H, m), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,69-1,50 (6H, m), 1,42-1,14 (6H, m), 1,03 (3H, t, J= 7,0Hz). EM(IEN) m/z: 781 (M + H) ⁺ .

[Tabla 13]

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
21 (21a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 8,59 (1H, s a), 8,32 (1H, d, J= 2,0Hz), 8,23 (1H, dd, J= 9,0 y 4,7Hz), 8,18-8,10 (1H, m), 8,04 (1H, dd, J= 8,6 y 2,3Hz), 7,39-7,29 (2H, m).
21 (21b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 9,47 (1H, s a), 8,20 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,05 (1H, d, J= 8,6Hz), 7,98 (1H, dd, J= 9,0 y 2,4Hz), 7,89 (1H, d, J= 2,4Hz), 6,85 (1H, dd, J= 9,4 y 2,7 Hz), 6,80 (1H, d, J= 2,7Hz), 3,49-3,40 (4H, m), 1,73-1,62 (6H, m).
21 (21c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 8,88 (1H, s a), 8,38 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,17 (1H, dd, J= 2,4 y 0,8Hz), 8,09 (1H, d, J= 9,8Hz), 8,05 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,89 (1H, dd, J= 8,6 y 2,4Hz), 7,60 (2H, d, J= 8,6Hz), 6,84-6,80 (2H, m), 3,95 (3H, s), 3,50-3,40 (4H, m), 1,77-1,60 (6H, m).
21 (21d)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 8,57 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J= 8,2 Hz), 8,04 (1H, d, J= 2,4Hz), 7,96 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,50 (1H, dd, J= 8,6 y 2,4Hz), 7,21 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,11 (1H, d, J= 2,7Hz), 7,04 (1H, dd, J= 9,0 y 2,7 Hz), 6,70 (1H, d, J= 8,6Hz), 5,20-5,05 (2H, s a), 3,91 (3H, s), 3,02-2,90 (8H, m), 1,77-1,68 (4H, m), 1,58-1,50 (2H, m).
21 (21e)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 11,7 (1H, s a), 9,02 (1H, s a), 8,64 (1H, d, J= 9,4Hz), 8,48 (1H, t, J= 1,6Hz), 8,27 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,17 (1H, dt, J= 8,2 y 1,6Hz), 8,04-7,93 (4H, m), 7,64 (1H, t, J= 7,8Hz), 7,55 (1H, d, J= 8,6 y 2,6Hz), 7,24-7,13 (4H, m), 3,90 (3H, s), 3,77-3,64 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,31 (2H, c, J= 7,0Hz), 3,19-3,10 (4H, m), 3,03-2,87 (4H, m), 2,22-1,93 (3H, m), 1,81-1,31 (12H, m), 1,26 (3H, t, J= 7,0Hz).
21 (21f)	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ (ppm)= 8,42 (1H, t, J= 2,0Hz), 8,27 (1H, d, J= 9,0Hz), 8,17 (1H, dt, J= 6,7 y 1,2Hz), 8,13 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,10 (1H, d, J= 2,4Hz), 8,06 (1H, ddd, J= 7,8, 2,0 y 1,2Hz), 7,85 (2H, dt, J= 8,2 y 2,0Hz), 7,77-7,69 (2H, m), 7,45 (1H, d, J= 2,7Hz), 7,23 (1H, dd, J= 9,0 y 2,7 Hz), 7,17 (2H, dt, J= 8,2 y 2,0Hz), 3,74-3,63 (1H, m), 3,35-3,28 (2H, m), 3,28-3,23 (4H, m), 2,98-2,94 (4H, m), 2,04-1,87 (3H, m), 1,81-1,71 (4H, m), 1,68-1,35 (8H, m), 1,24 (3H, t, J= 7,0Hz). EM(IEN) m/z: 782 (M + H) ⁺ .
22 (22a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 8,38 (1H, s), 8,27-8,09 (3H, m), 7,51 (1H, d, J= 8,6Hz), 7,40-7,28 (2H, m).
22 (22b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 8,36 (1H, s), 8,17 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,07 (1H, d, J= 9,0Hz), 7,62 (1H, s a), 7,48 (1H, d, J= 8,2 Hz), 6,85-6,74 (2H, m), 3,56-3,41 (4H, m), 1,78-1,63 (6H, m).
22 (22c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 8,58 (1H, s), 8,54 (1H, d, J= 2,3Hz), 8,34 (1H, dd, J= 8,6 y 2,3Hz), 8,00 (2H, d, J= 6,7Hz), 7,97 (1H, d, J= 9,4Hz), 7,59 (2H, d, J= 6,7Hz), 7,51 (1H, d, J= 8,6Hz), 6,77 (1H, d, J= 2,7Hz), 6,74 (1H, dd, J= 9,4 y 2,7 Hz), 3,92 (3H, s), 3,45-3,40 (4H, m), 1,70-1,62 (6H, m).
22 (22d)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 8,77 (1H, s), 8,70 (1H, d, J= 2,3Hz), 8,07 (1H, dd, J= 8,4 y 2,4Hz), 7,93 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,55 (1H, s), 7,24 (2H, d, J= 7,8Hz), 7,10 (1 H, dd, J= 8,8 y 2,5Hz), 7,04 (1H, d, J= 8,2 Hz), 6,68 (1H, d, J= 8,6Hz), 3,90 (3H, s), 3,16-3,10 (4H, m), 3,11-3,07 (4H, m), 1,90-1,82 (4H, m), 1,62-1,55 (2H, m).
22 (22e)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 11,39 (1H, s), 8,69 (1H, d, J= 2,3 Hz), 8,47 (1H, d, J= 9,4 Hz), 8,41 (1H, t, J= 1,6 Hz), 8,22 (1H, s), 8,09-8,03 (2H, m), 7,97 (1H, d, J= 7,8 Hz), 7,91 (2H, dt, J= 8,2, 1,8 Hz), 7,59 (1H, t, J= 7,8 Hz), 7,23 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,12-7,01 (3H, m), 3,86 (3H, s), 3,67-3,61 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,25 (2H, c, J= 7Hz), 3,11-3,09 (4H, m), 3,08-3,01 (4H, m), 2,15-2,16 (1H, m), 1,98-1,90 (2H, m), 1,72-1,66 (2H, m), 1,66-1,58 (4H, m), 1,52-1,35 (6H, m), 1,22 (3H, t, J= 7Hz).

[Tabla 14]

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
22 (22f)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm)= 8,55-8,48 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,26-8,20 (2H, m), 7,91-7,84 (2H, m), 7,73 (2H, d, J= 7,8Hz), 7,69-7,58 (2H, m), 7,07 (2H, d, J= 7,8Hz), 7,04-6,98 (2H, m), 3,53 (1H, m), 3,15 (2H, c, J= 6,7Hz), 3,11-3,04 (4H, m), 2,95-2,90 (4H, m), 2,02 (1H, m), 1,79-1,76 (2H, m), 1,69-1,62 (4H, m), 1,56-1,51 (2H, m), 1,39-1,34 (4H, m), 1,21-1,15 (2H, m), 1,12 (3H, t, J= 7,0Hz). EM(IEN) m/z: 782 (M + H) ⁺ .
23 (23a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 7,38-7,30 (5H, m), 5,11 (2H, s), 2,67 (2H, c, J= 7,2Hz), 2,45 (1H, tt, J = 11,0 y 3,7 Hz), 2,31 (1H, tt, J = 12,1 y 3,5Hz), 2,06-1,96 (4H, m), 1,55-1,44 (4H, m), 1,10 (4H, t, J= 7,2Hz).
23 (23b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 9,34 (1H, s), 9,18 (1H, s), 8,67 (1H, s), 7,38-7,31 (5H, m), 5,10 (2H, s), 4,00 (3H, s), 3,72-3,64 (1H, m), 3,27 (2H, c, J= 7,0 Hz), 2,23 (1H, m), 2,08-2,05 (2H, m), 1,73-1,71 (2H, m), 1,56-1,47 (4H, m), 1,26 (3H, t, J= 7,0 Hz).
23 (23c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 9,35 (1H, d, J= 2,0 Hz), 9,18 (1H, d, J= 2,3Hz), 8,67 (1H, t, J= 2,2 Hz), 4,01 (3H, s), 3,69-3,65 (1H, m), 3,27 (2H, c, J= 7,0 Hz), 2,07-2,03 (1H, m), 2,02-1,96 (2H, m), 1,74-1,67 (2H, m), 1,54-1,43 (4H, m), 1,42 (9H, s), 1,26 (3H, t, J= 7,0Hz).
23 (23d)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 11,77 (1H, s), 9,32 (1H, d, J= 2,0Hz), 9,16 (1H, d, J= 2,0Hz), 8,64 (1H, t, J= 2,0 Hz), 8,56 (1H, s), 8,41 (1H, d, J= 9,0Hz), 7,95 (2H, d, J= 7,8Hz), 7,62 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,19 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,09 (1H, d, J= 2,7 Hz), 6,98 (1H, dd, J= 9,4 y 2,7 Hz), 3,90 (3H, s), 3,72-3,67 (1H, m), 3,30 (2H, c, J= 7,0 Hz), 3,05-3,01 (4H, m), 3,00-2,93 (4H, m), 2,07-2,03 (1H, m), 2,01-1,94 (2H, m), 1,78-1,71 (2H, m), 1,62-1,55 (4H, m), 1,54-1,43 (4H, m), 1,40 (9H, s), 1,26 (3H, t, J= 7,0Hz).
23 (23e)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm)= 9,26 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,52 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,68 (2H, d, J= 7,8Hz), 7,52-7,34 (3H, m), 7,13-7,00 (6H, m), 3,67-3,58 (1H, m), 3,38 (2H, c, J= 7,0Hz), 3,20-3,11 (4H, m), 2,90-2,82 (4H, m), 2,06-1,94 (1H, m), 1,84-1,76 (2H, m), 1,69-1,61 (4H, m), 1,58-1,51 (2H, m), 1,43-1,21 (6H, m), 1,10 (4H, t, J= 7,0 Hz). EM(IEN) m/z: 782 (M + H) ⁺ .
24 (24a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 8,19 (1H, d, J= 9,0Hz), 7,95 (2H, d, J= 8,4Hz), 7,51 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,34 (1H, s a), 7,22 (2H, d, J= 8,4Hz), 7,15 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,06-7,02 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,91 (3H, s), 2,99-2,92 (4H, m).
24 (24c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 11,67 (1H, s), 8,65 (1H, d, J= 9,0Hz), 8,46 (1H, s a), 8,13 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,04-8,00 (2H, m), 7,95 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,63 (1H, t, J= 7,8Hz), 7,53 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,23 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,18 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,15 (1H, d, J= 2,7Hz), 7,09 (1H, dd, J= 2,7 y 9,0Hz), 3,91 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,70-3,59 (1H, m), 3,30 (2H, c, J= 7,0Hz), 3,00-2,93 (4H, m), 2,18-2,10 (1H, m), 1,99-1,96 (2H, m), 1,74-1,71 (2H, m), 1,52-1,43 (4H, m), 1,26 (3H, t, J= 7,0Hz).
24 (24d)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm)= 8,26 (1H, s a), 8,12-8,09 (3H, m), 7,96-7,88 (1H, m), 7,65 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,50-7,39 (3H, m), 7,05-6,69 (5H, m), 3,78 (3H, s), 3,57-3,49 (1H, m), 3,58-3,07 (2H, m), 2,81 (4H, s a), 1,76-1,70 (3H, m), 1,33-1,14 (6H, m), 1,07 (3H, t, J= 6,8Hz). EM(IEN) m/z: 728 (M + H) ⁺ .
25 (25a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 7,94 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,85 (1H, s a), 7,47 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,11-7,15 (3H, m), 6,95 (1H, dd, J= 3,0 y 8,8Hz), 6,72 (1H, d, J= 8,8Hz), 5,11 (2H, s a), 4,30 (2H, c, J= 8,2 Hz), 3,90 (3H, s), 2,99-2,91 (4H, m).

[Tabla 15]

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
25 (25b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 11,79 (1H, s), 8,75 (2H, d, J= 9,0Hz), 8,46-8,45 (1H, m), 8,15-8,12 (1H, m), 8,02-7,94 (3H, m), 7,65-7,49 (3H, m), 7,31-7,25 (1H, m), 7,22 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,18 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,15-7,12 (1H, m), 4,41 (2H, c, J= 7,8Hz), 3,91 (3H, s), 3,68-3,63 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,29 (2H, c, J= 7,0Hz), 3,00-2,93 (1H, m), 2,19-2,08 (1H, m), 1,99-1,96 (2H, m), 1,73-1,70 (2H, m), 1,49-1,42 (4H, m), 1,26 (3H, t, J= 7,0Hz).
25 (25c)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm)= 8,32 (1H, s a), 8,22-8,14 (3H, m), 7,69-7,62 (4H, m), 7,63 (1H, s), 7,56-7,42 (2H, m), 7,07-7,01 (5H, m), 4,84-4,75 (2H, m), 3,60-3,52 (1H, m), 3,16-3,09 (2H, m), 2,85-2,83 (4H, m), 1,99-1,76 (3H, m), 1,42-1,19 (6H, m), 1,12-1,09 (3H, m). EM(IEN) m/z: 796 (M + H) ⁺ .
26 (26a)	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 8,54 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,26 (1H, dt, J = 7,7, 1,3 Hz), 8,06 (1H, dt, J = 8,2, 1,5 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,47-7,35 (5H, m), 5,40 (2H, s), 4,57 (1H, d, J = 7,4 Hz), 3,66 (3H, s), 3,41-3,33 (1H, m), 2,44-2,38 (1H, m), 1,87-1,78 (2H, m), 1,65-1,45 (6H, m).
26 (26b)	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 8,49 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,23 (1H, dt, J = 7,8, 1,4 Hz), 8,01 (1H, dt, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46-7,34 (5H, m), 5,39 (2H, s), 3,73-3,63 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,21 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,58 (1H, s a), 2,14 (2H, d a, J = 11,7 Hz), 1,63-1,37 (6H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz).
26 (26c)	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,42 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,24 (1H, dt, J = 7,7, 1,3 Hz), 8,05 (1H, dc, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,68-3,64 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,23 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,63-2,59 (1H, m), 2,17-2,10 (2H, m), 1,67-1,51 (4H, m), 1,46-1,41 (2H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz).
26 (26d)	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 11,55 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,45 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,05 (1H, s a), 7,99 (1H, dc, J = 7,8, 0,9 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,16-7,10 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,77-3,68 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,25 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,13 (4H, t, J = 5,3 Hz), 2,99-2,94 (4H, m), 2,52 (1H, s a), 2,11 (2H, d a, J = 10,9 Hz), 1,71-1,69 (4H, m), 1,58-1,47 (8H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz).
26 (26e)	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 500MHz) δ: 8,43 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,23-7,15 (5H, m), 3,74-3,67 (1H, m), 3,27-3,23 (6H, m), 2,97-2,90 (4H, m), 2,27 (1H, s a), 2,12 (2H, d a, J = 14,2 Hz), 1,79-1,60 (8H, m), 1,42-1,27 (4H, m), 1,24 (3H, t, J = 6,8 Hz). EM(IEN) m/z: 781 (M + H) ⁺ .
27 (27a)	(isómero cis + isómero trans) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 8,50-8,49 (1H, m), 8,25-8,21 (1H, m), 8,03-8,00 (1H, m), 7,59-7,55 (1H, m), 7,43-7,32 (5H, m), 5,36 (1,6H, s), 5,26 (0,4H, s), 4,10-4,05 (2H, m), 3,88-3,76 (1H, m), 2,54-1,42 (10H, m), 1,23-1,19 (3H, m), 0,93-0,88 (2H, m), 0,72-0,65 (2H, m). EM(IEN) m/z: 486 (M + H) ⁺ .
27 (27b)	(isómero cis + isómero trans) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 11,52-11,51 (1H, m), 8,58-8,54 (1H, m), 8,45-8,43 (1H, m), 8,14-8,12 (2H, m), 7,99-7,83 (4H, m), 7,62-7,58 (1H, m), 7,45-7,43 (2H, m), 7,20-7,12 (5H, m), 4,11-4,02 (2H, m), 3,88-3,87 (3H, m), 3,14-3,11 (4H, m), 2,96-2,89 (4H, m), 2,48-1,43 (16H, m), 1,24-1,22 (1H, m), 1,21-1,16 (3H, m), 0,95-0,91 (2H, m), 0,73-0,69 (2H, m). EM(IEN) m/z: 835 (M + H) ⁺ .

[Tabla 16]

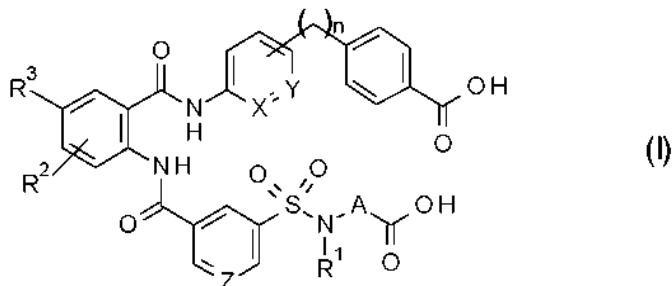
N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
27 (27c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm)= 11,30 (1H, s a), 10,42 (1H, s a), 8,21-7,98 (4H, m), 7,79-7,63 (3H, m), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 6,6 y 2,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 6,6 y 2,5 Hz), 7,08-7,01 (4H, m), 3,65-3,60 (1H, m), 3,20-3,13 (4H, m), 2,93-2,87 (4H, m), 2,20-2,13 (1H, m), 1,99-1,76 (4H, m), 1,65-1,48 (6H, m), 1,43-1,15 (5H, m), 0,81-0,74 (2H, m), 0,67-0,60 (2H, m). EM(IEN) m/z: 793 (M + H) ⁺ .

[Tabla 17]

N.º Ej.	Datos fisicoquímicos
28	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,40 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,15 (1H, dt, J = 7,8, 1,4 Hz), 8,05 (1H, dt, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,73 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,22-7,16 (5H, m), 3,69-3,60 (1H, m), 3,26-3,23 (6H, m), 2,93 (4H, s), 2,01-1,86 (3H, m), 1,79-1,73 (4H, m), 1,65-1,56 (4H, m), 1,52-1,36 (4H, m), 1,22 (3H, t, J = 6,5 Hz).
29	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,38 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,14-8,11 (2H, m), 8,04 (1H, dt, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,17 (4H, d, J = 7,8 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 3,68-3,62 (1H, m), 3,47 (4H, c, J = 6,9 Hz), 3,28-3,26 (2H, m), 2,92 (4H, s a), 2,01-1,89 (3H, m), 1,59-1,36 (6H, m), 1,24-1,18 (9H, m).
30	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,41 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,38 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,05 (1H, dt, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,73 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,20-7,14 (5H, m), 3,93 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,68-3,63 (1H, m), 3,33-3,28 (2H, m), 2,93 (4H, s a), 1,97-1,87 (3H, m), 1,61-1,36 (6H, m), 1,31-1,27 (1H, m), 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,66-0,61 (2H, m), 0,40-0,36 (2H, m).
31	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,42 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,84 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,23-7,16 (5H, m), 3,75-3,66 (1H, m), 3,28-3,22 (6H, m), 2,97-2,88 (4H, m), 2,27 (1H, s a), 2,12 (2H, d a, J = 13,3 Hz), 1,79-1,60 (8H, m), 1,43-1,29 (4H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz).
32	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,39-8,38 (1H, m), 8,35 (1H, dd, J = 13,5, 9,2 Hz), 8,20 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,08-8,06 (1H, m), 7,85 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,55-7,53 (2H, m), 7,42 (1H, t, J = 3,5 Hz), 7,21-7,18 (5H, m), 3,85-3,76 (1H, m), 3,24 (4H, t, J = 5,1 Hz), 2,28-1,52 (16H, m), 1,44-1,29 (4H, m), 0,94-0,90 (2H, m), 0,78-0,71 (2H, m).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo:



5 en la que cada sustituyente es como se define a continuación:

R¹: un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 alquilo C1-6, un grupo cicloalquilo C3-6 o un grupo cicloalquil C3-6 alquilo C1-6,

R²: un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno,

10 R³: un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo halógeno alquilo C1-6, un grupo halógeno alcoxi C1-6, un grupo amino cíclico C2-5 saturado, un grupo dialquilamino C1-6, un grupo cicloalquil C3-6 alcoxi C1-6 o un grupo alcoxi C1-6,

A: un anillo cicloalquilo C3-6,

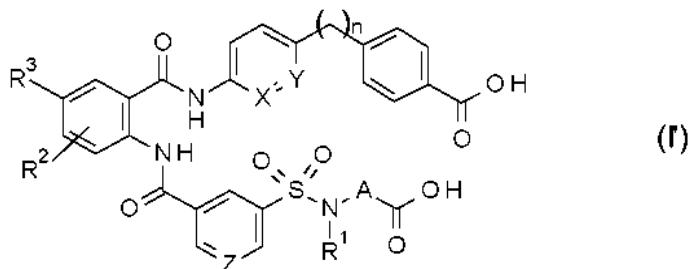
X: CH o N,

Y: CH o N,

15 Z: CH o N, y

n: un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, y 4.

2. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) es un compuesto representado por la fórmula general (I'):



20 3. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxietilo, un grupo ciclopropilo o un grupo ciclopropilmetilo.

25 4. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera seleccionada de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

5. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera seleccionada de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo pirrolidin-1-ilo, un grupo piperidin-1-ilo, un grupo dietilamino, un grupo ciclopropilmetoxi o un grupo metoxi.

6. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera seleccionada de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A representa un anillo ciclohexano.

35 7. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera seleccionada de las reivindicaciones 1 a 6, en el que X, Y y Z representa cada uno CH.

8. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal

farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera seleccionada de las reivindicaciones 1 a 7, en el que n es 2.

9. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que cada sustituyente es uno cualquiera seleccionado entre los siguientes grupos sustituyentes:

R¹: un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxietilo, un grupo ciclopropilo y un grupo ciclopropilmetilo,

R²: un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro y un átomo de bromo,

R³: un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo pirrolidin-1-ilo, un grupo piperidin-1-ilo, un grupo dietilamino, un grupo ciclopropilmetoxi y un grupo metoxi,

A: un anillo ciclohexano,

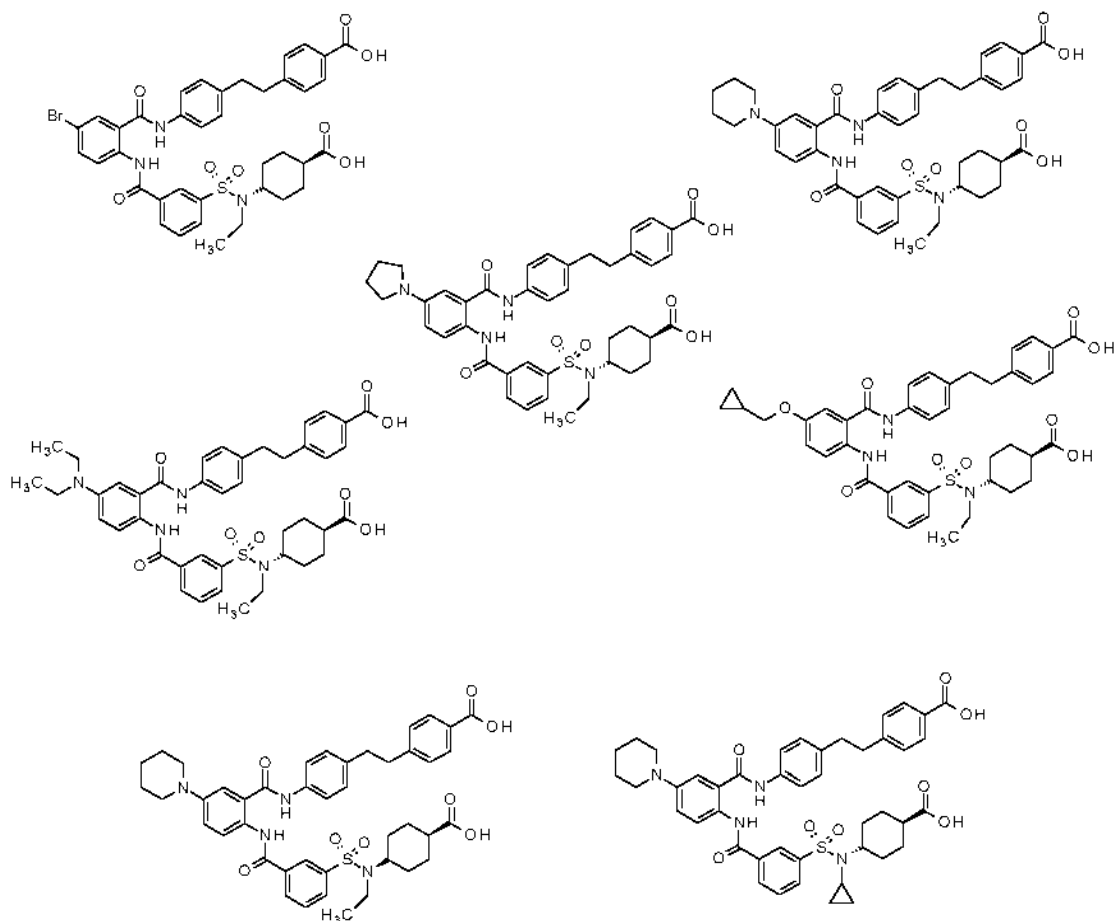
X: CH y N,

Y: CH y N,

Z: CH y N, y

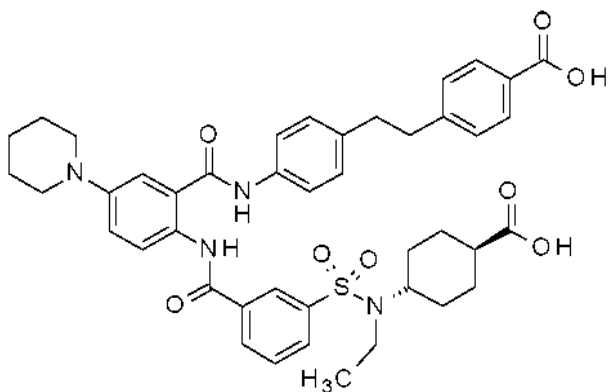
n: 2 y 3.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el siguiente grupo de compuestos:



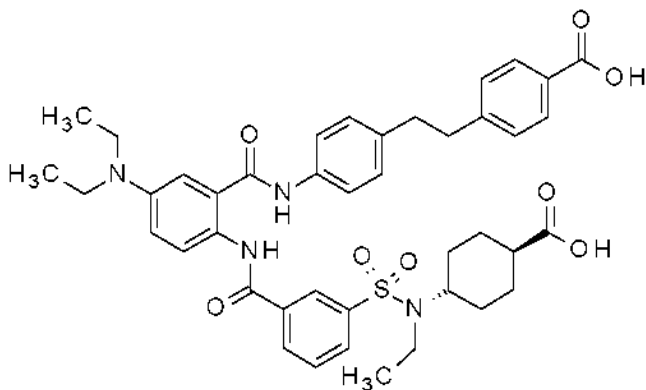
o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por la fórmula siguiente:



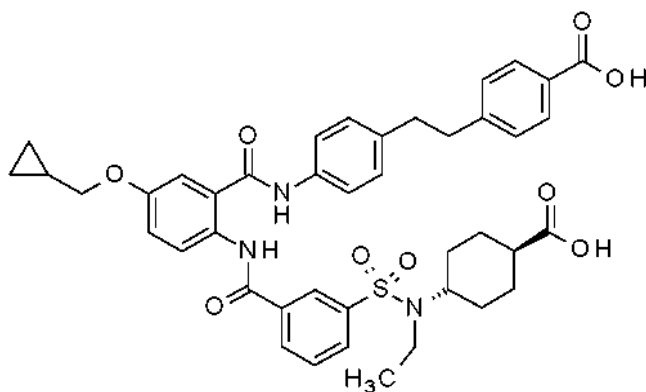
o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por la fórmula siguiente:



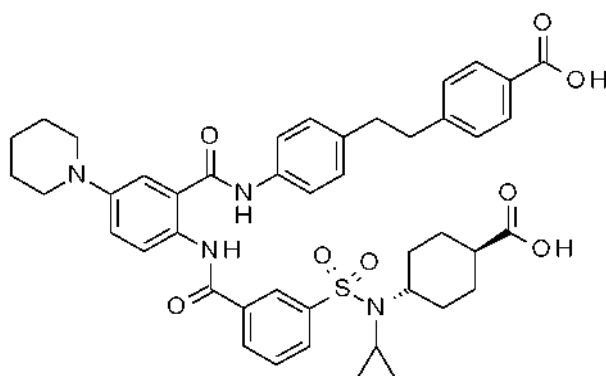
5 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por la fórmula siguiente:



10 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por la fórmula siguiente:



o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo.

5 15. La sal farmacológicamente aceptable de acuerdo con una cualquiera seleccionada de las reivindicaciones 10 a 14, que es una sal dipotásica.

16. La sal farmacológicamente aceptable de acuerdo con una cualquiera seleccionada de las reivindicaciones 10 a 14, que es una sal disódica.

17. La sal farmacológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, que es un hidrato de la misma.

10 18. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera seleccionada de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en terapia.

15 19. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera seleccionada de las reivindicaciones 1 a 17.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, para su uso para prevenir o tratar hiperfosfatemia.

20 21. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera seleccionada de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en la prevención o tratamiento de hiperfosfatemia.