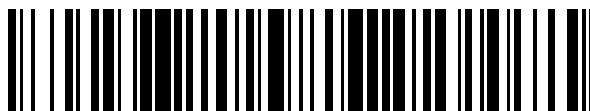


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 045**

51 Int. Cl.:

C07D 333/40 (2006.01) **A61K 31/472** (2006.01)
C07C 279/18 (2006.01) **A61P 13/12** (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01)
C07D 333/68 (2006.01)
C07D 333/70 (2006.01)
C07D 217/26 (2006.01)
C07D 333/24 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/24 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/JP2014/056601**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14142219**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14763790 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2975023**

54 Título: **Compuesto del éster de ácido guanidinobenzoico**

30 Prioridad:

13.03.2013 JP 2013050011

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

01.10.2018

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**FUJIYASU, JIRO;
ASANO, TORU;
YAMAKI, SUSUMU;
KANEKO, OSAMU;
KOIKE, YUKA;
IMAIZUMI, TOMOYOSHI;
URANO, YASUHARU;
SATOU, TOMOHIKI y
SASAMURA, SATOSHI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 684 045 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 del éster de ácido guanidinobenzoico

Campo técnico

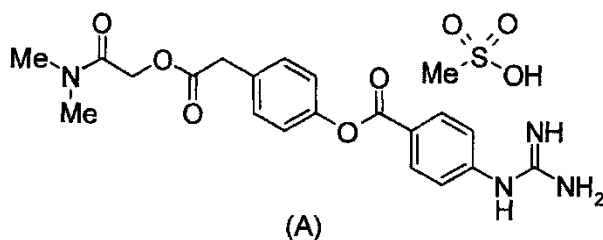
5 La presente invención se relaciona con un compuesto del éster de ácido guanidinobenzoico que es útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para tratar enfermedades renales.

Antecedentes

10 La dieta baja en proteínas para varias enfermedades renales (por ejemplo, enfermedades renales crónicas, glomerulonefritis aguda, y lesión renal aguda) ha sido practicada durante un largo tiempo. Su mecanismo de acción no se ha aclarado aún, pero aparentemente (1) reduce la cantidad total de compuestos de nitrógeno derivados de proteína y disminuye la carga glomerular, (2) suprime la producción de toxinas urémicas derivadas de la proteína, que causan lesión renal, (3) suprime la acumulación de fósforo o potasio derivado de la proteína, (4) suprime la producción de ácidos derivados de la proteína y similares, mediante la inhibición de la ingesta de proteína derivada de la dieta. Se ha comprobado el efecto de la dieta baja en proteínas en la inhibición del avance de enfermedades renales en pruebas clínicas que se han llevado a cabo ((a) "The New England Journal of Medicine", 1989, Vol. 321, No. 26, pp. 1773-1777; y (b) "American Journal of Kidney Diseases", 2003, Vol. 41, No. 3, pp. S31-S34), y la cantidad de ingesta de la proteína para un paciente con enfermedad renal también figura en las directrices de la Sociedad (Sociedad japonesa de Nefrología, "Evidence-Based Clinical Practice Guideline for CKD 2013", 2013, pp. 25-30). Por otro lado, la dieta baja en proteínas tiene problemas relacionados con el corto plazo en la práctica estricta a largo plazo debido a la necesidad de conocimiento técnico, alto costo, y un cumplimiento dietario bajo que deriva del sabor.

20 Se sabe que un compuesto que inhibe tripsina como una de las proteasas de serina es útil para enfermedades que involucran esta enzima, como la pancreatitis y la enfermedad de reflujo gastroesofágico. Es más, el mesilato de camostat (en adelante denominado Camostat) de la siguiente Fórmula (A), que es un inhibidor de tripsina (Documento de patente 1) se ha utilizado en realidad, en la práctica clínica, para pancreatitis crónica y enfermedad de reflujo gastroesofágico. Además, se ha informado que el Camostat tiene efectos de inhibir la excreción de albúmina en la orina en modelos de animales con diabetes mellitus ("Nephron", 1996, Vol. 74, No. 4, pp. 709-712), y reducir la cantidad de excreción de proteína en la orina en una variedad de pacientes con enfermedades renales ("Clinical Nephrology", 1989, Vol. 32, p. 119-123).

[Fórmula química 1]

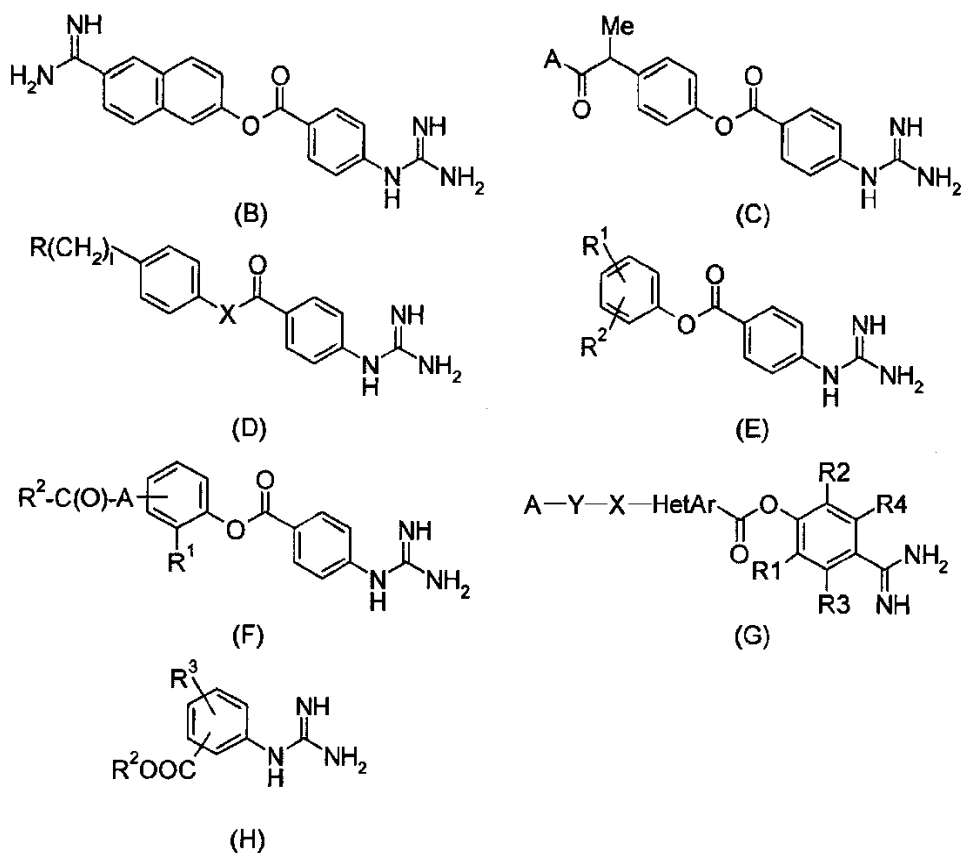


35 Asimismo, la tripsina participa de la proliferación de virus de la influenza. Por ejemplo, es necesario que la hemaglutinina (HA) en la superficie del virus se descomponga en dos subunidades de HA1 y HA2 mediante la tripsina en la vía aérea o el epitelio intestinal mucoso para obtener la inefectividad del virus. Se ha informado que mediante la inhibición de la tripsina, la descomposición de esta HA se suprime y el virus pierde inefectividad, y se suprime la proliferación. Por lo tanto, también se puede utilizar un compuesto que inhibe la tripsina como fármaco contra la influenza ((a) "Antiviral Research", 2011, Vol. 92, No. 1, p. 27-36; (b) "Protease Groups of Individuals which Determine Susceptibility to Infection of Influenza Virus and Pathogenesis of Influenza-Associated Encephalopathy", "The Japanese Journal of Pharmacology", 2003, Vol. 122, p. 45-53).

40 Como compuesto que exhibe una actividad inhibidora de la tripsina, distinto de Camostat, se han informado el Compuesto (B) (Documento de patente 2), el Compuesto (C) (Documento de patente 3), el Compuesto (D) (Documento de patente 4), el Compuesto (E) (Documento de patente 5), el Compuesto (F) (Documento de patente 6), el Compuesto (G) (Documento de patente 7), y el Compuesto (H) (Documento de patente 8) de las siguientes fórmulas. Sin embargo, no existe divulgación del compuesto de la fórmula (I) o una sal de este de la presente solicitud como se describe posteriormente en estos documentos.

45

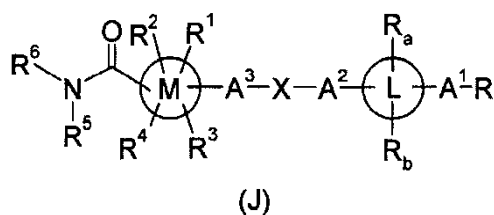
[Fórmula química 2]



(En la Fórmula (C), A es -N(R₁, R₂) o similares, y R₁ y R₂ son cada uno H, alquilo inferior que tiene 1 a 8 átomos de carbono, aralquilo que puede tener un sustituyente, o similares. En la Fórmula (D), X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R es -C(O)N(R¹)-(CH₂)_m-(1-azabicyclo[3.3.0]octan-5-ilo) o similares. En la Fórmula (E), R¹ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R² es -OCOR³ o similares. En la Fórmula (F), A es (CH₂)_n o un grupo estireno, R² es -NH(CH₂)_mCOOR⁴, -NHCH(-R⁵)-COOR⁴, o similares, m es 2 o 3, p es un número entero de 0 o 1, R⁴ es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, o un grupo bencilo sustituido o no sustituido, R⁵ es un grupo bencilo sustituido o no sustituido, un grupo methoxycarbonilmetilo, y el sustituyente del grupo bencilo sustituido significa un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene 2 a 6 átomos de carbono, o similares. En la Fórmula (G), X representa alqueno inferior o similares, Y representa un grupo carbonilo o similares, A representa -NR⁶R⁷, R⁶ y R⁷ pueden ser los mismos o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, o similares, o R⁶ y R⁷ pueden estar unidos uno al otro para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente. En la Fórmula (H), R² es un grupo fenilo sustituido, o similares, y R³ es cualquiera de varios sustituyentes. Para los otros símbolos, consulte las publicaciones de patentes respectivas.)

Además, se ha informado el Compuesto (J) (Documento de Patente 9) como un compuesto de guanidino que tiene un efecto de inhibición de la producción y liberación de citoquinas inflamatorias. Sin embargo, no hay descripción o sugerencia de un compuesto específico como el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo de la presente solicitud como se describe más adelante en estos documentos.

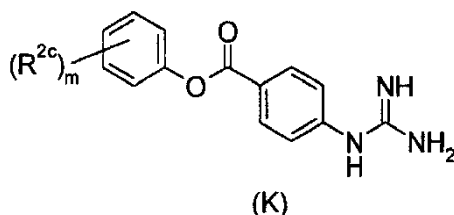
[Fórmula química 3]



(donde R es un guanidino grupo, , o similares; A¹, A² y A³ son cada uno un enlace o similares; L es un grupo arileno o similares; X es -COO- o similares; M es un grupo arileno o similares, o un grupo heterocíclico divalente, que tiene al menos un heteroátomo que se selecciona de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, o un átomo de oxígeno, y puede formar un anillo fusionado, o similares; R⁵ es un átomo de hidrógeno o similares; R⁶ es -CR¹²R¹³-(CH₂)_m-R¹¹ o similares; R¹² y R¹³ son un átomo de hidrógeno o similares; R¹¹ es -COOR¹⁶ o similares; y R¹⁶ es un átomo de hidrógeno o similares. Para los otros símbolos, consulte las publicaciones de patentes respectivas.)

Además, se ha informado que el Compuesto (K) es un compuesto de guanidino que es útil como inhibidor de proteasa de polen (Documento de Patente 10). Sin embargo, no hay descripción o sugerencia de un compuesto específico como el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo de la presente solicitud como se describe más adelante en este documento.

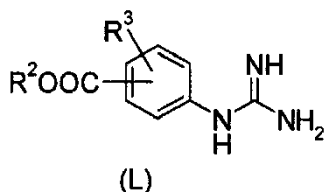
[Fórmula química 4]



(donde R^{2c} representa un grupo Z^cCONR^{5c}R^{6c} o similares, Z^c representa un enlace o similares, R^{5c} y R^{6c} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, sustituido con un grupo COOR^{4c}, un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo piridilo, o similares, y R^{4c} representa un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilo, o similares).

Además, se ha informado sobre un derivado de ácido guanidinobenzoico (L) que es útil como inhibidor de proteasa de ácaro del polvo doméstico (documento de patente 11). Sin embargo, no hay descripción o sugerencia de un compuesto específico como el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo de la presente solicitud como se describe más adelante en este documento.

[Fórmula química 5]



(donde R² representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo fenilo sustituido, o un grupo naftilo sustituido, y R³ representa uno o varios sustituyentes).

Técnica relacionada

Documento de Patente

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

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

Documento de Patente 3: WO 1994/013631

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

Documento de Patente 5: WO 1991/018869

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

Documento de Patente 7: WO 2011/071048

Documento de Patente 8: WO 1997/037969

Documento de Patente 9: JP-A-9-124571

Documento de Patente 10: JP-A-10-306025

Documento de Patente 11: JP-A-6-192085

Divulgación de la invención

5 Problemas a resolver por la invención

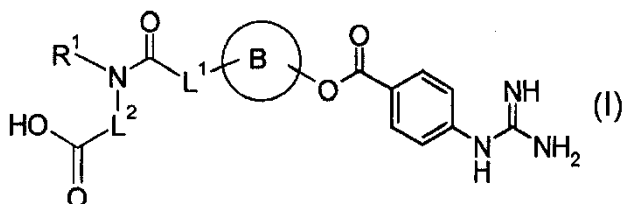
Se proporciona un compuesto de éster de ácido guanidinobenzoico, que es útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades renales.

Medios para resolver los problemas

10 Las proteínas ingeridas de las comidas son digeridas mediante varias enzimas en el duodeno y en el intestino y finalmente son absorbidas como aminoácidos o péptidos. La tripsina que se produce en el páncreas y es secretada en el intestino delgado en el proceso proteolítico es una enzima proteolítica importante. Al suprimir la enzima, se espera que el estado de dieta baja en proteínas en donde se suprime la proteólisis derivada de la dieta y se suprime la absorción pueda ser imitado. Es decir, se considera que un inhibidor de tripsina, que actúa en el intestino, se pueda utilizar potencialmente como un agente que sustituirá la dieta baja en proteínas. En este sentido, los presentes
15 inventores han realizado extensos estudios en compuestos que tienen actividad inhibidora de la tripsina. Como resultado, han descubierto que el compuesto del éster de ácido guanidinobenzoico de la presente invención tiene una actividad inhibidora de la tripsina, y es útil para prevenir y tratar enfermedades renales como un agente que sustituirá la dieta baja en proteínas, completando así la presente invención.

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

[Fórmula química 6]



(en el que

L¹ es un enlace o-alkileno inferior-,

25 L² es alkileno inferior que puede estar sustituido,

R¹ es H, o alquilo inferior que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en arilo que puede estar sustituido, un grupo aromático heterocíclico que puede estar sustituido, y-CO₂H, o R¹ está combinado con el grupo HO₂C-L² para formar un amino cíclico sustituido con-CO₂H, y

30 El anillo B es naftalenediilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenediilo, 2,3-dihidroindenediilo, benzotiofenediilo, benzofurandiilo, o 2,3-dihidrobenzofurandiilo).

Además, a menos que se especifique lo contrario, en el caso donde los símbolos de las fórmulas en la presente memoria descriptiva también se usen en otras fórmulas químicas, los mismos símbolos denotan los mismos significados.

35 Además la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades renales (por ejemplo, enfermedad renal crónica, glomerulonefritis aguda, lesión renal aguda y similares), y/o una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con la tripsina (por ejemplo, pancreatitis crónica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, encefalopatía hepática, influenza, y similar), que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal de este. Además, la composición farmacéutica incluye un agente para prevenir y/o tratar enfermedades renales (por ejemplo, enfermedad renal crónica, glomerulonefritis aguda, lesión renal aguda,
40 y similar), y/o enfermedades relacionadas con la tripsina (por ejemplo, pancreatitis crónica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, encefalopatía hepática, influenza y similar) que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una sal de este. En una realización, la enfermedad renal es una enfermedad renal crónica. En una realización, la enfermedad renal crónica es nefropatía diabética, nefritis crónica, nefroesclerosis, o enfermedad renal policística.

Asimismo, la presente invención se relaciona con el uso del compuesto de Fórmula (I) o una sal de este para fabricar una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades renales (por ejemplo, enfermedad renal crónica, glomerulonefritis aguda, enfermedad renal aguda, y similar) y/o enfermedades relacionadas con la tripsina (por ejemplo, pancreatitis crónica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, encefalopatía, influenza, y similar); el uso del compuesto de Fórmula (I) o una sal de este para tratar enfermedades renales (por ejemplo, enfermedad renal crónica, glomerulonefritis aguda, lesión renal aguda, y similar), y/o enfermedades relacionadas con la tripsina (por ejemplo, pancreatitis crónica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, encefalopatía hepática, influenza y similar); el compuesto de Fórmula (I) o una sal de este para prevenir y/o tratar enfermedades renales (enfermedad renal crónica, glomerulonefritis, lesión renal aguda, y similar) y/o enfermedades relacionadas con la tripsina (por ejemplo, pancreatitis crónica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, encefalopatía hepática, influenza y similar); y un método para prevenir y/o tratar enfermedades renales (por ejemplo, enfermedad renal crónica, glomerulonefritis aguda, lesión renal aguda y similar) o enfermedades relacionadas con la tripsina (por ejemplo, pancreatitis crónica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, encefalopatía hepática, influenza, y similar) que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (I) o una sal de este a un individuo. Además, el "individuo" es un ser humano u otro mamífero en necesidad de dicha prevención o tratamiento, y en cierta realización, un ser humano que necesita dicho tratamiento o prevención.

Efectos de la invención

El compuesto de Fórmula (I) o una sal de este tiene una acción inhibitoria de la tripsina y por lo tanto, se puede utilizar como un agente para prevenir y/o tratar enfermedades renales (por ejemplo, enfermedad renal crónica, glomerulonefritis aguda, lesión renal aguda, y similar) como un agente que sustituirá la dieta baja en proteínas, y/o un agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con la tripsina (por ejemplo, pancreatitis crónica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, encefalopatía hepática, influenza y similar).

Realizaciones para llevar a cabo la invención

La presente invención se describirá en detalle de aquí en adelante.

En la presente memoria descriptiva, el "alquilo inferior" se refiere un alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono (que en adelante se denomina simplemente C_{1-6}), ejemplos de los cuales incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares; en otra realización, C_{1-3} alquilo; en una realización adicional, metilo, etilo, propilo, o isopropilo; en otra realización adicional, metilo o etilo; en otra realización adicional, metilo; y en otra realización adicional, etilo.

El "alquileo inferior" se refiere a un grupo divalente que se forma mediante la eliminación de cualquier átomo de hidrógeno del "alquilo inferior", ejemplos de los cuales incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, metilmetileno, dimetilmetileno, etilmetileno, isobutilmetileno, metiletileno, dimetiletileno, isobutileno, metilpropileno, etiletileno, metiltetrametileno, metiltrimetileno, dimetiltetrametileno y similares; en otra realización, metileno, metilmetileno, y etileno; en una realización adicional, Alquileo C_{1-3} ; en otra realización adicional, metileno, y etileno; en otra realización adicional, metileno; y en otra realización adicional, etileno.

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

El "grupo aromático heterocíclico" es un grupo aromático monocíclico heterocíclico que tiene 5 a 6 miembros de anillo, que contienen al menos un heteroátomo que se selecciona de O, N, y S como un átomo que constituye el anillo, o un grupo aromático bicíclico heterocíclico que se forma mediante la fusión del aromático monocíclico heterocíclico con un anillo de benceno o un anillo de tiofeno, ejemplos específicos de los cuales incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tienopiridilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo y similares; en una realización, un grupo aromático monocíclico heterocíclico; en otra realización, un grupo aromático bicíclico heterocíclico; en una realización adicional, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, y benzotienilo; y en otra realización adicional, tienilo y benzotienilo.

El "grupo no aromático heterocíclico" es un grupo no aromático monocíclico heterocíclico que tiene 3 a 7 miembros de anillo, que contienen al menos un heteroátomo que se selecciona de O, N, y S como un átomo que constituye el anillo, o un grupo no aromático bicíclico heterocíclico que se forma mediante la fusión del no aromático heterocíclico con un anillo de benceno, o un anillo de tiofeno, o un anillo ciclohexano, en el que una parte de los enlaces pueden ser insaturados. Adicionalmente, el átomo de azufre que es un átomo que constituye un anillo puede estar oxidado. El no aromático heterocíclico también puede estar sustituido con-oxo. Ejemplos específicos del mismo incluyen azepanilo, diazepanilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, pirazolidinilo, piperazinilo, azocanilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,1-dioxidotiazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,1-dioxidoisotiazolidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo y similares; en otra

realización, pirrolidinilo, tetrahidroquinolilo, y tetrahidroisoquinolilo; en una realización adicional, tetrahidroquinolilo y tetrahidroisoquinolilo; y en otra realización adicional, tetrahidroisoquinolilo.

5 El "amino cíclico" es un grupo no aromático heterocíclico que tiene un átomo de nitrógeno, que tiene un brazo de enlace en el átomo de nitrógeno, junto con "grupos no aromáticos heterocíclicos" anteriores. Ejemplos específicos de amino cíclico incluyen azepan-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,1-dioxidotiazolidin-3-ilo, isotiazolidin-2-ilo, 1,1-dioxidoisotiazolidin-2-ilo, oxazolidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, indolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo y similares; en otra realización, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo; y en una realización adicional, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo.

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

15 En una realización del "naftalenediilo", naftaleno-1,6-diilo o naftaleno-2,6-diilo está involucrado; en una realización de "1,2,3,4-tetrahidronaftalenediilo", 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,6-diilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diilo está involucrado; en una realización de "2,3-dihidroindenediilo", 2,3-dihidroindeno-1,5-diilo está involucrado; en una realización de "benzotiofenediilo", benzotiofeno-2,6-diilo o benzotiofeno-3,6-diilo está involucrado; en una realización de "benzofurandiilo", benzofuran-3,6-diilo está involucrado; y en una realización de "2,3-dihidrobenzofurandiilo", 2,3-dihidrobenzofuran-3,6-diilo está involucrado.

20 El "equivalente biológico de-CO₂H" significa otro grupo de átomos que tiene propiedades biológicas comunes equivalentes a-CO₂H, que es capaz de liberar protones ácidos. Más precisamente, se refiere a-C(O)-NH-OH, -C(O)-NH-O-alquilo inferior, -C(O)-NH-CN, -C(O)-NH-S(O)₂-alquilo inferior, -C(O)-NH-S(O)₂-N(alquilo inferior)₂, tetrazolilo, oxadiazolonilo, oxadiazoletionilo, oxatiadiazolilo, tiadiazolonilo, triazoletionilo, y hidroxiisoxazolilo; en otra realización, -C(O)-NH-S(O)₂-alquilo inferior, -C(O)-NH-S(O)₂-N(alquilo inferior)₂, y tetrazolilo; y en una realización adicional, tetrazolilo.

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

Los sustituyentes en el "alquileo inferior que puede estar sustituido" en L² de fórmula (I) son sustituyentes seleccionados del grupo D1.

Grupo D1:

- (1) halógeno,
- 30 (2)-OH y-O-alquilo inferior,
- (3)-SH y-S-alquilo inferior,
- (4)-S(O)-alquilo inferior y-S(O)₂-alquilo inferior,
- (5)-CN,
- (6)-NO₂,
- 35 (7)-NH₂, -NH-(alquilo inferior), y-N(alquilo inferior)₂,
- (8)-C(O)-alquilo inferior,
- (9) arilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en halógeno y-CO₂H, -O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un grupo-CO₂H), halógeno, y-CO₂H, y
- 40 (10)-C(O)-O-alquilo inferior y-CO₂H o un equivalente biológico de los mismos.

En otra realización, el grupo D1 incluye:

- (1) arilo sustituido con al menos un grupo-CO₂H, y
- (2)-CO₂H.

45 Los sustituyentes en el "arilo que puede estar sustituido" y el "grupo aromático heterocíclico que puede estar sustituido" en R¹ de fórmula (I) son sustituyentes seleccionados del grupo D2.

Grupo D2:

- (1) halógeno,

- (2)-OH y-O-alquilo inferior,
 (3)-SH y-S-alquilo inferior,
 (4)-S(O)-alquilo inferior y-S(O)₂-alquilo inferior,
 (5)-CN,
 5 (6)-NO₂,
 (7)-NH₂, -NH-(alquilo inferior), y-N(alquilo inferior)₂,
 (8)-C(O)-alquilo inferior,
 (9)-C(O)-NH₂, -C(O)-NH-(alquilo inferior), y-C(O)-N(alquilo inferior)₂,
 (10)-C(O)-O-alquilo inferior y-CO₂H o un equivalente biológico de los mismos, y
 10 (11) alquilo inferior y-O-alquilo inferior, cada uno de los cuales puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en los sustituyentes que se describen en (1) a (10) que figuran anteriormente.
- En otra realización, el grupo D2 incluye:
- (1)-CO₂H, y
 (2) alquilo inferior sustituido con al menos un grupo-CO₂H.
- 15 Una realización del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo se muestra a continuación.
- (1) El compuesto o una sal del mismo, en el que L¹ es un enlace o metileno; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que L¹ es un enlace; en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L¹ es alquileo inferior; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L¹ es metileno; y en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L¹ es un enlace o alquileo C₁₋₃.
- 20 (2) El compuesto o una sal del mismo, en el que L² es alquileo inferior que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D1; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que L² es alquileo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido con al menos un grupo-CO₂H, y-CO₂H; en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L² es alquileo inferior; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L² es Alquileo C1-3; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L² es metileno, etileno, o etileno sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H); en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L² es metileno; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L² es etileno sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H); en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L² es metileno, metilmetileno, etileno, 2-(carboximetil)trimetileno, o metilmetileno sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H); en otra
 25 realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L² es metileno, metilmetileno, etileno, o metilmetileno sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H); en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L² es metileno, metilmetileno, etileno, o metilmetileno sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H); en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L² es metileno, metilmetileno, etileno, o metilmetileno sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H); en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L² es alquileo C1-3 sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H); en otra
 30 realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L² es metileno o metilmetileno; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que L² es metilmetileno sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H).
- 35 (3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) arilo que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, ii) un grupo aromático heterocíclico que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, y iii)-CO₂H, o H; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) arilo sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, ii) un grupo aromático heterocíclico sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, y iii)-CO₂H, o H; en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) arilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, ii) un grupo aromático heterocíclico sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, y iii)-CO₂H, o H; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) fenilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, ii) tienilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, y iii)-CO₂H, o H; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es alquilo inferior sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) fenilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, ii) tienilo
- 40
 45
 50

5 sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, y iii)-CO₂H, o H; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es (fenilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H)-CH₂-, (tienilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H)-CH₂-, o H; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es (fenilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H)-CH₂-, (tienilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H)-CH₂-, o H; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es alquilo inferior sustituido con tienilo sustituido con al menos un grupo-CO₂H; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es (tienilo sustituido con al menos un grupo-CO₂H)-CH₂-, en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es (fenilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H)-CH₂-, (tienilo sustituido con al menos un grupo-CO₂H)-CH₂-, o H; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es H; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) arilo que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, ii) un grupo aromático heterocíclico que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, y iii)-CO₂H, o H, o R¹ está combinado con un átomo de nitrógeno unido al mismo y un grupo HO₂C-L² en el átomo de nitrógeno al 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo sustituido con al menos un grupo-CO₂H; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es alquilo inferior que está sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) fenilo que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, y ii) un grupo aromático heterocíclico que se selecciona de tienilo y benzotienilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, y puede estar sustituido con al menos un grupo-CO₂H, o H, o R¹ está combinado con un átomo de nitrógeno unido al mismo y un grupo HO₂C-L² en el átomo de nitrógeno al 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo sustituido con dos grupos-CO₂H; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es alquilo inferior sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) fenilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, ii) tienilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, iii) benzotienilo sustituido con-CO₂H, y iv)-CO₂H, o H; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es (fenilo sustituido con-CO₂H)-CH₂-, (fenilo sustituido con-CH₂-CO₂H)-CH₂-, o (tienilo sustituido con-CO₂H)-CH₂-, en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ está combinado con un átomo de nitrógeno unido al mismo y un grupo HO₂C-L² en el átomo de nitrógeno al 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo sustituido con dos grupos-CO₂H; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es alquilo inferior que está sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) fenilo que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, y ii) un grupo aromático heterocíclico que se selecciona de tienilo y benzotienilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, y puede estar sustituido con al menos un grupo-CO₂H; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es alquilo inferior sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) fenilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, y ii) tienilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H.

45 (4) El compuesto o una sal del mismo, en el que el anillo B es naftalenediilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenediilo, 2,3-dihidroindenediilo, o benzotiofenediilo; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que el anillo B es naftaleno-1,6-diilo, naftaleno-2,6-diilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,6-diilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diilo, 2,3-dihidroindeno-1,5-diilo, o benzotiofeno-3,6-diilo; en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que el anillo B es naftaleno-1,6-diilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,6-diilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diilo; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que el anillo B es naftaleno-1,6-diilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,6-diilo en el que la posición 1 de 1,2,3,4-tetrahidronaftalenediilo está unido con L¹, o 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diilo en el que la posición 2 de 1,2,3,4-tetrahidronaftalenediilo está unido con L¹; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que el anillo B es 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,6-diilo que tiene la posición 1 unido con L¹, o 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diilo que tiene la posición 2 unido con L¹; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que el anillo B es 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,6-diilo que tiene la posición 1 unido con L¹; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que el anillo B es 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diilo que tiene la posición 2 unido con L¹; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que el anillo B es naftaleno-1,6-diilo, naftaleno-2,6-diilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,6-diilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diilo, 2,3-dihidroindeno-1,5-diilo, benzotiofeno-3,6-diilo, benzofuran-3,6-diilo, o 2,3-dihidrobenzofuran-3,6-diilo.

60 (5) El compuesto o una sal del mismo, en el que-L¹-Anillo B- es-alquilenio inferior-(1,2,3,4-tetrahidronaftalenediilo, 2,3-dihidroindenediilo, benzofurandiilo, o 2,3-dihidrobenzofurandiilo); en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que-L¹-Anillo B- es-CH₂-(1,2,3,4-tetrahidronaftalenediilo, 2,3-dihidroindenediilo, benzofurandiilo, o 2,3-dihidrobenzofurandiilo); en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que-L¹-Anillo B- es-CH₂-(1,2,3,4-tetrahidronaftalenediilo) o-CH₂-(2,3-dihidroindenediilo); en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que-L¹-Anillo B- es-CH₂-(1,2,3,4-tetrahidronaftalenediilo); en otra realización adicional, el compuesto

- o una sal del mismo, en el que-L¹-Anillo B- es CH₂-(2,3-dihidroindenediilo); en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que-L¹-Anillo B- es-CH₂-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,6-diilo) o-CH₂-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diilo); en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que-L¹-Anillo B- es-CH₂-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,6-diilo); en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que-L¹-Anillo B- es-CH₂-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diilo); en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que-L¹-Anillo B- es-CH₂-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,6-diilo) en el que CH₂ está unido con la posición 1 de 1,2,3,4-tetrahidronaftalenediilo; en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, en el que-L¹-Anillo B- es-CH₂-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diilo) en el que CH₂ está unido con la posición 2 de 1,2,3,4-tetrahidronaftalenediilo.
- 5 (6) El compuesto o una sal del mismo, que es una combinación de cualquier dos o más de las realizaciones como se describen en (1) a (5) que figuran anteriormente.
- El compuesto o una sal del mismo, que es una combinación de cualquier dos o más de las realizaciones (1) a (5) que figuran anteriormente, como se describen en (6) que figuran anteriormente, también se incluye en la presente invención, y los ejemplos específicos del mismo incluyen también las siguientes realizaciones.
- 15 (7) El compuesto o una sal del mismo, en el que L¹ es un enlace o metileno, L² es alquileo inferior que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D1, R¹ es alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) arilo que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, ii) un grupo aromático heterocíclico que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, y iii)-CO₂H, o H, y el anillo B es naftalenediilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenediilo, 2,3-dihidroindenediilo, o benzotiofenediilo.
- 20 (8) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (7), en el que L² es metileno, etileno, o etileno sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H).
- (9) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (7), en el que L² es metileno, metilmetileno, etileno, o metilmetileno sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H).
- 25 (10) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (8) o (9), en el que R¹ es alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) fenilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, ii) tienilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, y iii)-CO₂H, o H.
- 30 (11) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (10), en el que el anillo B es naftaleno-1,6-diilo, naftaleno-2,6-diilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,6-diilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diilo, 2,3-dihidroindeno-1,5-diilo, o benzotiofeno-3,6-diilo.
- (12) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (11), en el que L² es metileno o metilmetileno, y R¹ es alquilo inferior sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) fenilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, y ii) tienilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, o L² es metilmetileno sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H), y R¹ es H.
- 35 (13) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (12), en el que L² es metileno o metilmetileno, y R¹ es (fenilo sustituido con-CO₂H)-CH₂-, (fenilo sustituido con-CH₂-CO₂H)-CH₂-, o (tienilo sustituido con-CO₂H)-CH₂-.
- 40 (14) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (12), en el que L² es metilmetileno sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H), y R¹ es H.
- (15) El compuesto o una sal del mismo, en el que L¹ es un enlace o Alquileo C1-3, L² es alquileo inferior que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D1, R¹ es alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) arilo que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, ii) un grupo aromático heterocíclico que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, y iii)-CO₂H, o H, o R¹ está combinado con un átomo de nitrógeno unido al mismo y un grupo HO₂C-L² en el átomo de nitrógeno al 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo sustituido con al menos un grupo-CO₂H.
- 45 (16) El compuesto o una sal del mismo como se describe en (15), en el que L¹ es un enlace o metileno, el anillo B es naftaleno-1,6-diilo, naftaleno-2,6-diilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,6-diilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diilo, 2,3-dihidroindeno-1,5-diilo, benzotiofeno-3,6-diilo, benzofuran-3,6-diilo, o 2,3-dihidrobenzofuran-3,6-diilo, y
- 50 a) L² es Alquileo C1-3, y R¹ es alquilo inferior que está sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) fenilo que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, y ii) un grupo aromático heterocíclico que se selecciona

de tienilo y benzotienilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, y puede estar sustituido con al menos un grupo-CO₂H,

b) L² es Alquileo C1-3 sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H), y R¹ es H, o

5 c) R¹ está combinado con un átomo de nitrógeno unido al mismo y un grupo HO₂C-L² en el átomo de nitrógeno al 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo sustituido con dos grupos-CO₂H.

Los ejemplos de los compuestos específicos incluidos en el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo incluyen los siguientes compuestos:

Ácido 4-[[[6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-2-naftoil](carboximetil)amino]metil]tiofeno-2-carboxílico,

10 Ácido 3-[[[6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil](carboximetil)aminometil] benzoico,

Ácido 3-[[[1R]-6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetilo](carboximetil)amino]metil] benzoico,

Ácido 3-[[[1S]-6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetilo](carboximetil)amino]metil] benzoico,

15 N- [6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1-naftoil]-4-carboxi-L-fenilalanina,

Ácido 4-[[[6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbonil](carboximetilamino]metil] tiofeno-2-carboxílico,

Ácido 3-[[[5-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetil](carboximetil)amino]metil]benzoico,

20 Ácido 4-[[[6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1-benzotiofen-3-il]carbonil](carboximetil)amino]metil]tiofeno-2-carboxílico,

Ácido 3-[[[6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1-naftoil](carboximetil)amino]metil] benzoico,

N- [6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1-naftoil]-N- [4-(carboximetil) bencil]glicina,

Ácido 4-[[[6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetilo][1R]-1-carboxietil]amino]metil]tiofeno-2-carboxílico,

25 Ácido 4-[[[6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbonil][1R]-1-carboxietil]amino]metil] tiofeno-2-carboxílico, o

N-[[6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1-benzotiofen-3-il]carbonil]-N-[4-(carboximetil)bencil]glicina,

o una sal de estos.

30 El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos rm función del tipo de sustituyentes. En la presente especificación, el compuesto de fórmula (I) se describirá en una sola forma de isómero, aunque la presente invención incluye otros isómeros, formas aisladas de los isómeros o una mezcla de los mismos.

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

35 Además, la presente invención también incluye un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o similares mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos del grupo que forma el profármaco incluyen los grupos descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) y "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol. 7, 40 Molecular Design, 163-198.

Además, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo del tipo de sustituyentes. Ejemplos específicos de los mismos incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos 45 tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico ácido, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico ácido, ácido glutámico y similares, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina,

ornitina, y similares, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácidos tales como acetil-leucina y similares, sales de amonio, etc.

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

(Métodos de preparación)

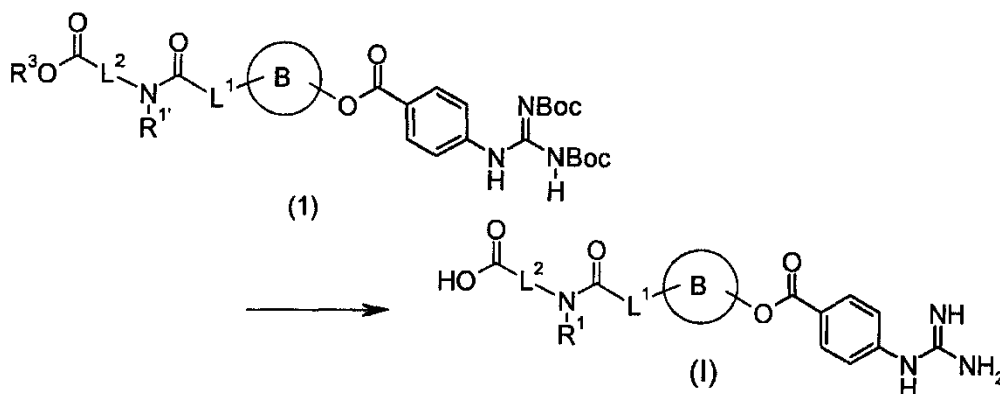
El compuesto de la fórmula (I) y una sal de este se pueden preparar utilizando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes de esta y aplicando varios métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, el reemplazo del grupo funcional relevante con un grupo protector adecuado (un grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional relevante) en la etapa desde el material de inicio hasta un intermedio puede ser efectivo dependiendo del tipo de grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para dicho grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ta. Edición, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de estos se puede seleccionar y utilizar según fuere necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En este tipo de método, se puede obtener un compuesto deseado mediante la introducción del grupo protector, la realización de la reacción y la eliminación del grupo protector según fuere necesario.

Asimismo, el profármaco del compuesto de la fórmula (I) se puede preparar introduciendo un grupo específico en la etapa desde un material de inicio hasta un intermedio, o llevando a cabo la reacción utilizando el compuesto obtenido de la fórmula (I), como en el caso del grupo protector anteriormente mencionado. La reacción se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos por los entendidos en la técnica, como la esterificación, la amidación, la deshidratación ordinarias, y similares.

A continuación, se describirán los métodos de preparación del compuesto de fórmula (I). Cada uno de los procesos de producción también se puede llevar a cabo con referencia a las referencias adjuntadas a la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos como se muestra a continuación.

(Proceso de producción 1)

[Fórmula química 7]



(en el que R³ representa H o terc-butilo, Boc representa terc-butoxicarbonilo, y R¹ representa un grupo que se describe en R¹ y un grupo que tiene -CO₂-terc-butilo como un sustituyente).

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

La presente etapa se lleva a cabo utilizando el Compuesto 1 y un reactivo de desprotección en cantidades equivalentes, o uno de los mismos en una cantidad en exceso, y agitando la mezcla en un disolvente que es inerte a la reacción o en ausencia de un disolvente, en un intervalo de enfriamiento a calentamiento y reflujo, generalmente durante 0,1 horas a 5 días. Los ejemplos del disolvente utilizado aquí no están particularmente limitados, pero incluyen éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano y dimetoxietano, e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares. Los ejemplos del reactivo desprotector no están particularmente limitados, pero incluyen una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, ácido trifluoroacético y similares.

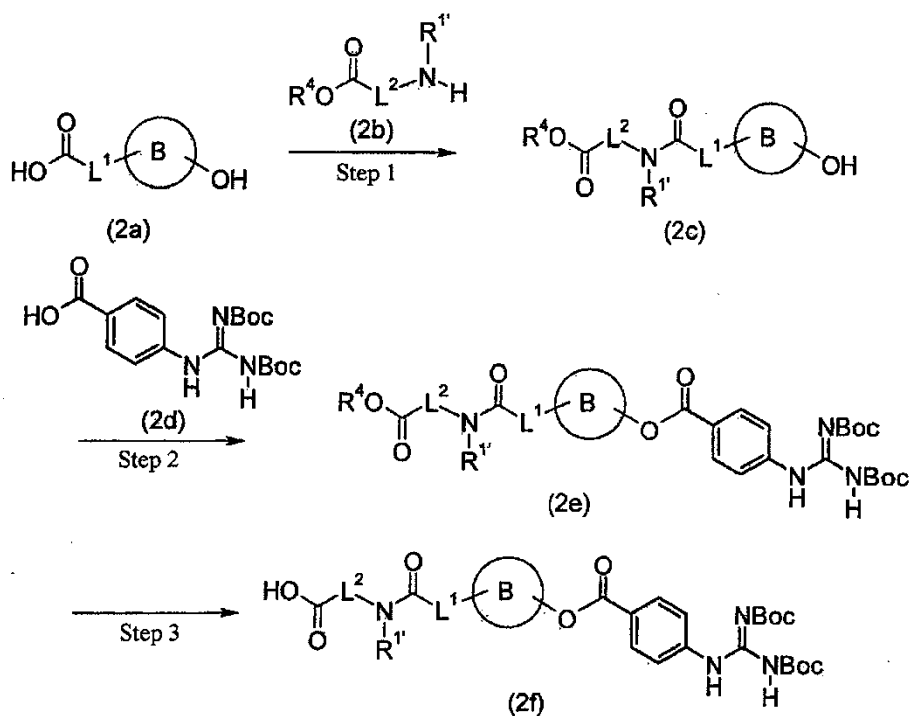
Además, en el caso en el que un grupo -CO₂-terc-butilo está presente como un sustituyente en R¹, el grupo terc-butilo se desprotege al mismo tiempo en la presente etapa.

(Preparación del Compuesto de partida)

El compuesto de partida en el método de preparación anterior se puede preparar usando, por ejemplo, el método a continuación, el método descrito en los Ejemplos de preparación como se describe más adelante, un método conocido, o un método modificado del mismo.

5 **(Síntesis de material de partida 1)**

[Fórmula química 8]



(en el que R⁴ representa un grupo terc-butilo o un grupo bencilo).

10 El presente proceso de producción es un método para preparar el Compuesto 2e o 2f que es el Compuesto de partida 1 del proceso de producción 1.

(Etapa 1)

La presente etapa es una etapa de obtención del Compuesto 2c sometiendo el Compuesto 2a y el Compuesto 2b a la amidación.

15 La presente etapa se lleva a cabo usando el Compuesto 2a y el Compuesto 2b en cantidades equivalentes, o una de ellas en una cantidad en exceso, y agitando la mezcla en un disolvente que es inerte a la reacción, en un intervalo de enfriamiento a calentamiento y reflujo, y preferiblemente de -20 ° C a 60 ° C, usualmente durante 0,1 horas a 5 días, en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos del disolvente usado en este documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4 -dioxano y dimetoxietano, N, N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo, agua y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente de condensación incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de N- [3- (dimetilamino) propil] -N'-etilcarbodiimida, diciclohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol, difenilfosforilazida, oxocloruro de fósforo, O - hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-il) -N, N, N', N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxil) dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU), y similares. Es preferible en algunos casos para el progreso de la reacción usar un aditivo tal como 1H-benzotriazol-1-ol. Además, es preferible en algunos casos para el buen desarrollo de la reacción utilizar bases orgánicas tales como trietilamina, N, N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, dimetilaminopiridina y piridina, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, e hidróxido de potasio.

30 Además, los Compuestos 2a y 2b están disponibles comercialmente, y se pueden preparar mediante un método conocido (por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, Vol. 46, No. 12, páginas 2446-2455, WO2006 / 083781, o similares) o un método equivalente al mismo, o el método descrito en los Ejemplos de preparación como se describe más adelante.

(Etapa 2)

La presente etapa es una etapa de obtención del Compuesto 2e sometiendo el Compuesto 2c y el Compuesto 2d a esterificación.

En la presente etapa, se puede usar un método equivalente al Paso 1 de la Síntesis de material de partida 1.

- 5 Además, el Compuesto 2d se puede preparar mediante un método conocido (por ejemplo, Tetrahedron Letters, 1993, Vol. 34, No. 21, páginas 3389-3392) o un método equivalente al mismo.

(Etapa 3)

La presente etapa es una etapa de obtención del Compuesto 2f que tiene un grupo bencilo desprotegido, en el caso en que R4 en el Compuesto 2e es el grupo bencilo.

- 10 En la presente etapa, el Compuesto 2e se agita en un disolvente que es inerte para la reacción, en una atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador metálico, habitualmente durante 1 hora a 5 días. Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, y preferiblemente a temperatura ambiente. Los ejemplos del disolvente utilizado en este documento no están particularmente limitados, pero incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano, agua, acetato de etilo, N, N- dimetilformamida, dimetilsulfóxido y una mezcla de los mismos. Como catalizadores metálicos, catalizadores de paladio tales como paladio carbono, negro de paladio e hidróxido de paladio, se usan adecuadamente catalizadores de platino tales como óxido de platino, catalizadores de níquel tales como níquel reducido y níquel Raney, o catalizadores de rodio tales como tris (trifenilfosfina) clororodio. También es posible usar ácido fórmico o formato de amonio como fuente de hidrógeno en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso con respecto a la del compuesto 2e.
- 15
- 20

[Documentos]

M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry, 2da. Edición (ACS Monograph: 188)", ACS, 1996

"Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5ta. Edición)", editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 19 (2005) (Maruzen)

- 25 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden aislar y purificar como sus compuestos libres, sales, hidratos, solvatos o sustancias cristalinas polimórficas de estos. Las sales del compuesto de fórmula (I) se pueden preparar llevando a cabo el tratamiento de una reacción formadora de una sal convencional.

El aislamiento y la purificación tienen lugar mediante el empleo de operaciones químicas ordinarias como extracción, cristalización fraccional, varios tipos de cromatografía fraccional y similares.

- 30 Se pueden preparar varios isómeros seleccionando un compuesto de inicio adecuado o separarse utilizando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos se pueden obtener mediante un método general para diseñar una resolución óptica de productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccional para inducir sales diastereoméricas con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía utilizando una columna quiral o similar, y otros), y además, los isómeros se pueden preparar a partir de un compuesto de inicio ópticamente activo.
- 35

La actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) se confirmó mediante los ensayos que se muestran a continuación.

1. Confirmación de la Actividad inhibidora de la tripsina en seres humanos y ratones

- 40 En el experimento, se utilizaron la tripsina recombinante humana (rh-tripsina; fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), categoría #206-17171) y la tripsina de ratón (m-tripsina; purificada de contenidos del intestino delgado del ratón por los presentes inventores). El método para purificar m-tripsina de los contenidos del intestino delgado del ratón se muestra a continuación.

- 45 Los contenidos del intestino delgado y el tracto gastrointestinal de 10 ratones se homogeneizaron en tampón fosfato salino (PBS) utilizando Polytron, y se sometieron a centrifugación varias veces a 15.000 x g durante 10 minutos. El sobrenadante se mezcló a 4°C durante 16 horas con resina de flujo rápido Benzamidina Sepharose 4 (GE Healthcare: #17-5123-10). Después de lavar la resina con PBS, se eluyó m-tripsina con un tampón de glicerina (pH 3.0) para realizar la purificación. Se confirmó mediante análisis de Western blot que la fracción purificada obtenida se reconoció como un anticuerpo de tripsina anti-ratón (Santa Cruz Biotechnology, Inc.: sc-67388). El método para medir la actividad inhibidora de la tripsina se muestra a continuación.

- 50 El compuesto se disolvió en dimetil sulfóxido (DMSO), y se diluyó a una concentración arbitraria (A). A se diluyó 100 veces con un tampón (0,1 M de Tris (pH 8,0), 0,15 M de NaCl, 10 mM de CaCl₂, un 0,05% de Brij35) (B). La rh-tripsina se diluyó con un tampón a 0,088 µg/mL, y para m-tripsina, el líquido de fracción purificado se diluyó 50 veces con

5 tampón (C). La relación de dilución de la m-tripsina se fijó para exhibir la misma actividad que 0,088 µg/mL de la r-tripsina como se determinó mediante análisis cinético. Una solución de BZIPAR (sustrato de referencia de rodamina), que es sustrato de la enzima de tripsina, se diluyó con el tampón a 5 µmol/L (D). 5 µL de B, 5 µL de C, y 10 µL de D se agregaron a una placa de 384 pocillos, y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las señales fluorescentes se detectaron a una excitación máxima (Ex)/longitud de onda fluorescente (Em) = 497 nm/520 nm

10 Sobre la base de los índices inhibidores obtenidos, se calcularon las actividades inhibidoras de la tripsina (valores de IC₅₀, nM) a partir de la regresión no lineal.

Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 1. El ejemplo en las tablas representa el No. de Ejemplo como se indica a continuación (que se aplicará de aquí en adelante).

[Tabla 1]

Ej.	Tripsina r-h	Tripsina de ratón
1	0,31	0,41
2	0,4	0,51
3	0,21	0,22
4	0,43	0,61
5	0,19	0,27
6	0,29	0,20
7	0,30	0,26
8	0,43	0,57
10	1,2	1,4
11	0,31	0,68
12	1,5	1,7
13	0,25	0,36
14	0,23	0,26
15	0,10	0,18
16	0,14	0,24
17	0,22	0,27
18	0,29	0,48
19	0,39	0,60
20	0,47	0,77

ES 2 684 045 T3

Ej.	Tripsina r-h	Tripsina de ratón
21	0,38	0,52
22	0,34	0,44
23	0,46	0,46
24	0,23	0,24
25	0,28	0,35
26	0,33	0,34
27	0,32	0,35
28	0,38	0,40
29	0,26	0,23
30	0,25	0,28
31	0,23	0,22
32	0,15	0,14
33	0,18	0,16
34	0,21	0,17
35	0,37	0,42
36	0,26	0,28
37	0,24	0,18
38	0,26	0,23
39	0,18	0,13
40	0,29	0,27
41	0,26	0,22
42	0,20	0,14
43	0,17	0,19
44	0,20	0,20
45	0,36	0,54
46	0,25	0,23

Ej.	Tripsina r-h	Tripsina de ratón
47	0,26	0,29
48	0,36	0,44
49	0,37	0,45
50	0,28	0,43
51	0,34	0,38
52	0,43	0,55
53	0,54	0,60
54	0,29	0,46
55	0,35	0,47
56	0,35	0,59
57	0,19	0,38
58	0,68	0,74
59	0,71	0,87
60	0,33	0,31

El compuesto de la presente invención exhibió una buena actividad inhibidora de la tripsina.

2. Prueba de aumento en la concentración de la proteína fecal utilizando ratones

5 Para el experimento, se utilizaron ratones ICR machos de 6 semanas. El experimento se llevó a cabo en cinco ratones por grupo. Después del ayuno de los ratones durante 15 horas, el grupo de control recibió por vía oral en forma forzada un 0,5% de solución de metilcelulosa y el grupo de fármaco de prueba recibió por vía oral en forma forzada (5 mg/kg) una solución o suspensión obtenida mediante la disolución o la suspensión del compuesto en la solución de MC de un 0,5%. El ayuno se detuvo inmediatamente después de ello, se comenzó con la alimentación libre (CE-2) y posteriormente se recolectaron las heces entre 3 horas y 9 horas después y se pesaron. Todas las heces obtenidas se suspendieron en 6 mL de agua destilada y se centrifugaron a 1940 x g durante 10 minutos. La concentración de proteína en el sobrenadante obtenido se midió mediante un método de Bradford, y la cantidad de la proteína en 1 g de heces se calculó dividiendo la concentración de proteína en las heces por su peso total. Además, la eficacia fue investigada de la relación con el grupo de control. Para los compuestos que fueron evaluados múltiples veces, se calcularon los valores promedio.

15 Los resultados de las actividades con un aumento en la proteína fecal, asumiendo un valor para el grupo de control de 1, se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Ej.	Pliegues (en comparación al control)
1	2,00
2	2,55

ES 2 684 045 T3

Ej.	Pliegues (en comparación al control)
3	2,09
4	2,62
5	1,88
6	1,84
7	1,83
8	1,90
11	2,63
13	2,73
14	1,79
15	2,61
16	2,39
17	2,7
18	2,18
19	2,51
20	2,23
21	2,51
22	2,15
23	2,53
24	1,51
25	1,35
26	1,70
27	1,98
28	1,54
29	1,43
30	1,68
31	1,51

ES 2 684 045 T3

Ej.	Pliegues (en comparación al control)
32	1,90
33	1,39
34	2,07
35	1,59
36	1,90
37	1,74
38	1,91
39	1,08
40	1,89
41	2,01
42	2,04
43	1,98
44	1,72
45	1,38
46	1,84
47	1,91
48	1,79
49	2,07
50	1,56
51	1,66
52	1,78
53	1,64
54	1,70
55	2,30
56	1,45
57	2,25

Ej.	Pliegues (en comparación al control)
58	2,18
59	1,64
60	2,26

Los compuestos que se muestran en la tabla anterior exhibieron una cantidad incrementada de proteína en la dieta que se descargará como sin digerir por la acción inhibitoria de la actividad de la tripsina y por ende, un consumo de proteína inhibido en el cuerpo biológico.

5 3. Prueba de modelo de nefropatía inducida por doxorubicina para uninefrectomía en rata (modelo reducido de la función renal)

La uninefrectomía se realizó en el riñón izquierdo de ratas Wistar machos de 10 semanas y una semana después se administró DXR (5 mg/kg) a través de la vena caudal para inducir el modelo de nefropatía. El experimento se realizó en diez ratas por grupo. Durante el período de administración del compuesto, las ratas recibieron una dieta únicamente durante el día, mientras que se mantuvieron en ayunas durante la noche. Se suspendió un compuesto de ensayo (10 mg/kg) en una solución de metilcelulosa (MC) de 0,5% en forma diaria. A cada grupo de simulación (normal) y un grupo de control, se le administró en forma oral un 0,5% de MC por vía oral en forma forzada. A la semana 1, 2 y 3 posterior al inicio de la administración del compuesto de ensayo, se realizó una recolección de orina de 24 horas para medir la cantidad de excreción de proteína en orina. La extracción de sangre se realizó después de la recolección de orina en la semana 3; y se midió la concentración de creatinina en plasma.

Como resultado del ensayo mencionado, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 2 disminuyó significativamente la cantidad de excreción de proteína en orina, en comparación con el grupo de control y el índice inhibitorio en la semana 3 fue de aproximadamente un 42%. Además, el compuesto presente disminuyó, significativamente, la concentración de creatinina en plasma y el índice inhibitorio en la semana 3 fue de aproximadamente un 42%.

De los resultados del presente ensayo, se confirmó que los compuestos exhibieron los efectos reductores de la excreción de la proteína en orina y la concentración de creatinina en plasma, y por ende, el avance de la nefropatía se vio inhibida.

Del ensayo anterior, se confirmaron una buena actividad inhibitoria de la tripsina y efectos inhibitorios de la absorción de proteína sobre la base de la inhibición de las enzimas proteolíticas. Además, se confirmó que, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 2 tuvo efecto reductor de la cantidad de excreción de proteína y concentración de creatinina en plasma en un modelo de nefropatía que mostró una función renal reducida. Por lo tanto, el compuesto de Fórmula (I) se puede utilizar como un agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con la tripsina (por ejemplo, pancreatitis crónica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, encefalopatía hepática, influenza y similares), y enfermedades renales (por ejemplo, enfermedad renal crónica, glomerulonefritis aguda, lesión renal aguda y similares), que actuará como un agente que sustituirá la dieta baja en proteínas.

Se puede preparar una composición farmacéutica que contiene uno o dos o más tipos del compuesto de la fórmula (I) o una sal de este, como ingrediente activo, utilizando excipientes que se suelen utilizar en la técnica, es decir, excipientes para preparaciones farmacéuticas, portadores de preparaciones farmacéuticas y similares, de conformidad con los métodos usualmente utilizados.

La administración se puede lograr mediante la administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares, o la administración parenteral, como inyecciones intraarticulares, intravenosas e intramusculares, supositorios, soluciones oftálmicas, ungüentos para los ojos, preparaciones líquidas transdérmicas, ungüentos, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosas, parches transmucosos, inhaladores y similares.

La composición sólida para uso en la administración oral se utiliza en la forma de comprimidos, polvos, gránulos o similares. En dicha composición sólida, se mezclan uno o más ingredientes activos con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, como un lubricante, un agente desintegrante, un estabilizante o un agente asistente de la solubilización. De ser necesario, los comprimidos o las píldoras se pueden revestir con azúcar o una película de una sustancia de revestimiento gástrica o entérica.

La composición líquida para la administración oral contiene emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables o similares, y también contiene diluyentes inertes generalmente utilizados, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida también contiene agentes auxiliares,

como agentes asistentes de la solubilización, un agente humectante, y un agente suspensor, endulzantes, saborizantes, aromatizantes o antisépticos.

Las inyecciones para la administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas o no acuosas, suspensiones y emulsiones. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen alcoholes como etanol. La composición puede contener, además, un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un estabilizante, o un agente asistente de la solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor de bacterias, mediante un bactericida que se mezcla en irradiación o irradiación. Asimismo, se pueden utilizar mediante la preparación de una composición sólida estéril, y mediante la disolución o suspensión en agua estéril o un disolvente estéril para la inyección antes de su uso.

El agente para uso externo incluye ungüentos, emplastos, cremas, jaleas, cataplasmas, aerosoles, lociones, gotas para los ojos, ungüentos para los ojos y similares. Los agentes contienen bases de ungüento generalmente utilizadas, bases de loción, preparaciones líquidas acuosas y no acuosas, suspensiones, emulsiones y similares.

Como los agentes transmucosos como un inhalador, un agente transnasal, y similares, se pueden utilizar aquellos en la forma de un sólido, líquido o semi-sólido, y se pueden preparar de conformidad con un método convencionalmente conocido. Por ejemplo, se pueden agregar, en forma adecuada, un excipiente conocido, y también un agente ajustador del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizante, un agente espesante, o similares. Para su administración, se puede utilizar un dispositivo adecuado para inhalación o soplado. Por ejemplo, se puede administrar el compuesto solo o como un polvo de mezcla formulada, o como una solución o suspensión en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, utilizando un dispositivo conocido o pulverizador, como un dispositivo de inhalación de administración medida, y similar. Un inhalador de polvo seco o similar puede ser para uso de administración única o múltiple y se puede utilizar un polvo seco o cápsula que contiene un polvo. Alternativamente, puede tener la forma de un aerosol presurizado que utiliza un agente de expulsión adecuado, por ejemplo, un gas apropiado como clorofluoroalcano, dióxido de carbono y similar.

En la administración oral, la dosis diaria se administra, adecuadamente, entre aproximadamente 0,001 y 100 mg/kg, preferentemente entre 0,1 y 30 mg/kg y más preferentemente entre 0,1 y 10 mg/kg, por peso corporal, en una porción o en 2 a 4 porciones separadas. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente entre aproximadamente 0,0001 y 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Asimismo, se administra un agente transmucoso a una dosis entre aproximadamente 0,001 y 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide, adecuadamente, como respuesta al caso individual, teniendo en cuenta los síntomas, la edad, el género y similar.

Aunque se puede variar dependiendo de las vías de administración, las formas de dosificación, los sitios de administración o los tipos de excipientes y aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene entre un 0,01 y un 100% en peso, y en una realización, entre un 0,01 y un 50% en peso de uno o más tipos del compuesto de fórmula (I) o una sal de este, que es un ingrediente activo.

El compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se puede utilizar en combinación con varios agentes para tratar o prevenir las enfermedades por las cuales el compuesto de fórmula (I) o una sal de este se considera efectivo, como se describió anteriormente. La preparación combinada se puede administrar en forma simultánea, o en forma independiente y continua, o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se deben administrar en forma simultánea se pueden mezclar o preparar en forma individual.

Ejemplos

A continuación, se describirán los métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este en más detalle con referencia a los Ejemplos, pero la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los Ejemplos como se describe a continuación. Además, los procesos de producción para los compuestos de inicio se describirán en los Ejemplos de Preparación. Por otra parte, los métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (I) no se limitan a los métodos de preparación de los Ejemplos específicos a continuación, pero el compuesto de la fórmula (I) se puede preparar por combinación de los métodos de preparación o los métodos que son evidentes para un entendido en la técnica.

Las siguientes abreviaturas se pueden utilizar en algunos casos en los Ejemplos, los Ejemplos de Preparación y las Tablas.

PEj.: Ejemplo de Preparación No. (los compuestos en donde se marca "*" en las fórmulas químicas y estructurales denotan que los compuestos son isómeros únicos que tienen configuraciones estéricas de las estructuras denotadas; los compuestos en donde se marca "***" en las fórmulas químicas y estructurales denotan que los compuestos son isómeros únicos pero que no tienen una configuración estérica determinada; y los compuestos en donde se marca "#" en las fórmulas químicas y estructurales denotan una mezcla diastereomérica), Ej.: Ejemplo No. (los compuestos en donde se marca "*" en las fórmulas químicas y estructurales denotan que los compuestos son isómeros únicos que tienen configuraciones estéricas de las estructuras denotadas; los compuestos en donde se marca "***" en las fórmulas químicas y estructurales denotan que los compuestos son isómeros únicos, pero que no tienen configuración estérica

determinada; y los compuestos en donde se marca “#” en las fórmulas químicas y estructurales denotan una mezcla diastereomérica), PSyn: Ejemplo de preparación No. preparado mediante el mismo método, Syn: Ejemplo No. preparado mediante el mismo método, Str: fórmula estructural química (Me: metilo, ^tBu: tert-butilo, Ph: fenilo, Boc: tert-butoxicarbonilo, Bn: bencilo, OMe: -O-metilo, OBn: -O-bencilol, O^tBu: -O-tert-butilo, y NBoc: -N-tert-butoxicarbonilo), Datos: Datos fisicoquímicos, ESI+: valores de m/z en espectroscopía de masas (ionización ESI, que representa (M+H)⁺ salvo que se especifique lo contrario), ESI-: valores de m/z (ionización ESI, que representa (M-H)⁻ salvo que se especifique lo contrario), APCI+: valores de m/z (ionización química de la presión atmosférica APCI, que representa (M+H)⁺ salvo que se especifique lo contrario), APCI/ESI+: APCI/ESI-MS[M+H]⁺ (APCI/ESI significa medición simultánea de APCI y ESI), NMR1: δ (ppm) característico en ¹H NMR en dimetilsulfóxido-d₆, NMR2: δ (ppm) característico en ¹H NMR en CDCl₃, "M" en Ejemplos de preparación y Ejemplos: mol/L, y RT: un tiempo de retención en cromatografía supercrítica o cromatografía líquida, en una unidad de minutos (min.).

Además, en las fórmulas estructurales, HCl representa hidrocloreto, y TFA representa trifluoroacetato.

Preparación de Ejemplo 1

Una mezcla de 4-metiltiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (12,0 g), N-bromosuccinimida (10,8 g), 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (496 mg), y tetracloruro de carbono (119 mL) se agitó a 90°C durante 1 hora. Adicionalmente, N-bromosuccinimida (1,08 g) se agregó al mismo, y la mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora. La suspensión de reacción se enfrió a temperatura ambiente, then el material insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-(bromometil)tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (16,3 g).

Se agregaron hidrocloreto de glicinato de terc-butilo (18,0 g) y trietilamina (19,9 mL) a una solución de 4-(bromometil)tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (9,90 g) en N,N-dimetilformamida (100 mL), seguido de agitación a 60°C durante 15 horas. La suspensión de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y, posteriormente, triacetoxiborohidruro de sodio (22,7 g) se agregó al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la suspensión de reacción se agregaron agua y una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio 5%, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-[[2-terc-butoxi-2-oxoetil]amino]metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (5,67 g).

Preparación de Ejemplo 2

Se agregaron 4-[[2-terc-butoxi-2-oxoetil]amino]metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (383 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (489 mg), y N,N-diisopropiletilamina (500 µL) a una solución de 6-hidroxi-2-naftoico ácido (220 mg) en N,N-dimetilformamida (3,30 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Adicionalmente, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (222 mg) y N,N-diisopropiletilamina (200 µL) se agregaron al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregó a la solución de reacción agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden, posteriormente, se secó sobre anhidro sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-[[2-terc-butoxi-2-oxoetil](6-hidroxi-2-naftoil)amino]metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (277 mg).

Preparación de Ejemplo 3

Se agregaron hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (118 mg), 4-[[2-terc-butoxi-2-oxoetil](6-hidroxi-2-naftoil)amino]metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (255 mg), y 4-dimetilaminopiridina (18,8 mg) a una solución de ácido 4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamidamida]benzoico (194 mg) en diclorometano (7,29 mL) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. A la reacción líquida se agregó agua, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre anhidro sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-[[6-([4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamidamida]benzoil]oxi)-2-naftoil](2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino]metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (137 mg).

Preparación de Ejemplo 4

Se agregó por goteo una solución 1M (37,5 mL) de tribromuro de boro en diclorometano durante 10 minutos bajo enfriamiento con hielo a una solución de 6-metoxi-1-benzotiofeno-2-carboxílico ácido (960 mg) en diclorometano (5,76 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción líquida se agregó hielo por goteo, seguido de agitación. El precipitado se recogió por filtración, y se secó bajo presión reducida para obtener ácido 6-hidroxi-1-benzotiofeno-2-carboxílico (920 mg).

55

Preparación de Ejemplo 5

Se agregó una solución 1M de hidróxido de sodio acuoso (3,50 mL) a una solución de 3,7-dimetil (3R)-3,4-dihidroisoquinolina-2,3,7(1H)-tricarboxilato de 2-terc-butilo (345 mg) en metanol (7,00 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 1M (3,50 mL), y, posteriormente, se agregó agua al mismo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener ácido (3R)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3,7-dicarboxílico (328 mg).

Preparación de Ejemplo 6

Se agregaron hidrocloreuro de 3-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)metil}benzoato de terc-butilo (1,96 g), trietilamina (762 µL), hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (1,00 g), y 1H-benzotriazol-1-ol (705 mg) a una solución de ácido (6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acético (1,03 g) en N,N-dimetilformamida (20,5 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)[(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetil]amino)metil}benzoato de terc-butilo (2,41 g).

Preparación de Ejemplo 7

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron hidrocloreuro de glicinato de terc-butilo (43,0 g) y trietilamina (71,6 mL) a una solución de 3-(clorometil)benzoato de terc-butilo (29,1 g) en N,N-dimetilformamida (300 mL), seguido de agitación a 60°C a 63°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, y, posteriormente, se agregó agua al mismo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de cloruro de sodio al 10%, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (400 mL), y, posteriormente, una solución 4M (32,1 mL) de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo se agregó por goteo a este bajo enfriamiento con hielo en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo, y, posteriormente, dried at 50°C bajo presión reducida para obtener hidrocloreuro de 3-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)metil}benzoato de terc-butilo (28,5 g).

Preparación de Ejemplo 8

Una mezcla de (6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetato de etilo (2,08 g) y 48% ácido bromhídrico (40,0 mL) se agitó a 120°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y, posteriormente, se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó tetrahidrofuran (100 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, y, posteriormente, el precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y, posteriormente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo). Al producto purificado se agregó diisopropiléter (15,0 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con diisopropiléter, y, posteriormente, se secó a temperatura ambiente bajo presión reducida para obtener ácido (6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acético (1,06 g).

Preparación de Ejemplo 9

Se agregaron 3-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)[(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetil]amino)metil}benzoato de terc-butilo (2,40 g), hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (1,17 g), y 4-dimetilaminopiridina (173 mg) a una solución de ácido 4-[N',N''-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoico (1,97 g) en diclorometano (48,0 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionalmente, ácido 4-[N',N''-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoico (179 mg) e hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (100 mg) se agregaron al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-(((6-([4-[N',N''-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetil)(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)metil}benzoato de terc-butilo (3,71 g).

Preparación de Ejemplo 10

Se agregó 10% de paladio-carbono (138 mg, a 50% producto húmedo) en una atmósfera de argón a una solución de N-[(benciloxi)carbonil]-4-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalaninato de terc-butilo (570 mg) en tetrahidrofuran (3,00 mL) y etanol (3,00 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche a presión normal en una atmósfera de hidrógeno. La suspensión de reacción se filtró haciéndola pasar a través de una capa de Celite (marca registrada), y, posteriormente, el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener 4-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalaninato de terc-butilo (431 mg).

Preparación de Ejemplo 11

5 Una mezcla de ácido 3-[(bencil[6-(benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil]amino)metil]pentanodioico (886 mg), N,N-dimetilformamida di-terc-butil acetal (1,60 mL), y tolueno (4,43 mL) se agitó a 80°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 3-[(bencil[6-(benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil]amino)metil]pentanodioato de di-terc-butilo (232 mg).

Preparación de Ejemplo 12

10 Se agregó una solución 4M (4,00 mL) de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano a (3R)-3,4-dihidroisoquinolina-2,3,7(1H)-tricarboxilato de 3,7-dibencil 2-terc-butilo (413 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se secó bajo presión reducida para obtener hidrocloreto de (3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3,7-dicarboxilato de dibencilo (358 mg).

Preparación de Ejemplo 13

15 Se agregó hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidaniminooxi)dimetilaminomorfolinocarbenio (243 mg) a una solución de ácido 6-hidroxi-1-benzotiofeno-3-carboxílico (100 mg), 4-[(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino]metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (186 mg), y N,N-diisopropiletilamina (88,2 µL) en N,N-dimetilformamida (3,00 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-[(2-terc-butoxi-2-oxoetil)[(6-hidroxi-1-benzotiofeno-3-il)carbonil]amino]metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (230 mg).

20

Preparación de Ejemplo 14

25 Se agregaron trietilamina (693 µL) y bromoacetato de terc-butilo (668 µL) a una solución de [4-(aminometil)fenil]acetato de terc-butilo (1,00 g) en acetonitrilo (15,0 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción líquida se concentró bajo presión reducida, y, posteriormente, acetato de etilo se agregó al mismo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,1M, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-[4-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)bencil]glicinato de terc-butilo (747 mg).

30

Preparación de Ejemplo 15

35 se agregaron 4-[(2R)-1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-il]amino}metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (345 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (422 mg), y N,N-diisopropiletilamina (190 µL) a una solución de ácido 6-hidroxi-1-naftoico (190 mg) en N,N-dimetilformamida (2,85 mL) seguido de agitación a 50°C durante 19 horas. Se agregó a la solución de reacción agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-[(2R)-1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-il](6-hidroxi-1-naftoil)amino}metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (101 mg).

40

Preparación de Ejemplo 16

45 Se agregaron éster dicarbonato de di-terc-butilo (656 mg) y 4-dimetilaminopiridina (30,6 mg) a una solución de N-[(benciloxi)carbonil]-4-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanina (500 mg) en tetrahydrofurán (4,00 mL) y alcohol terc-butílico (4,00 mL) seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó a la solución de reacción agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para obtener N-[(benciloxi)carbonil]-4-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalaninato de terc-butilo (641 mg).

Preparación de Ejemplo 17

50 Se agregó hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidaniminooxi)dimetilaminomorfolinocarbenio (368 mg) a una solución de ácido (6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acético (150 mg), N-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-L-fenilalaninato de terc-butilo (293 mg), y N,N-diisopropiletilamina (147 µL) en N,N-dimetilformamida (4,50 mL), seguido de agitación a 60°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de

55

gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-N-[(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetil]-L-fenilalaninato de terc-butilo (347 mg).

Preparación de Ejemplo 18

5 Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (1,27 g) a una solución de ácido 5-metil-1-benzotiofeno-2-carboxílico (1,50 g) en N,N-dimetilformamida (10,5 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregaron alcohol terc-butílico (1,44 mL) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeca-7-eno (1,17 mL), seguido de agitación a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y, posteriormente, la capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,1M y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre anhídrido sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 5-metil-1-benzotiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (1,78 g).

Preparación de Ejemplo 19

15 Se agregó 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (58,5 mg) a una mezcla de 5-metil-1-benzotiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (1,77 g), tetracloruro de carbono (17,7 mL), y N-bromosuccinimida (2,16 g), seguido de agitación a 90°C durante la noche. La suspensión de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 5-(bromometil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (1,51 g).

Preparación de Ejemplo 20

20 Se agregaron hidrocloreuro de glicinato de terc-butilo (1,02 g) y trietilamina (1,70 mL) a una solución de 5-(bromometil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (1,00 g) en N,N-dimetilformamida (10,0 mL) seguido de agitación a 85°C a 95°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 25% de cloruro de amonio, posteriormente, se secó sobre anhídrido sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 5-[(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino]metil-1-benzotiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (359 mg).

Preparación de Ejemplo 21

30 Se agregaron ácido anhídrido trifluorometano sulfónico (770 µL) y 2,6-dimetil piridina (800 µL) bajo enfriamiento con hielo a una solución de (3R)-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolina-2,3(1H)-dicarboxilato 3-metil de 2-terc-butilo (1,00 g) en diclorometano (20,0 mL), seguido de agitación durante 2 horas bajo enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se agregó agua, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron N,N-dimetilformamida (15,0 mL), metanol (3,00 mL), acetato de paladio (II) (37,0 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (90,0 mg), y trietilamina (1,10 mL), seguido de agitación a 80°C durante la noche in a carbon monóxido atmósfera. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, posteriormente, se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y, posteriormente, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (3R)-3,4-dihidroisoquinolina-2,3,7(1H)-tricarboxilato de 3,7-dimetil 2-terc-butilo (350 mg).

Preparación de Ejemplo 22

40 Se agregaron carbonato de potasio (315 mg) y bromuro de bencilo (275 µL) a una solución de ácido (3R)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3,7-dicarboxílico (320 mg) en N,N-dimetilformamida (6,00 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la suspensión de reacción se agregó agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (3R)-3,4-dihidroisoquinolina-2,3,7(1H)-tricarboxilato de 3,7-dibencil 2-terc-butilo (415 mg).

Preparación de Ejemplo 23

50 Se agregó por goteo una solución 1,59M (3,86 mL) de n-butillitio en hexano a -78°C a una solución de 2-bromo-1,3,5-trimetilbenceno (925 µL) en tetrahidrofuran (20,0 mL), seguido de agitación a -78°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó por goteo a una solución de (4-bromo-2-tienil)acetato de terc-butilo (1,55 g) en tetrahidrofuran (15,0 mL), seguido de agitación a -78°C durante 30 minutos. Subsecuentemente, a la mezcla de reacción se agregó por goteo una solución 1,59M (3,51 mL) de n-butillitio en hexano, seguido de agitación a -78°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó por goteo N,N-dimetilformamida (451 µL), seguido de agitación a 78°C durante 1 hora. A la reacción líquida se agregaron una solución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo, extrayendo así la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre anhídrido sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida.

55

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (4-formil-2-tienil)acetato de terc-butilo (355 mg).

Preparación de Ejemplo 24

5 Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (656 mg) bajo enfriamiento con hielo a una solución de (4-formil-2-tienil)acetato de terc-butilo (350 mg), glicinato de terc-butilo (243 mg), y ácido acético (265 µL) en diclorometano (4,05 mL) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre anhídrido sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó
10 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-[[5-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-3-tienil]metil]glicinato de terc-butilo (237 mg).

Preparación de Ejemplo 25

Una mezcla de [3-(aminometil)fenil]acetato de terc-butilo (1,00 g), bromoacetato de terc-butilo (700 µL), carbonato de potasio (650 mg), y acetonitrilo (20,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre anhídrido sulfato de
15 magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-[3-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)bencil]glicinato de terc-butilo (1,14 g).

Preparación de Ejemplo 26

Se agregó bromuro de bencilo (177 µL) a una mezcla de N-bencil-N-(ciclopenta-3-en-1-ilmetil)-2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida (430 mg), carbonato de potasio (174 mg), y N,N-dimetilformamida (4,30 mL), seguido
20 de agitación a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se agregó agua al mismo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-bencil-2-[6-(benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-N-(ciclopenta-3-en-1-ilmetil)acetamida (416 mg).

Preparación de Ejemplo 27

Se agregaron una solución al 2,5% (269 µL) de tetraóxido de osmioterc-butílico, y 4-óxido de 4-metilmorfolina (75,5 mg) a una mezcla de N-bencil-2-[6-(benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-N-(ciclopenta-3-en-1-ilmetil)acetamida
25 (100 mg), alcohol terc-butílico (2,40 mL), y agua (600 µL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de tiosulfato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró bajo presión reducida para obtener N-bencil-2-[6-(benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-N-[(3,4-dihidroxiciclopentil)metil]acetamida (107 mg).

Preparación de Ejemplo 28

Se agregó 1-metil-2-azaadamantan-N-oxil (3,33 mg) a una mezcla de N-bencil-2-[6-(benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-N-[(3,4-dihidroxiciclopentil)metil]acetamida (106 mg), diacetato de yodobenceno (322 mg),
35 diclorometano (3,00 mL) y agua (1,00 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregó una solución al 20% acuosa de tiosulfato de sodio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Subsecuentemente, ácido clorhídrico 1M se agregó al mismo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró bajo presión reducida para obtener ácido 3-[(bencil[[6-(benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil]amino)metil]pentanodioico (110 mg).

Preparación de Ejemplo 29

Se agregó ácido clorhídrico 3M (4,50 mL) a una mezcla de una sal (1S)-1-feniletanamina (370 mg) de ácido [(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acético o un enantiómero del mismo, y acetato de etilo (4,50 mL), seguido de
45 agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y, posteriormente, se concentró bajo presión reducida para obtener ácido [(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acético o un enantiómero del mismo (243 mg).

Preparación de Ejemplo 30

Se agregó una solución 4M (4,13 mL) de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo a una mezcla de una sal (1R)-1-feniletanamina (450 mg) de ácido [(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acético o un enantiómero del mismo, y acetato de etilo (5,51 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró bajo presión reducida para
50 obtener ácido [(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acético o un enantiómero del mismo (290 mg).

Preparación de Ejemplo 31

Se agregó una solución 1M (2,20 mL) de tribromuro de boro en diclorometano bajo enfriamiento con hielo a una solución de ácido [(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acético o un enantiómero del mismo (238 mg) que se obtuvo en la preparación de Ejemplo 29 en diclorometano (8,00 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó hielo-agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para obtener ácido [(1R)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acético o un enantiómero del mismo (147 mg).

Preparación de Ejemplo 32

Se agregó por goteo una solución 1M (2,66 mL) de tribromuro de boro en diclorometano bajo enfriamiento con hielo a una solución de ácido [(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acético o un enantiómero del mismo (288 mg) que se obtuvo en la preparación de Ejemplo 30 en diclorometano (9,77 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó hielo-agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener ácido [(1R)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acético o un enantiómero del mismo (230 mg).

Preparación de Ejemplo 33

Se agregaron 4-(((2R)-1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (255 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (295 mg), y N,N-diisopropiletilamina (135 µL), a una solución de ácido [(1R)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acético o un enantiómero del mismo (145 mg) que se obtuvo en la preparación de Ejemplo 31 in N,N-dimetilformamida (2,90 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó a la solución de reacción agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-(((2R)-1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo o un epímero en la posición 1 del 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (237 mg).

Preparación de Ejemplo 34

Se agregaron hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (115 mg), ácido 4-[N',N''-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoico (220 mg), y 4-dimetilaminopiridina (18,0 mg) a una solución de 4-(((2R)-1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo o un epímero en la posición 1 del 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (235 mg) que se obtuvo en la preparación de Ejemplo 33 en diclorometano (3,00 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó a la solución de reacción agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-(((2R)-1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo o un epímero en la posición 1 del 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (325 mg).

Preparación de Ejemplo 35

Se agregaron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (504 mg), N,N-diisopropiletilamina (227 µL), y 4-(((2R)-1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (453 mg) a una solución de ácido [(1R)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acético o un enantiómero del mismo (228 mg) que se obtuvo en la preparación de Ejemplo 32 in N,N-dimetilformamida (4,56 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-(((2R)-1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo o un epímero en la posición 1 del 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (330 mg).

Preparación de Ejemplo 36

Se agregó hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (154 mg) a una mezcla de 4-(((2R)-1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo o un epímero en la posición 1 del 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (328 mg) que se obtuvo en la preparación de Ejemplo 35, ácido 4-[N',N''-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoico (282 mg), 4-dimetilaminopiridina (22,7 mg), y diclorometano (4,92 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-(((2R)-1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo o un epímero en la posición 1 del 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (330 mg).

tetrahidronaftalen-1-il]acetil}}(2R)-1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-il]amino)metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo o un epímero en la posición 1 del 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (460 mg).

Preparación de Ejemplo 37

5 Se purificó preparativamente 3-{{{[6-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamidamida]benzoil}oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil}(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)metil}benzoato de terc-butilo (395 mg) mediante un método de cromatografía supercrítica (dióxido de carbono-metanol) por medio de un disparador de UV, y luego se concentró a presión reducida para obtener PEx. 37-1 (188 mg, RT: 4,02 min) y PEx. 37-2 (187 mg, RT: 4,87 min) como el 3-{{{[6-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamidamida]benzoil}oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil}(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)metil}benzoato de terc-butilo y un enantiómero del mismo. Además, las condiciones de análisis para el método de cromatografía en columna quiral llevado a cabo para determinar la RT se muestran a continuación.

Columna: CHIRALCEL OZ-H / SFC 4,6 mm I.D. x 250 mm (diámetro de partícula: 5 µm), fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.

Fase móvil: dióxido de carbono 65%, metanol 35%

Velocidad de flujo: 3 ml / min (6 min)

15 Longitud de onda de detección: 220 nm a 300 nm

Temperatura de la columna: 40 ° C

Presión de descarga: 100 bar

Preparación de Ejemplo 38

20 Una mezcla de ácido 6-hidroxi-1-naftoico (150 mg), 4-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalaninato de terc-butilo (200 mg), hidrócloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (160 mg), 1H-benzotriazol-1-ol (110 mg), y N,N-dimetilformamida (4,00 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó agua, seguido de agitación durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y, posteriormente, se secó bajo presión reducida para obtener 4-(terc-butoxicarbonil)-N-(6-hidroxi-1-naftoilo)-L-fenilalaninato de terc-butilo (183 mg).

25 Preparación de Ejemplo 39

30 Una mezcla de 4-(terc-butoxicarbonil)-N-(6-hidroxi-1-naftoilo)-L-fenilalaninato de terc-butilo (180 mg), ácido 4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamidamida]benzoico (180 mg), hidrócloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (90,0 mg), 4-dimetilaminopiridina (15,0 mg), y diclorometano (2,00 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener N-[6-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamidamida]benzoil}oxi)-1-naftoilo]-4-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalaninato de terc-butilo (303 mg).

Preparación de Ejemplo 40

35 Se agregaron 4-{{(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)metil}tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (341 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (435 mg), y N,N-diisopropiletilamina (196 µL) a una solución de ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (200 mg) en N,N-dimetilformamida (3,00 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre anhídrido sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-{{(2-terc-butoxi-2-oxoetil)}(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbonil]amino)metil}tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (522 mg).

Preparación de Ejemplo 41

45 Se agregaron ácido 4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamidamida]benzoico (433 mg), hidrócloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (298 mg), y 4-dimetilaminopiridina (38,0 mg) bajo enfriamiento con hielo a una solución de 4-{{(2-terc-butoxi-2-oxoetil)}(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbonil]amino)metil}tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (520 mg) en diclorometano (10,4 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se agregaron agua y ácido clorhídrico 1M, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre anhídrido sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-{{{[6-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamidamida]benzoil}oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbonil}(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)metil}tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (723 mg).

Preparación de Ejemplo 42

Se agregó por goteo una solución 0,60M (10,0 mL) de trimetilsilildiazometano en hexano a una solución de ácido (3R)-2-(terc-butoxicarbonil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (1,50 g) en tolueno (60,0 mL), y metanol (9,00 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó ácido acético (300 µL), y, posteriormente, una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio se agregó al mismo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener (3R)-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolina-2,3(1H)-dicarboxilato de 3-metil 2-terc-butilo (1,47 g).

Preparación de Ejemplo 43

Se agregó 10% de paladio-carbono (52,0 mg, 50% producto húmedo) a una solución de (3R)-2-[[6-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoil}oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3,7-dicarboxilato de dibencilo (257 mg) en etanol (5,00 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas a presión normal en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró haciéndola pasar a través de una capa de Celite (marca registrada), y, posteriormente, el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener ácido (3R)-2-[[6-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoil}oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3,7-dicarboxílico (213 mg).

Preparación de Ejemplo 44

Una mezcla de 3-[(bencil[[6-(benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil]amino)metil]pentanodioato de di-terc-butilo (230 mg), 10% de paladio-carbono (38,1 mg, 50% producto húmedo), y metanol (4,60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas a presión normal en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró haciéndola pasar a través de una capa de Celite (marca registrada), y, posteriormente, el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener 3-[(bencil[[6-(benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil]amino)metil]pentanodioato de di-terc-butilo (186 mg).

Ejemplo 1

Se agregó una solución 4M (2,02 mL) de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano a 4-[[[6-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoil}oxi)-2-naftoil](2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (132 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión de reacción se concentró bajo presión reducida, y, posteriormente, el residuo se purificó mediante octadecilsililo (denominado en lo sucesivo como ODS) cromatografía en columna (ácido clorhídrico 0,01M-acetonitrilo) para obtener monohidrocloruro del ácido 4-[[[6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-2-naftoil](carboximatil)amino]metil]tiofeno-2-carboxílico (62,7 mg).

Ejemplo 2

Se agregó ácido trifluoroacético (2,00 mL) a una solución de 3-[[[6-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoil}oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil](2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino)metil]benzoato de terc-butilo (528 mg) en diclorometano (5,00 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y, posteriormente, al residuo se agregaron ácido clorhídrico 1M (606 µL) y acetonitrilo (10,0 mL), seguido de concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ODS (ácido clorhídrico 0,01M-acetonitrilo) y se secó bajo presión reducida para obtener monohidrocloruro del ácido 3-[[[6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil](carboximatil)amino]metil] benzoico (227 mg).

Ejemplo 3

Se agregó ácido trifluoroacético (1,50 mL) a una solución de N-[6-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoil}oxi)-1-naftoil]-4-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalaninato de terc-butilo (300 mg) en diclorometano (1,50 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y, posteriormente, al residuo se agregaron ácido clorhídrico 1M (1,00 mL) y acetonitrilo (1,00 mL), seguido de concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ODS (ácido clorhídrico 0,01M-acetonitrilo) para obtener monohidrocloruro de N-{6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1-naftoil}-4-carboxi-L-fenilalanina (158 mg).

Ejemplo 4

Se agregó ácido trifluoroacético (5,36 mL) a una solución de 4-[[[6-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoi}oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbonil}(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino]metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (720 mg) en diclorometano (5,33 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetonitrilo, seguido de concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ODS (ácido clorhídrico 0,01M-acetonitrilo) para obtener monohidrocloreto del ácido 4-[[[6-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbonil}(carboximatil)amino]metil]tiofeno-2-carboxílico (440 mg).

Ejemplo 5

Se agregó ácido trifluoroacético (686 µL) a una solución de 3-[[[[(1R)-6-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoi}oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil}(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino]metil]benzoato de terc-butilo o un enantiómero del mismo (PEX. 37-1, 181 mg), que se obtuvo en el Ejemplo de Preparación 37 en diclorometano (3,00 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y luego al residuo se agregaron ácido clorhídrico 1M (208 µl) y acetonitrilo (10,0 ml), seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de ODS (ácido clorhídrico 0,01 M-acetonitrilo) y se secó a presión reducida para obtener un monohidrato (91 mg, 10,6 min de RT) de ácido 3-[[[[(1R)-6-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil}(carboximatil)amino]metil]benzoico o un enantiómero del mismo. Además, las condiciones de análisis para el método de cromatografía en columna quiral llevado a cabo para determinar la RT se muestran a continuación.

Columna: CHIRALPAK IE-3 4.6 mm I.D. x 250 mm (diámetro de partícula: 3 µm), fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.

Fase móvil: hexano (que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético) 60%, etanol (que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético) 40%

Velocidad de flujo: 1 ml / min

Longitud de onda de detección: 254 nm

Temperatura de la columna: 40 ° C

Ejemplo 6

Se agregó ácido trifluoroacético (693 µL) a una solución de 3-[[[[(1R)-6-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoi}oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil}(2-terc-butoxi-2-oxoetil)amino]metil]benzoato de terc-butilo o un enantiómero del mismo (PEX. 37-2, 183 mg), que se obtuvo en el Ejemplo de Preparación 37 en diclorometano (3,03 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y luego al residuo se agregaron ácido clorhídrico 1 M (210 µl) y acetonitrilo (10,0 ml), seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de ODS (ácido clorhídrico 0,01 M-acetonitrilo) y se secó a presión reducida para obtener un monohidrato (98 mg, RT 14,1 min) de ácido 3-[[[[(1R)-6-[(4-carbamimidamidobenzoi)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil}(carboximatil)amino]metil]benzoico o un enantiómero del mismo. Además, las condiciones de análisis para el método de cromatografía en columna quiral llevado a cabo para determinar la RT se muestran a continuación.

Columna: CHIRALPAK IE-3 4,6 mm I.D. x 250 mm (diámetro de partícula: 3 µm), fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.

Fase móvil: hexano (que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético) 60%, etanol (que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético) 40%

Tasa de flujo: 1 mL / min

Longitud de onda de detección: 254 nm

Temperatura de la columna: 40 ° C

Ejemplo 7

Se agregó ácido trifluoroacético (1,50 ml) a una solución de 4-[[[[(1R)-6-({4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoi}oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil}[(2R)-1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-il]amino]metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (324 mg), que se obtuvo en el Ejemplo de preparación 34 en diclorometano (3,00 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y luego al residuo se agregaron ácido clorhídrico 1 M (2,00 ml) y acetonitrilo (1,50 ml), seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de ODS (ácido

clorhídrico 0,01 M-acetonitrilo) para obtener hidrocloreto (46 mg) de ácido 4-((((1R)-6-[(4-carbamimidamidobenzoi]oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil)[(1R)-1-carboxietil]amino)metil]tiofeno-2-carboxílico o un epímero en la posición 1 del 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

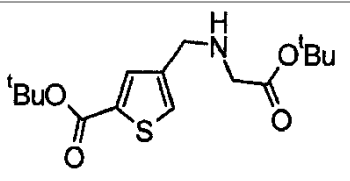
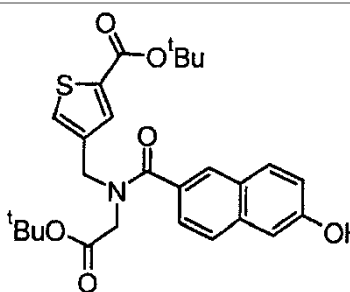
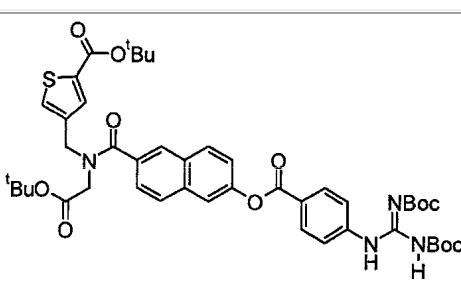
Ejemplo 8

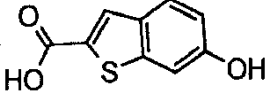
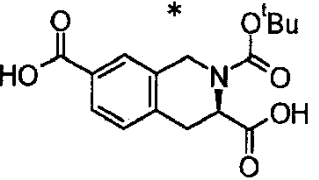
- 5 Se agregó ácido trifluoroacético (2,06 ml) a una solución de 4-((((1R)-6-([4-[N',N"-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidamida]benzoi]oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil)[(2R)-1-terc-butoxi-1-oxopropan-2-il]amino)metil]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo un epímero en la posición 1 de la 1,2,3, 4-tetrahidronaftaleno (460 mg), que se obtuvo en el Ejemplo de preparación 36 en diclorometano (3,07 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y luego a al residuo se agregaron
- 10 ácido clorhídrico 1M (588 µL) y acetonitrilo (3,07 mL), seguido de concentración a presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo, seguido de concentración a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con acetonitrilo para obtener ácido 4-((((1R)-6-[(4-carbamimidamidobenzoi]oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil)[(1R)-1-carboxietil]amino)metil]tiofeno-2-carboxílico o un epímero en la posición 1 del 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (44 mg).

Ejemplo 9

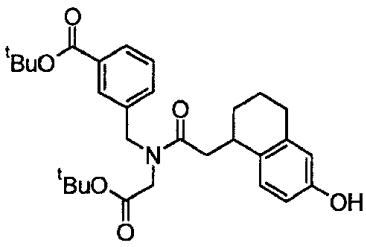
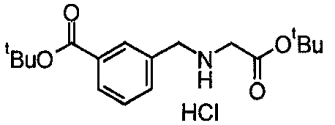
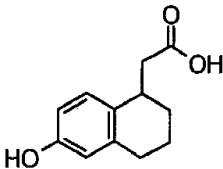
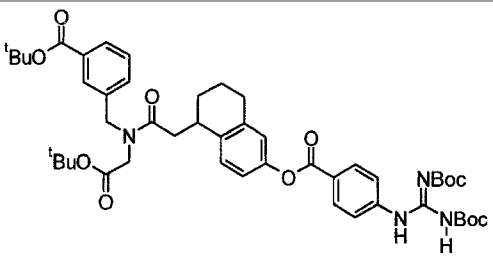
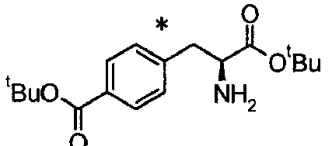
- 15 Se agregó por goteo una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (6,44 ml) enfriando con hielo a una solución acuosa de acetonitrilo al 50% (80,0 ml) de un monohidrocloreto (3,83 g) del ácido 3-((((1R)-6-[(4-carbamimidamidobenzoi]oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil)(carboximatil)amino]metil]benzoico o un enantiómero del mismo, que se obtuvo en el Ejemplo 6, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado se recogió por filtración, luego se lavó con una solución acuosa de acetonitrilo al 50%, y se secó al aire durante 1 hora. El producto seco se suspendió en una solución acuosa de acetonitrilo al 50% (400 ml), seguido de agitación a 120 ° C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El precipitado se recogió por filtración, luego se lavó con una solución acuosa de acetonitrilo al 50%, y se secó a temperatura ambiente a presión reducida para obtener ácido 3-((((1R)-6-[(4-carbamimidamidobenzoi]oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil)(carboximatil)amino]metil]benzoico o un enantiómero del mismo (2,89 g).
- 25 Los compuestos de los Ejemplos de Preparación y Ejemplos mostrados en las Tablas a continuación se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos de Preparación y Ejemplos como se describió anteriormente.

[Tabla 3]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
1	P1		ESI+: 328
2	P2		ESI+: 520 [M+Na]+
3	P3		ESI+: 859

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
4	P4		ESI+: 195
5	P5		ESI+: 344 [M+Na]+

[Tabla 4]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
6	P6		ESI+: 532 [M+Na]+
7	P7		ESI+: 322
8	P8		ESI+: 229 [M+Na]+
9	P9		ESI+: 871
10	P10		ESI+: 322

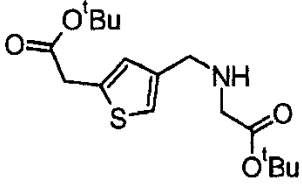
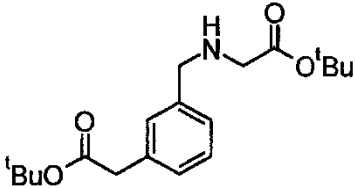
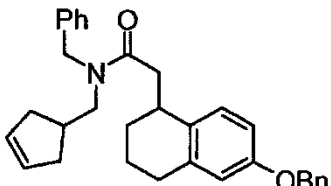
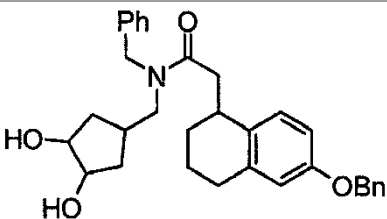
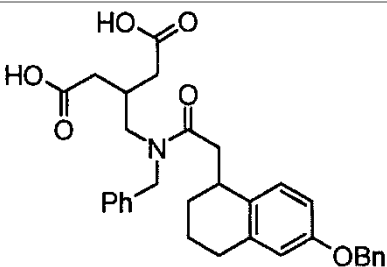
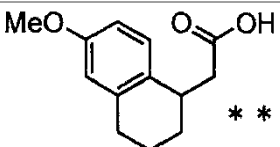
[Tabla 5]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
11	P11		ESI+: 664 [M+Na] ⁺
12	P12		ESI+: 402
13	P13		ESI+: 526 [M+Na] ⁺
14	P14		ESI+: 336
15	P15		ESI+: 534 [M+Na] ⁺

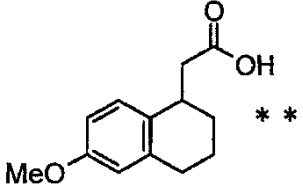
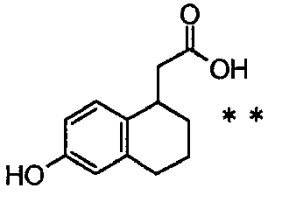
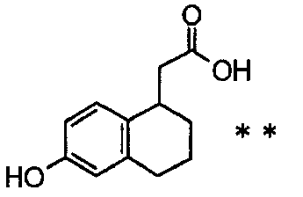
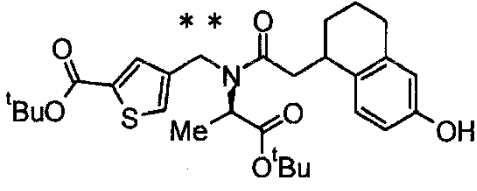
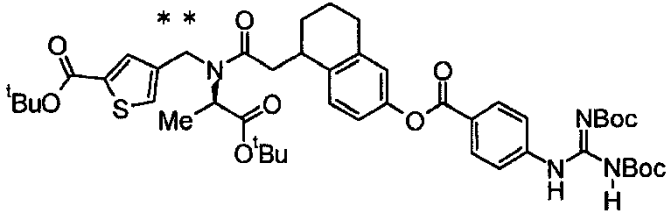
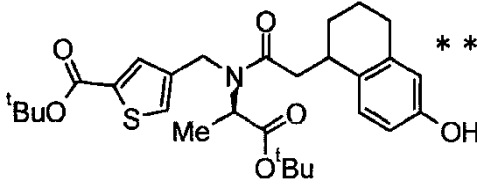
[Tabla 6]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
16	P16		ESI+: 478 [M+Na]+
17	P17		ESI+: 546 [M+Na]+
18	P18		ESI+: 271 [M+Na]+
19 20	P19		ESI+: 349 [M+Na]+
	P20		ESI+: 378
21	P21		ESI+: 372 [M+Na]+
22	P22		ESI+: 524 [M+Na]+
23	P23		ESI+: 249 [M+Na]+

[Tabla 7]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
24	P24		ESI+: 342
25	P25		ESI+: 336
26	P26		ESI+: 466
27	P27		ESI+: 522 [M+Na]⁺
28	P28		ESI+: 530
29	P29		ESI-: 219

[Tabla 8]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
30	P30		ESI-:219
31	P31		ESI-:205
32	P32		ESI-:205
33	P33		ESI+: 552 [M+Na]+
34	P34		ESI+: 891
35	P35		ESI+: 552 [M+Na]+

[Tabla 9]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
36	P36		ESI+: 891
37-1	P37		ESI+: 893 [M+Na]+
37-2	P37		ESI+: 871
38	P38		ESI+: 514 [M+Na]+

[Tabla 10]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
39	P39		ESI+: 853
40	P40		ESI+: 524 [M+Na]+
41	P41		ESI+: 863
42	P42		ESI+: 330 [M+Na]+
43	P43		ESI+: 771

[Tabla 11]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
44	P44		ESI+: 574 [M+Na]+
45	P2		ESI+: 526 [M+Na]+
46	P3		ESI+: 865
47	P6		ESI+: 520 [M+Na]+

[Tabla 12]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
48	P3		ESI+: 859
49	P2		ESI+: 520 [M+Na]+
50	P3		ESI+:859
51	P2		ESI+: 518 [M+Na]+

[Tabla 13]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
52	P3		ESI+: 879 [M+Na]+
53	P2		ESI+: 520 [M+Na]+
54	P3		ESI+: 881 [M+Na]+
55	P2		ESI+: 518 [M+Na]+

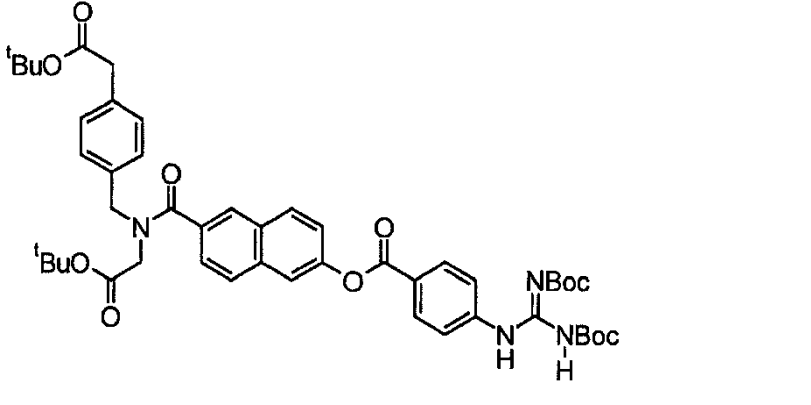
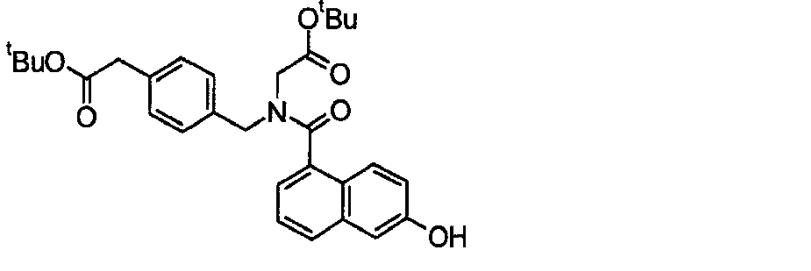
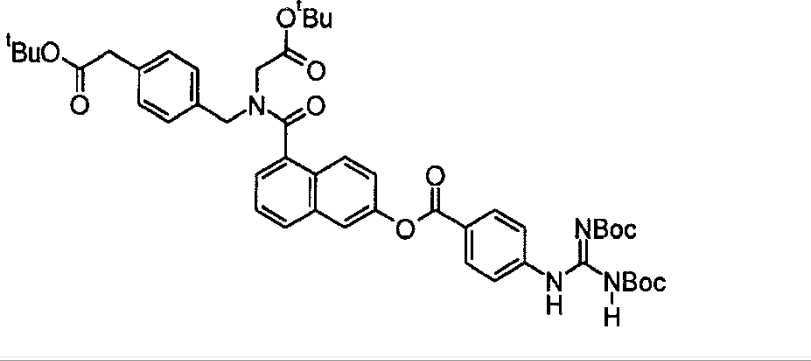
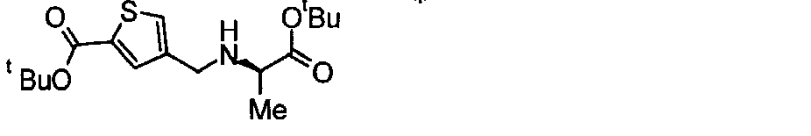
[Tabla 14]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
56	P3		ESI+: 857
57	P2		ESI+: 518 [M+Na]+
58	P3		ESI+: 879 [M+Na]+
59	P3		ESI+: 887 [M+Na]+

[Tabla 15]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
60	P2		ESI+: 514 [M+Na]+
61	P3		ESI+: 875 [M+Na]+
62	P2		ESI+: 514 [M+Na]+
63	P3		ESI+: 875 [M+Na]+
64	P2		ESI+: 528 [M+Na]+

[Tabla 16]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
65	P3		ESI+: 867
66	P2		ESI+: 528 [M+Na]⁺
67	P3		ESI+: 867
68	P1		ESI+: 342

[Tabla 17]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
69	P3		ESI+: 873
70	P2		ESI+: 552 [M+Na] ⁺
71	P3		ESI+: 891
72	P6		ESI+: 532 [M+Na] ⁺
73	P3		ESI+: 871

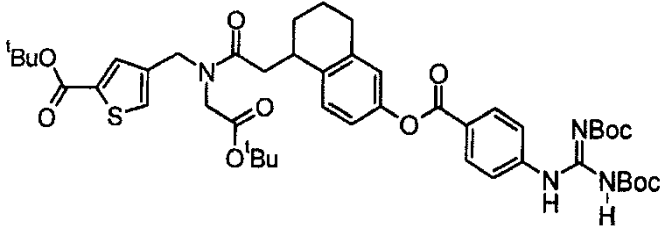
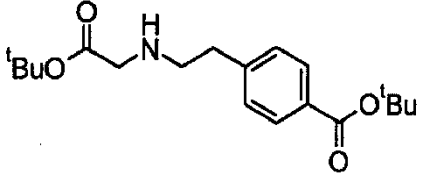
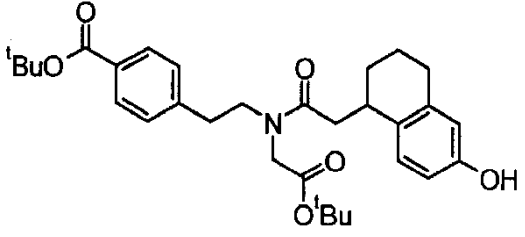
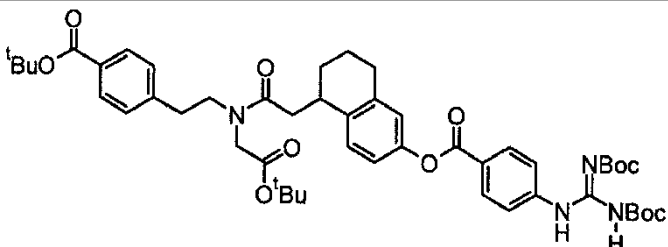
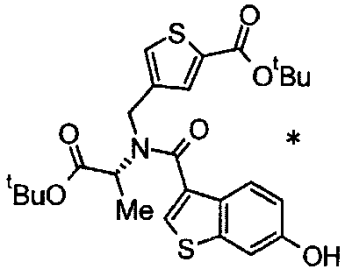
[Tabla 18]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
74	P2		ESI+: 538 [M+Na] ⁺
75	P3		ESI+: 877
76	P3		ESI+: 885
77	P6		ESI+: 552

[Tabla 19]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
78	P3		ESI+: 913
79	P6		ESI+: 588 [M+Na]+
80	P3		ESI+: 927
81	P6		ESI+: 546 [M+Na]+
82	P3		ESI+: 885
83	P6		ESI+: 538 [M+Na]+

[Tabla 20]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
84	P3		ESI+:877
85	P20		ESI+: 336
86	P6		ESI+: 546 [M+Na]+
87	P3		ESI+: 885
88	P17		ESI+: 540 [M+Na]+

[Tabla 21]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
89	P3		ESI+: 879
90	P6		ESI+: 612 [M+Na] ⁺
91	P3		ESI+: 951
92	P17		ESI+: 532 [M+Na] ⁺
93	P3		ESI+: 871

[Tabla 22]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
94	P17		ESI+: 576 [M+Na]+
95	P3		ESI+: 915
96	P6		ESI+: 570 [M+Na]+
97	P3		ESI+: 909
98	P6		ESI+: 570 [M+Na]+

[Tabla 23]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
99	P3		ESI+: 909
100	P6		ESI+: 518 [M+Na] ⁺
101	P3		ESI+: 857
102	P6		ESI+: 532 [M+Na] ⁺
103	P3		ESI+: 871

[Tabla 24]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
104	P6		ESI+: 492
105	P3		ESI+: 853
106	P16		ESI+: 299 [M+Na]+
107	P2		ESI+: 552 [M+Na]+
108	P3		ESI+: 891
109	P17		ESI+: 528 [M+Na]+

[Tabla 25]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
110	P3		ESI+: 867
111	P17		ESI+: 528 [M+Na]+
112	P3		ESI+: 867
113	P6		ESI+: 546 [M+Na]+
114	P3		ESI+: 885

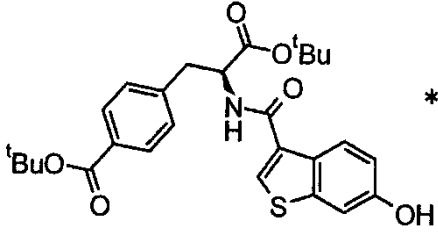
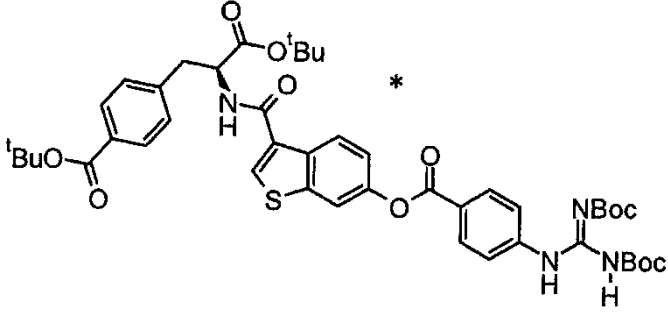
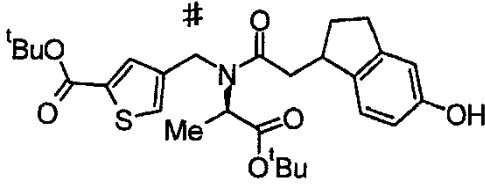
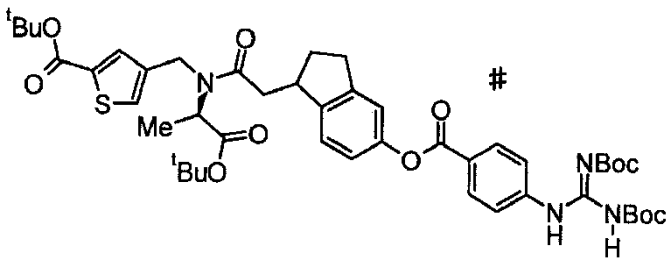
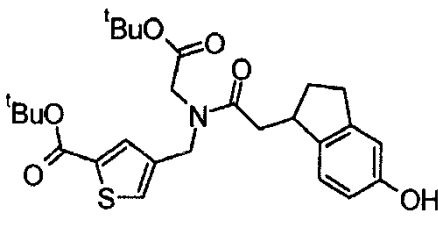
[Tabla 26]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
115	P6		ESI+: 528 [M+Na] ⁺
116	P3		ESI+: 867
117	P1		APCI/ESI+: 342
118	P17		APCI/ESI+: 512
119	P3		NMR2: 1.33-1.65(36H,m), 2.25-5.09(6H,m), 7.11-7.98(10H,m), 8.16-8.26(2H,m), 10.66(1 H,brs), 11.63 (1H,brs)

[Tabla 27]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
120	P6		ESI+: 376
121	P3		ESI+: 913
122	P6		ESI+: 538 [M+Na]+
123	P3		ESI+: 877
124	P17		ESI+: 532 [M+Na]+
125	P3		ESI+: 871

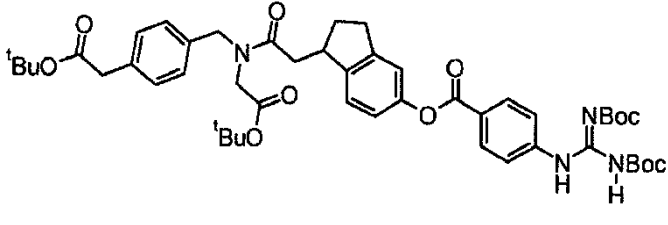
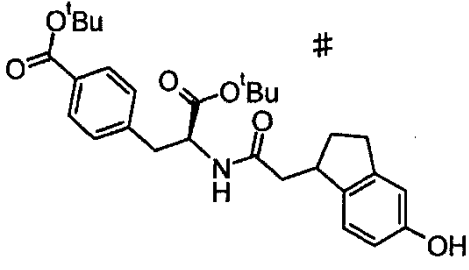
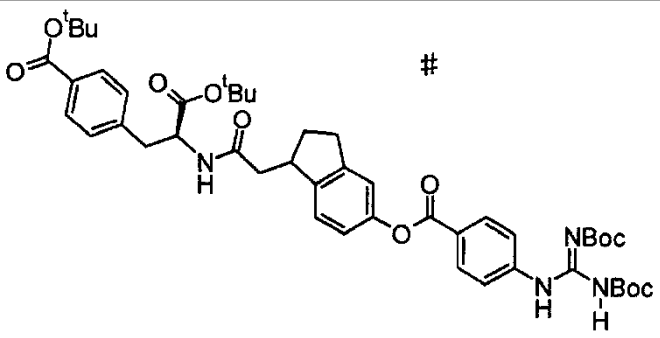
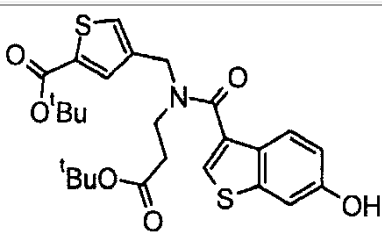
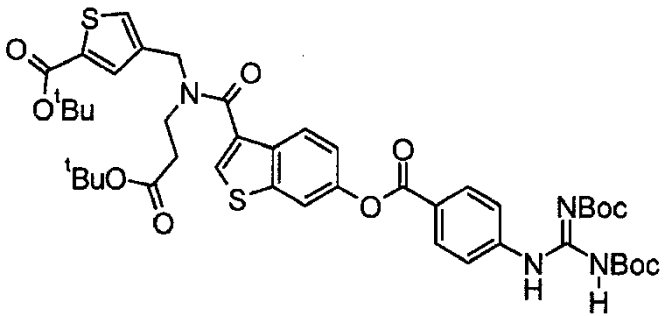
[Tabla 28]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
126	P17		ESI+: 520 [M+Na]⁺
127	P3		ESI+: 859
128	P6		ESI+: 538 [M+Na]⁺
129	P3		ESI+: 877
130	P6		ESI+: 524 [M+Na]⁺

[Tabla 29]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
131	P3		ESI+: 863
132	P6		ESI+: 538 [M+Na]+
133	P3		ESI+: 877
134	P6		ESI+: 574 [M+Na]+
135	P3		ESI+: 913
136	P6		ESI+: 532 [M+Na]+

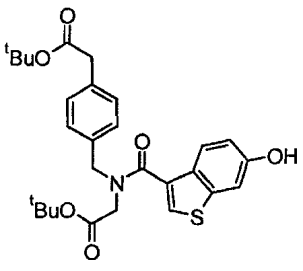
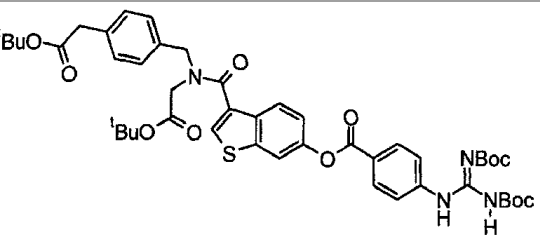
[Tabla 30]

PEj.	PSin.	Estructura	Datos
137	P3		ESI+: 871
138	P6		ESI+: 518 [M+Na] ⁺
139	P3		ESI+: 857
140	P17		ESI+: 540 [M+Na] ⁺
141	P3		ESI+: 879

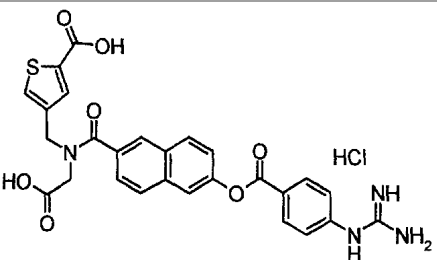
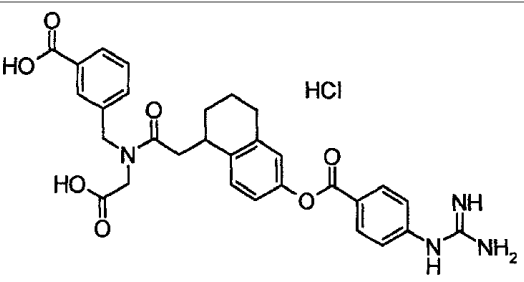
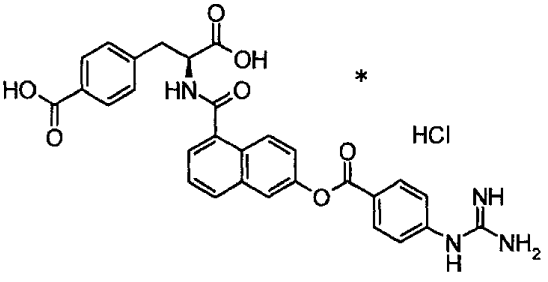
[Tabla 31]

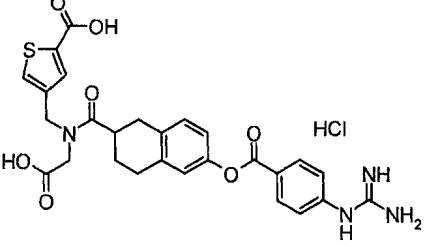
PEj.	PSin.	Estructura	Datos
142	P2		ESI+: 530
143	P3		ESI+: 891
144	P2		ESI+: 534 [M+Na]+
145	P3		ESI+: 873

[Tabla 32]

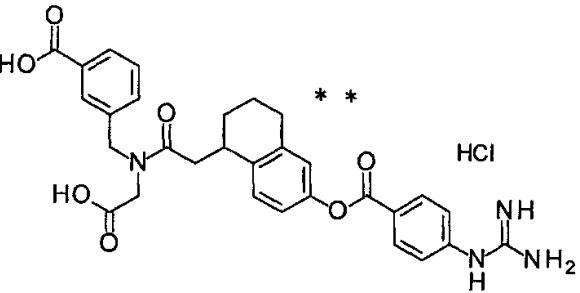
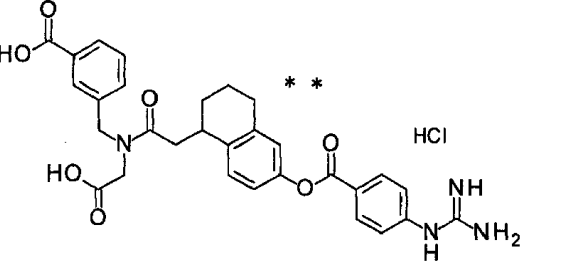
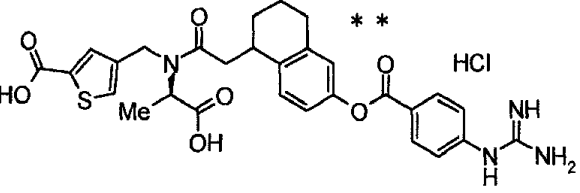
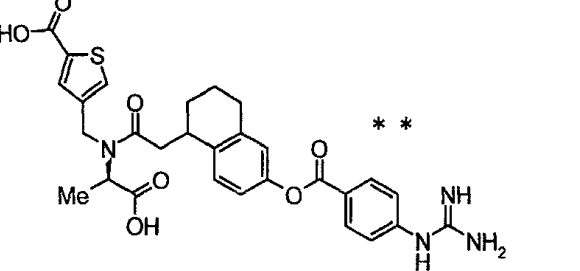
PEj.	PSin.	Estructura	Datos
146	P13		ESI+: 534 [M+Na]+
147	P3		ESI+: 895 [M+Na]+

[Tabla 33]

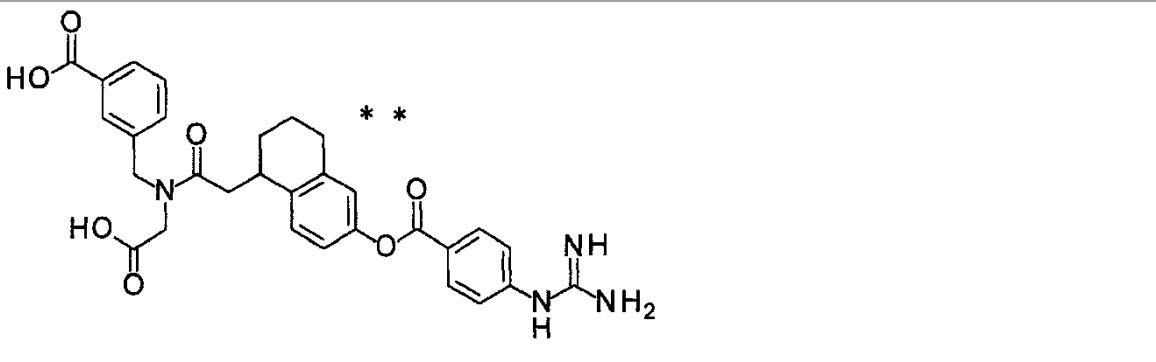
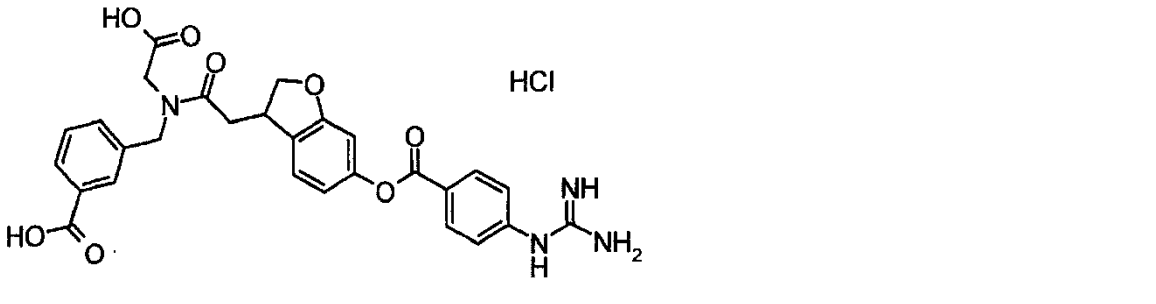
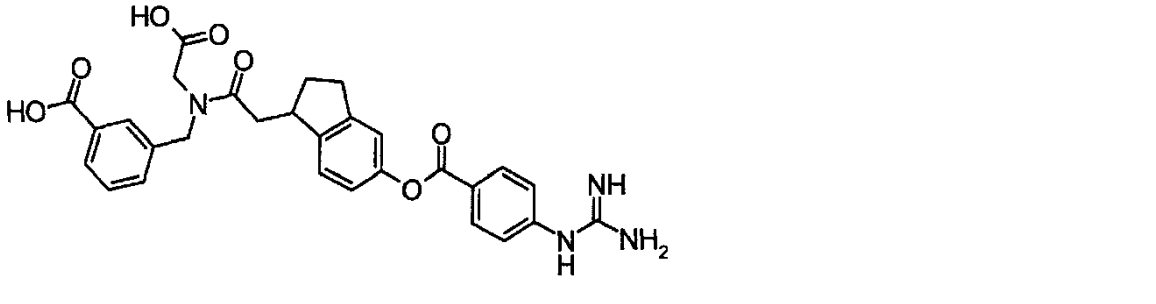
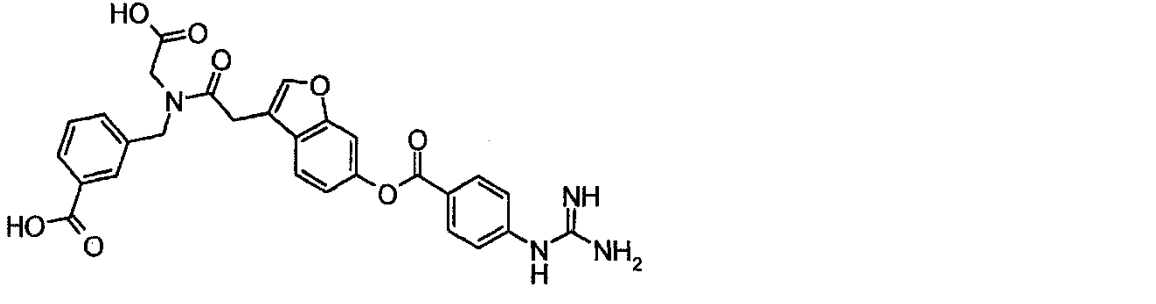
Ex	Estructura
1	
2	
3	

Ex	Estructura
4	

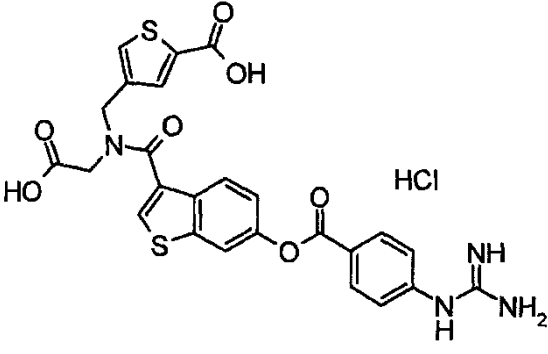
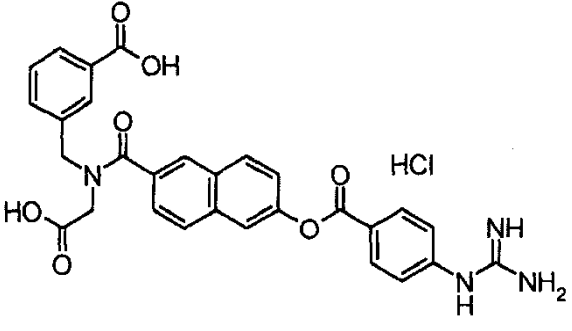
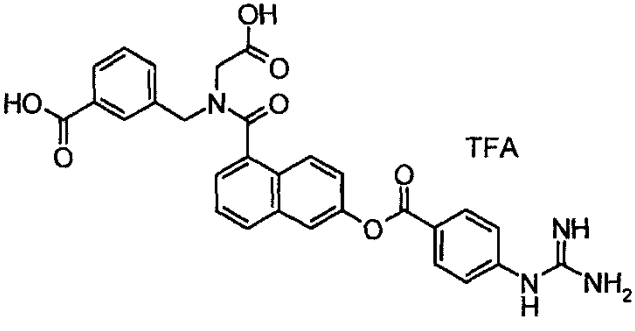
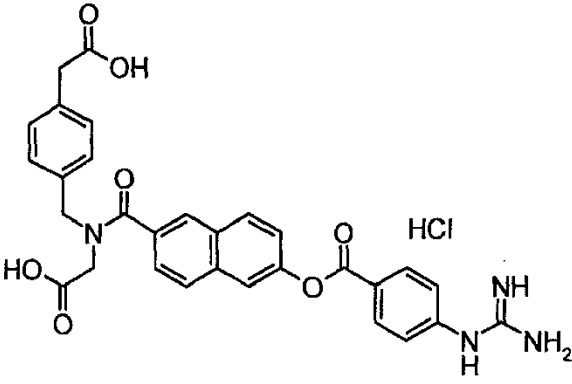
[Tabla 34]

Ex	Estructura
5	
6	
7	
8	

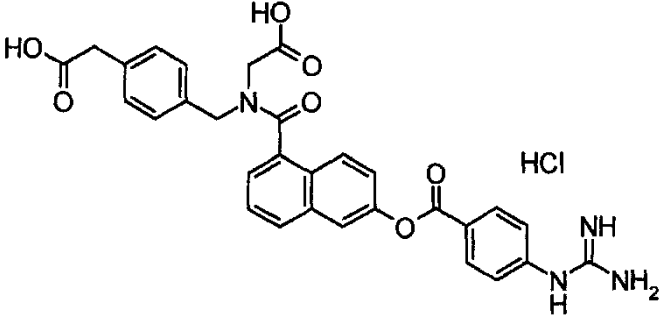
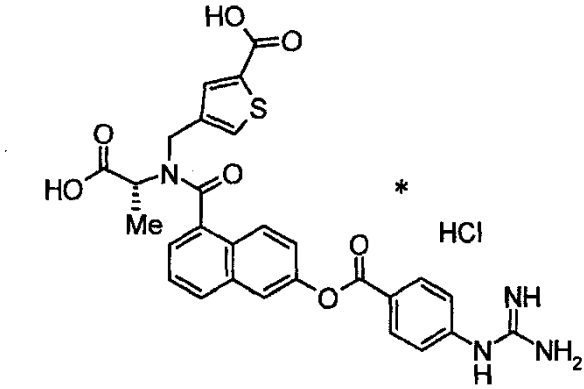
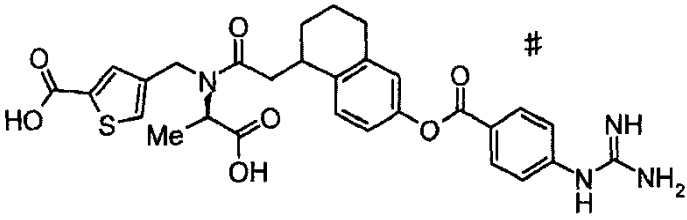
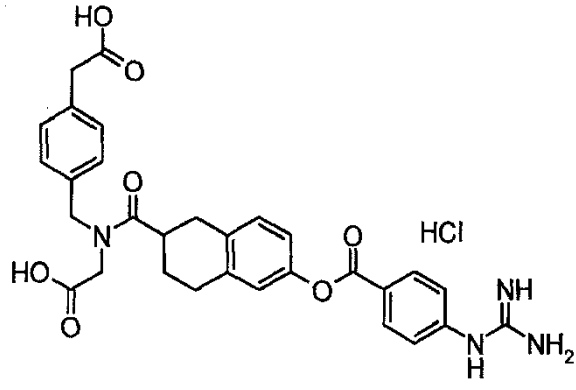
[Tabla 35]

Ex	Estructura
9	
10	
11	
12	

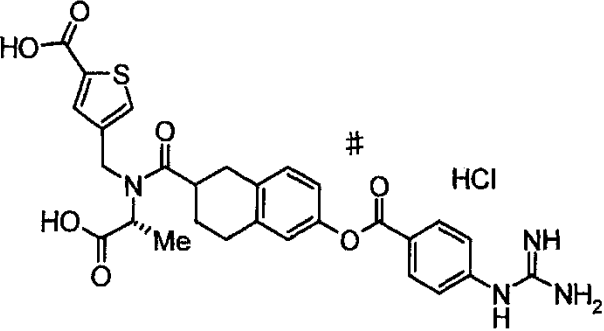
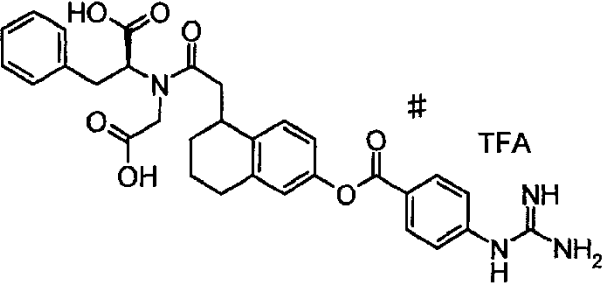
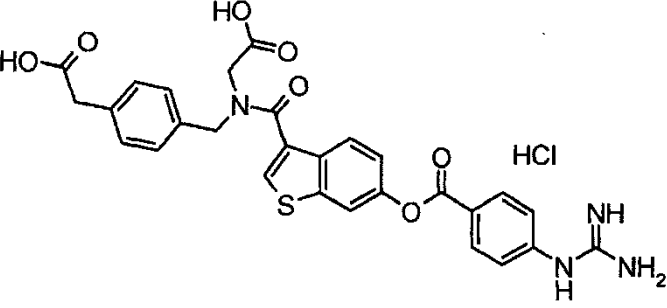
[Tabla 36]

Ex	Estructura
13	 <p>Chemical structure 13: A complex molecule featuring a thiazole ring substituted with a carboxylic acid group and a methylene group. This methylene group is attached to a nitrogen atom, which is also bonded to a carboxylic acid group and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a benzothiazole ring system. This benzothiazole system is linked via an ester bond to a para-substituted benzene ring, which is in turn substituted with a guanidino group. The counterion is HCl.</p>
14	 <p>Chemical structure 14: A complex molecule featuring a benzothiazole ring system substituted with a carboxylic acid group and a methylene group. This methylene group is attached to a nitrogen atom, which is also bonded to a carboxylic acid group and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a naphthalene ring system. This naphthalene system is linked via an ester bond to a para-substituted benzene ring, which is in turn substituted with a guanidino group. The counterion is HCl.</p>
15	 <p>Chemical structure 15: A complex molecule featuring a benzothiazole ring system substituted with a carboxylic acid group and a methylene group. This methylene group is attached to a nitrogen atom, which is also bonded to a carboxylic acid group and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a naphthalene ring system. This naphthalene system is linked via an ester bond to a para-substituted benzene ring, which is in turn substituted with a guanidino group. The counterion is TFA.</p>
16	 <p>Chemical structure 16: A complex molecule featuring a benzothiazole ring system substituted with a carboxylic acid group and a methylene group. This methylene group is attached to a nitrogen atom, which is also bonded to a carboxylic acid group and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a naphthalene ring system. This naphthalene system is linked via an ester bond to a para-substituted benzene ring, which is in turn substituted with a guanidino group. The counterion is HCl.</p>

[Tabla 37]

Ex	Estructura
17	
18	
19	
20	

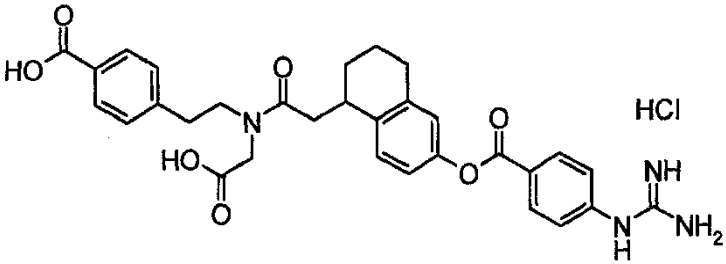
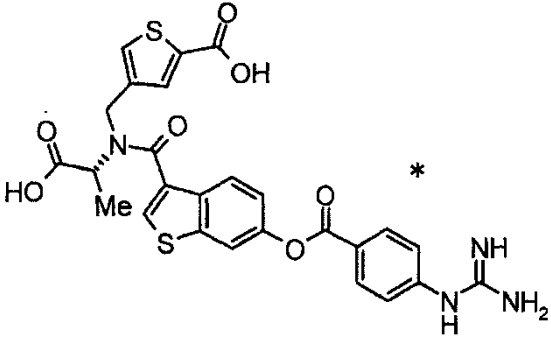
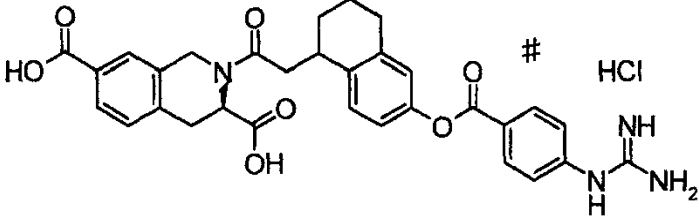
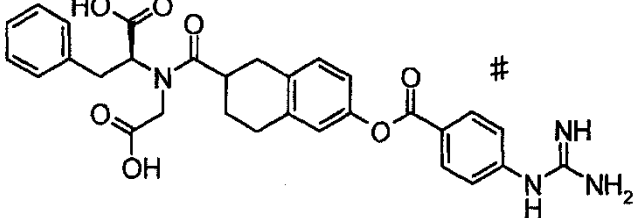
[Tabla 38]

Ex	Estructura
21	 <p>Chemical structure 21: A complex molecule featuring a thiazole ring with a carboxylic acid group, connected via a methylene bridge to a nitrogen atom. This nitrogen is also bonded to a methyl group and a carboxylic acid group. The nitrogen is further connected to a bicyclic system (a cyclohexane ring fused to a benzene ring). The benzene ring of this system has a para-substituted ester group, which is further substituted with a para-substituted benzene ring. This second benzene ring is substituted with a guanidino group (-NH-C(=NH)-NH₂). The structure is labeled with a '#' symbol and 'HCl'.</p>
22	 <p>Chemical structure 22: A complex molecule featuring a benzene ring with a carboxylic acid group, connected via a methylene bridge to a nitrogen atom. This nitrogen is also bonded to a carboxylic acid group and a methylene bridge. This methylene bridge is connected to a bicyclic system (a cyclohexane ring fused to a benzene ring). The benzene ring of this system has a para-substituted ester group, which is further substituted with a para-substituted benzene ring. This second benzene ring is substituted with a guanidino group (-NH-C(=NH)-NH₂). The structure is labeled with a '#' symbol and 'TFA'.</p>
23	 <p>Chemical structure 23: A complex molecule featuring a benzene ring with a carboxylic acid group, connected via a methylene bridge to a nitrogen atom. This nitrogen is also bonded to a carboxylic acid group and a methylene bridge. This methylene bridge is connected to a benzothiazole ring system. The benzothiazole ring system has a para-substituted ester group, which is further substituted with a para-substituted benzene ring. This second benzene ring is substituted with a guanidino group (-NH-C(=NH)-NH₂). The structure is labeled with a '#' symbol and 'HCl'.</p>

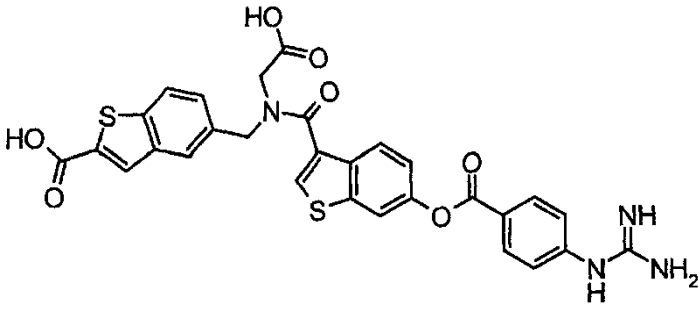
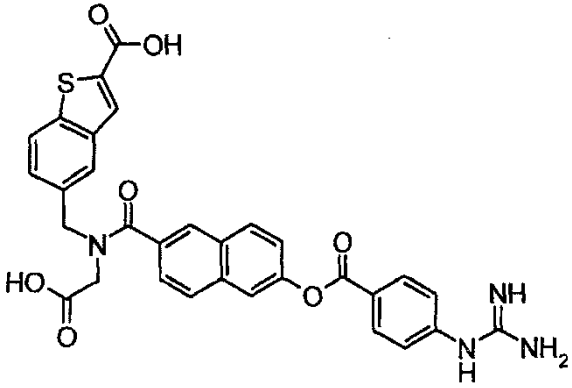
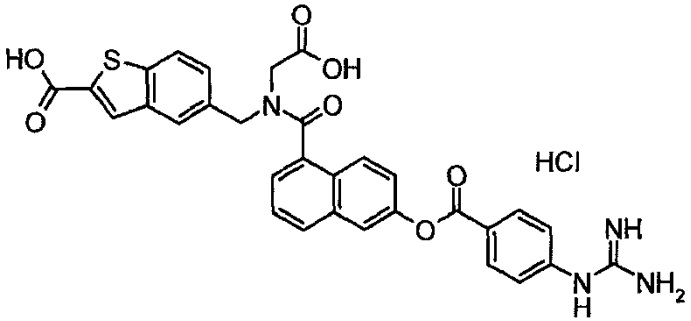
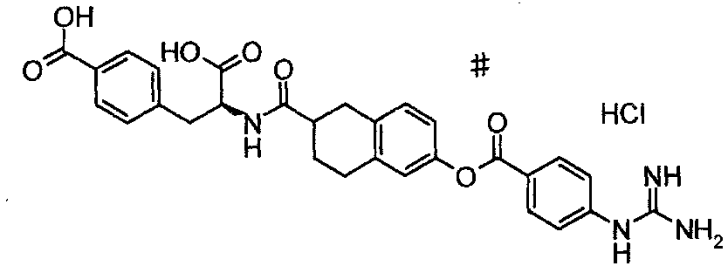
[Tabla 39]

Ex	Estructura
24	
25	
26	
27	

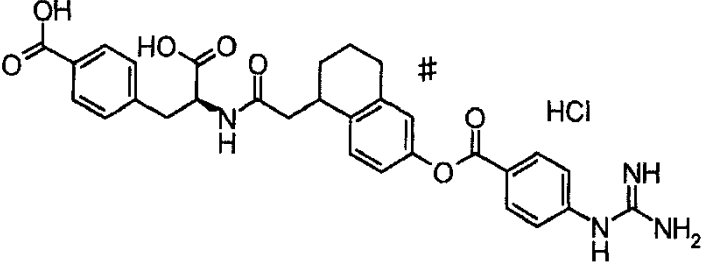
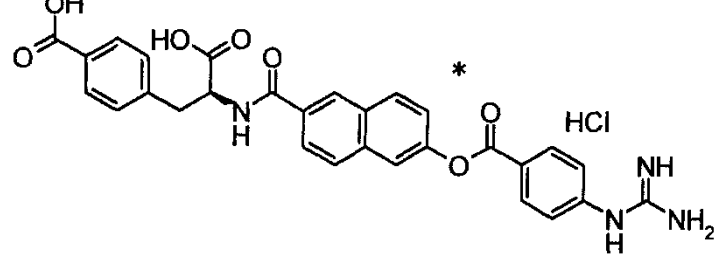
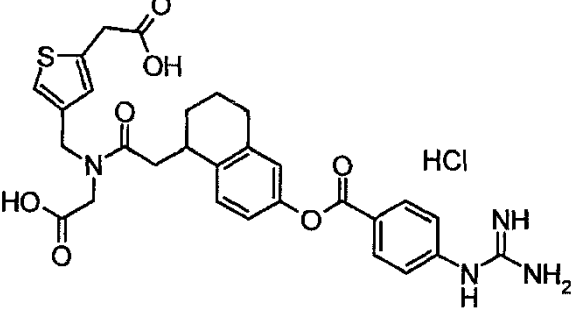
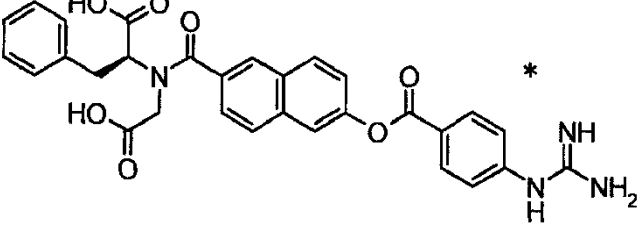
[Tabla 40]

Ex	Estructura
28	
29	
30	
31	

[Tabla 41]

Ex	Estructura
32	
33	
34	
35	

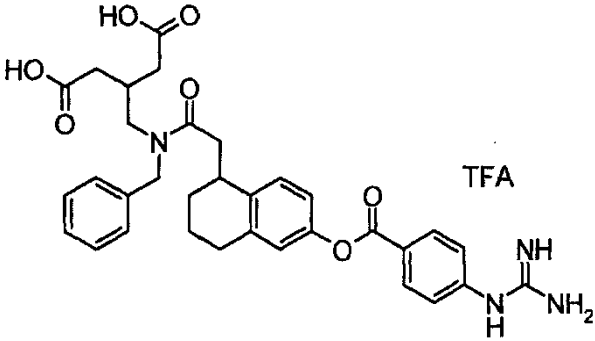
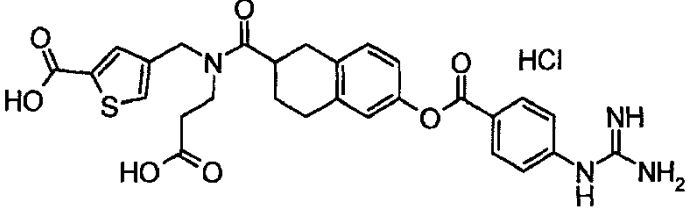
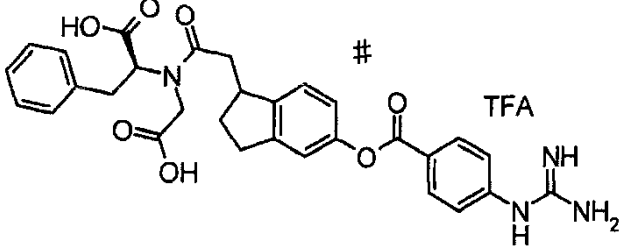
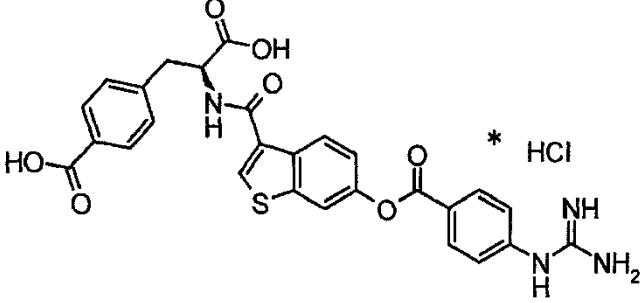
[Tabla 42]

Ex	Estructura
36	
37	
38	
39	

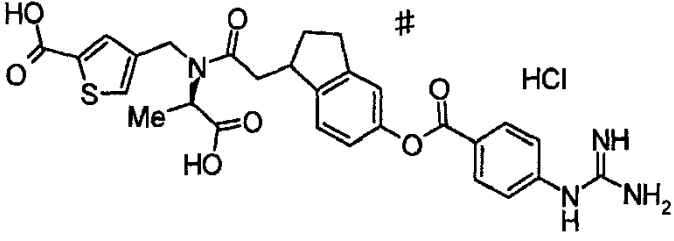
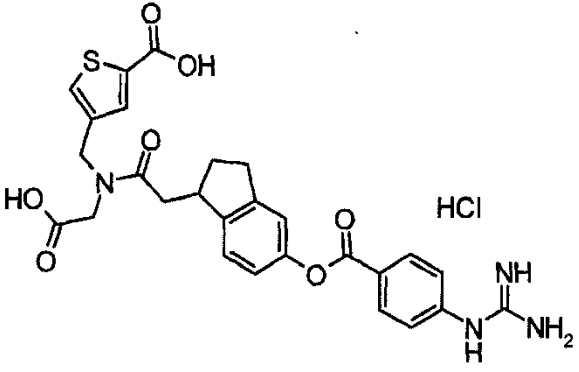
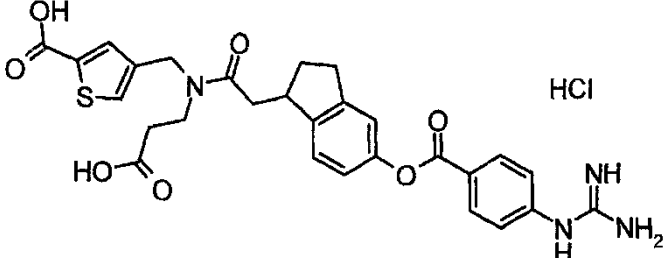
[Tabla 43]

Ex	Estructura
40	
41	
42	
43	

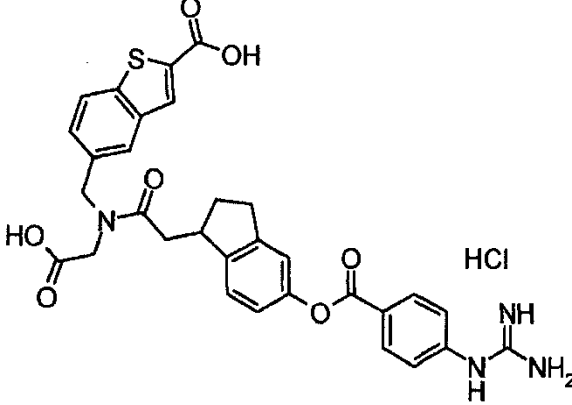
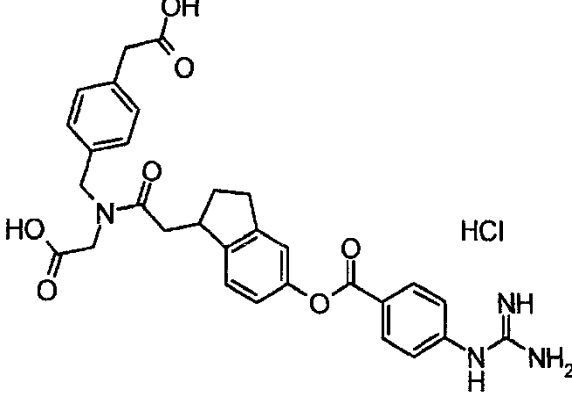
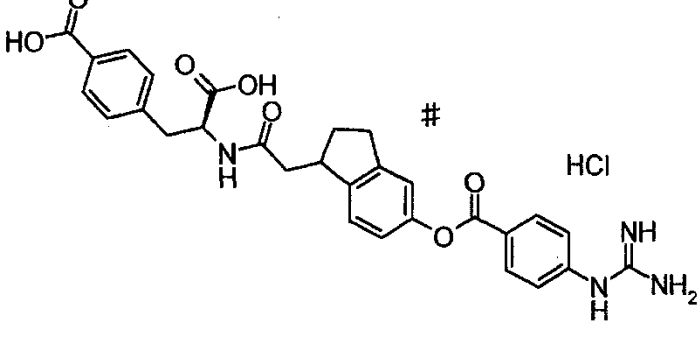
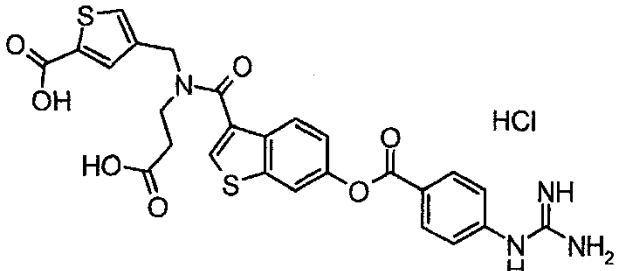
[Tabla 44]

Ex	Estructura
44	 <p>Chemical structure 44: A complex molecule featuring a central nitrogen atom bonded to a benzyl group, a 2-(2-oxoethyl)acetic acid derivative, and a 1-(2-(4-(hydrazinyl)phenoxy)cyclohexyl)ethanone derivative. The label "TFA" is present.</p>
45	 <p>Chemical structure 45: A complex molecule featuring a central nitrogen atom bonded to a 2-(2-oxoethyl)acetic acid derivative, a 2-(2-oxoethyl)acetic acid derivative, and a 1-(2-(4-(hydrazinyl)phenoxy)cyclohexyl)ethanone derivative. The label "HCl" is present.</p>
46	 <p>Chemical structure 46: A complex molecule featuring a central nitrogen atom bonded to a 2-(2-oxoethyl)acetic acid derivative, a 2-(2-oxoethyl)acetic acid derivative, and a 1-(2-(4-(hydrazinyl)phenoxy)cyclohexyl)ethanone derivative. The label "TFA" and a "#" symbol are present.</p>
47	 <p>Chemical structure 47: A complex molecule featuring a central nitrogen atom bonded to a 2-(2-oxoethyl)acetic acid derivative, a 2-(2-oxoethyl)acetic acid derivative, and a 1-(2-(4-(hydrazinyl)phenoxy)cyclohexyl)ethanone derivative. The label "* HCl" is present.</p>

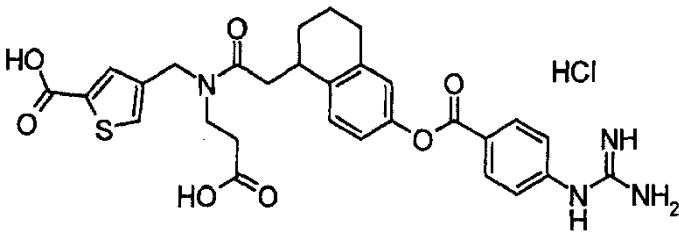
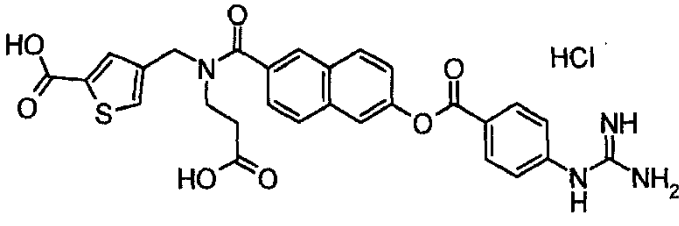
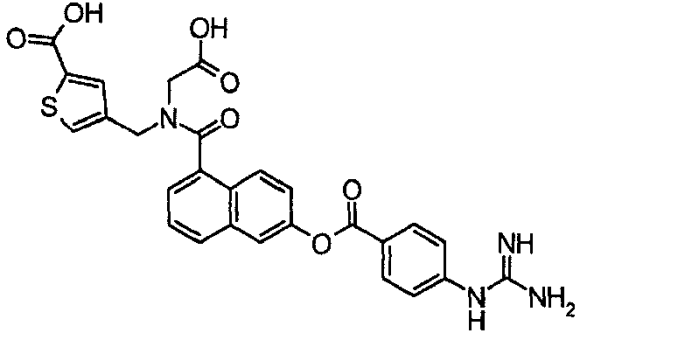
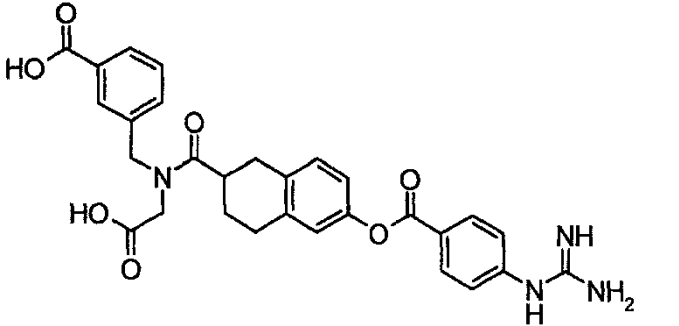
[Tabla 45]

Ex	Estructura
48	 <p>Chemical structure 48: A complex molecule featuring a thiazole ring with a carboxylic acid group and a methyl group, connected via a methylene bridge to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a cyclic amide system fused to a benzene ring. The benzene ring is further substituted with a carboxylic acid group and a para-substituted phenyl ring. The phenyl ring is linked via an ester bond to another para-substituted phenyl ring, which is terminated by a guanidine group. The structure is labeled with "HCl" and a "#" symbol.</p>
49	 <p>Chemical structure 49: Similar to structure 48, but the thiazole ring is substituted with a carboxylic acid group at the 4-position instead of a methyl group. The rest of the structure, including the fused benzene ring, ester linkage, and guanidine group, remains the same. Labeled with "HCl".</p>
50	 <p>Chemical structure 50: Similar to structure 48, but the thiazole ring is substituted with a carboxylic acid group at the 5-position instead of a methyl group. The rest of the structure, including the fused benzene ring, ester linkage, and guanidine group, remains the same. Labeled with "HCl".</p>

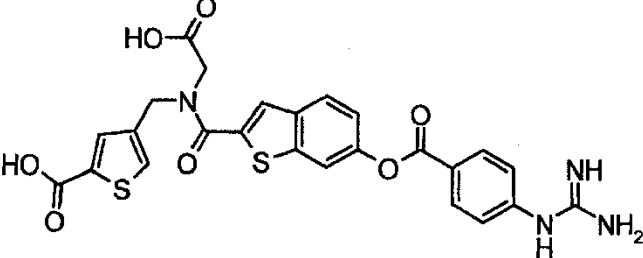
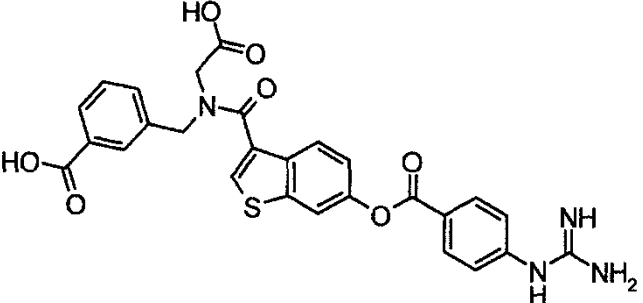
[Tabla 46]

Ex	Estructura
51	
52	
53	
54	

[Tabla 47]

Ex	Estructura
55	 <chem>NC(=N)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c1)C4CCCCC4C(=O)N(Cc5sc(C(=O)O)c5)CC(=O)O)cc2.Cl</chem>
56	 <chem>NC(=N)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c1)C4=CC=CC=C4C(=O)N(Cc5sc(C(=O)O)c5)CC(=O)O)cc2.Cl</chem>
57	 <chem>NC(=N)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c1)C4=CC=CC=C4C(=O)N(Cc5c(O)sc(C(=O)O)c5)CC(=O)O)cc2.Cl</chem>
58	 <chem>NC(=N)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c1)C4CCCCC4C(=O)N(Cc5ccc(C(=O)O)cc5)CC(=O)O)cc2.Cl</chem>

[Tabla 48]

Ex	Estructura
59	 <chem>NC(=N)Nc1ccc(cc1)OC(=O)c2ccc3sc(cc32)C(=O)N(Cc4cc5c(s4)C(=O)O)C(=O)c6cc7sc(cc76)C(=O)O</chem>
60	 <chem>NC(=N)Nc1ccc(cc1)OC(=O)c2ccc3sc(cc32)C(=O)N(Cc4ccc(C(=O)O)cc4)C(=O)c5cc6sc(cc65)C(=O)O</chem>

ES 2 684 045 T3

[Tabla 49]

Ej.	Sin.	Datos
1	1	ESI+: 547
		NMR1: 4.00 (2H×0.5, brs), 4.13 (2H×0.5, brs), 4.55 (2H×0.5, brs), 4.69 (2H×0.5, brs), 7.43-7.60 (4H, m), 7.70-7.96 (3H, m), 7.82 (4H, brs), 7.98-8.12 (3H, m), 8.19-8.27 (2H, m), 10.20-10.56 (1H, br), 12.50-13.53 (2H, br)
2	2	ESI+: 559
		NMR1: 1.50-1.92 (4H, m), 2.57-2.84 (4H, m), 3.28-3.44 (1H, m), 3.93-4.1.9 (2H, m), 4.57 (1H×0.5, d, J=15.1Hz), 4.65 (1H×0.5, d, J=15.1Hz), 4.69-4.82 (1H, m), 6.87-7.00 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 12.4Hz), 7.39-7.57 (4H, m), 7.78-7.94 (6H, m), 8.10-8.17 (2H, m), 10.47 (1H, d, J=3.8Hz), 12.00-13.72 (2H, br)
3	3	ESI+: 541
		NMR1: 3.09 (1H, dd, J=11.0, 13.8Hz), 3.27-3.38 (1H, m), 4.75-4.86 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.42-7.51 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J=7.1, 8.2Hz), 7.83 (4H, brs), 7.86-7.93 (3H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.19-8.26 (2H, m), 8.93 (1H, d, J=8.3Hz), 10.20-10.81 (1H, br), 12.62-13.16 (2H, br)
4	4	ESI+: 551
		NMR1: 1.58-1.99 (2H, m), 2.71-3.15 (5H, m), 3.93-4.09 (2H×0.5, m), 4.15-4.30 (2H×0.5, m), 4.50 (2H×0.5, brs), 4.71 (2H×0.5, brs), 6.93-7.01 (2H, m), 7.11-7.21 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.59-7.85 (2H, m), 7.78 (4H, brs), 8.10-8.17 (2H, m), 10.32 (1H, brs), 11.77-14.23 (2H, br)
5	5	ESI+: 559
		NMR1: 1.48-1.90 (4H, m), 2.55-2.84 (4H, m), 3.30-3.41 (1H, m), 3.95-4.21 (2H, m), 4.57 (1H×0.5, d, J=15.1Hz), 4.65 (1H×0.5, d, J=15.1Hz), 4.69-4.82 (1H, m), 6.88-7.00 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 12.4Hz), 7.38-7.58 (4H, m), 7.74-7.92 (6H, m), 8.08-8.18 (2H, m), 10.41 (1H, d, J=3.8Hz), 12.10-13.81 (2H, br)
6	6	ESI+: 559
		NMR1: 1.50-1.92 (4H, m), 2.55-2.84 (4H, m), 3.34-3.44 (1H, m), 3.93-4.18 (2H, m), 4.57 (1H×0.5, d, J=15.1Hz), 4.65 (1H×0.5, d, J=15.1Hz), 4.69-4.82 (1H, m), 6.87-7.00 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.5, 12.2Hz), 7.36-7.56 (4H, m), 7.74-7.91 (6H, m), 8.08-8.17 (2H, m), 10.43 (1H, brs), 12.86 (2H, brs)
7	7	ESI+: 579
8	8	ESI+: 579

ES 2 684 045 T3

[Tabla 50]

Ej.	Sin.	Datos
9	9	ESI+: 559
		NMR1: 1.50-1.88 (4H, m), 2.53-2.73 (4H, m), 2.90-3.54 (1H, m), 3.55-3.70 (2H×0.4, m), 3.76-4.07 (2H×0.6, m), 4.43 (2H×0.4, d, J=15.2Hz), 4.60-4.90 (2H×0.6, m), 6.60-6.70 (2H×0.4, m), 6.80-6.91 (2H×0.6, m), 7.10-7.28 (1H, m), 7.30-7.52 (4H, m), 7.77-7.88 (2H, m), 8.07 (2H, d, J=8.6Hz), 8.17-8.80 (4H, br), 12.20-13.60 (2H, br)
10	2	ESI+: 547
11	2	ESI+: 545
		NMR1: 1.59-1.78 (1H, m), 2.24-2.40 (1H, m), 2.44-2.59 (1H, m), 2.65-2.90 (3H, m), 3.49-3.62 (1H, m), 3.70-4.10 (2H, m), 4.50-4.85 (2H, m), 6.77-6.85 (1H×0.7, m), 6.86-6.93 (1H×0.3, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.13-7.54 (5H, m), 7.79-7.89 (2H, m), 7.96-8.40 (6H, m), 11.02-13.60 (2H, br)
12	2	ESI+: 545
13	2	ESI+: 553
		NMR1: 4.08-4.20 (2H, m), 4.53 (2H×0.5, brs), 4.72 (2H×0.5, brs), 7.33-7.43 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.50-8.09 (5H, m), 7.80 (4H, brs), 8.17-8.23 (2H, m), 10.31 (1H, s), 12.62-13.35 (2H, m)
14	2	ESI+: 541
15	2	ESI+: 541
		NMR1: 3.53-5.19 (4H, m), 7.37-8.31 (14H, m), 7.83 (4H, brs), 10.33 (1H, s), 12.37-13.46 (2H, br)
16	2	ESI+: 555
17	2	ESI+: 555
		NMR1: 3.20-5.04 (6H, m), 7.04-8.30 (14H, m), 7.83 (4H, brs), 10.39 (1H, s), 11.72-13.46 (2H, br)
18	2	ESI+: 561
19	2	ESI+: 579
		NMR1: 1.19-1.36 (3H, m), 1.38-1.88 (4H, m), 2.31-2.81 (4H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 4.08-4.86 (3H, m), 6.82-6.98 (2H, m), 7.12-7.30 (1H, m), 7.34-7.59 (4H, m), 7.97-8.40 (2H, m), 8.18 (4H, brs), 11.30-13.63 (2H, br)
20	2	ESI+: 559
21	2	ESI+: 565
		NMR1: 1.22-1.41 (3H, m), 1.58-2.02 (2H, m), 2.56-3.12 (5H, m), 4.10-4.97 (3H, m), 6.90-7.04 (2H, m), 7.08-7.24 (1H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.55-7.94 (2H, m), 7.79 (4H, brs), 8.08-8.19 (2H, m), 10.33 (1H, s), 12.15-13.48 (2H, br)
22	2	ESI+: 573

ES 2 684 045 T3

[Tabla 51]

Ej.	Sin.	Datos
23	2	ESI+: 561
		NMR1:3.49-3.90(4H,m),4.36(2H×0.67,brs),4.76(2H×0.33,brs),6.66-7.58(7H,m),7.70-8.73(9H,m),11.93-14.29(2H,m)
24	2	ESI+: 601
25	2	ESI+: 615
26	2	ESI+: 573
27	2	ESI+: 565
28	2	ESI+:573
29	2	ESI+: 567
30	2	ESI+: 571
31	2	ESI+: 559
32	2	ESI+: 603
33	2	ESI+: 597
34	2	ESI+: 597
35	2	ESI+: 545
36	2	ESI+: 559
37	2	ESI+: 541
38	2	ESI+: 579
39	2	ESI+: 555
40	2	ESI+: 555
41	2	ESI+: 573
42	2	ESI+: 555
43	2	ESI+: 561
44	2	ESI+: 601
45	2	ESI+: 565
46	2	ESI+: 559

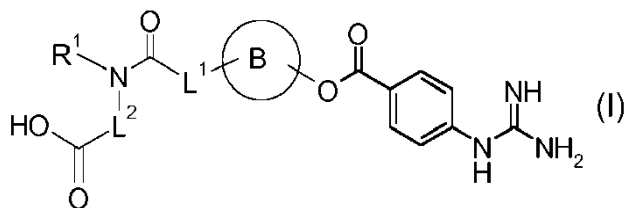
Ej.	Sin.	Datos
47	2	ESI+: 547
48	2	ESI+: 565
49	2	ESI+: 551
50	2	ESI+: 565
51	2	ESI+: 601
52	2	ESI+: 559
53	2	ESI+: 545
54	2	ESI+: 567
55	2	ESI+: 579
56	2	ESI+: 561
57	2	ESI+: 547
58	2	ESI+: 545
59	1	ESI+: 553
60	2	ESI+: 547

Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo tiene una acción inhibidora de la tripsina y, por lo tanto, puede usarse como un agente para prevenir y / o tratar enfermedades renales como un agente que sustituirá la dieta baja en proteínas y / o un agente para prevenir y / o tratar enfermedades relacionadas con tripsina tales como pancreatitis crónica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, encefalopatía hepática e influenza.

REIVINDICACIONES

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



en el que

5 L¹ es un enlace o-alquileo inferior-,

L² es alquileo inferior que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D1,

R¹ es H, o alquilo inferior que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) arilo que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, ii) un grupo aromático heterocíclico que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, y iii)-CO₂H, o R¹ está combinado con el grupo HO₂C-L² para formar un amino cíclico sustituido con-CO₂H, y

10 El anillo B es naftalenediilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenediilo, 2,3-dihidroindenediilo, benzotiofenediilo, benzofurandiilo, o 2,3-dihidrobenzofurandiilo,

en el que el grupo D1 incluye:

(1) halógeno,

15 (2)-OH y-O-alquilo inferior,

(3)-SH y-S-alquilo inferior,

(4)-S(O)-alquilo inferior y-S(O)₂-alquilo inferior,

(5)-CN,

(6)-NO₂,

20 (7)-NH₂,-NH-(alquilo inferior) y-N(alquilo inferior)₂,

(8)-C(O)-alquilo inferior,

(9) arilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en halógeno y-CO₂H,-O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un grupo-CO₂H), halógeno, y-CO₂H, y

25 (10)-C(O)-O-alquilo inferior y-CO₂H o un equivalente biológico de los mismos, y

El grupo D2 incluye:

(1) halógeno,

(2)-OH y-O-alquilo inferior,

30 (3)-SH y-S-alquilo inferior,

(4)-S(O)-alquilo inferior y-S(O)₂-alquilo inferior,

(5)-CN,

(6)-NO₂,

(7)-NH₂,-NH-(alquilo inferior), y-N(alquilo inferior)₂,

35 (8)-C(O)-alquilo inferior,

(9)-C(O)-NH₂,-C(O)-NH-(alquilo inferior), y-C(O)-N(alquilo inferior)₂,

(10)-C(O)-O-alquilo inferior y-CO₂H o un equivalente biológico de los mismos, y

(11) alquilo inferior y -O-alquilo inferior que puede estar cada uno sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en (1) a (10) que figuran anteriormente,

donde

5 arilo se refiere a un grupo anillo hidrocarburo aromático monocíclico a tricíclico que tiene 6 a 14 átomos de carbono,

grupo aromático heterocíclico se refiere a un grupo aromático monocíclico heterocíclico que tiene 5 a 6 miembros de anillo, que contienen al menos un heteroátomo que se selecciona de O, N, y S como un átomo que constituye el anillo, o un grupo aromático bicíclico heterocíclico que se forma mediante la fusión del aromático monocíclico heterocíclico con un anillo de benceno o un anillo de tiofeno,

10 amino cíclico es un grupo no aromático heterocíclico que tiene un átomo de nitrógeno, que tiene un brazo de enlace en el átomo de nitrógeno y donde a grupo no aromático heterocíclico es un grupo no aromático monocíclico heterocíclico que tiene 3 a 7 miembros de anillo, que contienen al menos un heteroátomo que se selecciona de O, N, y S como un átomo que constituye el anillo, o un grupo no aromático bicíclico heterocíclico que se forma mediante la fusión del no aromático heterocíclico con un anillo de benceno, un anillo de tiofeno, o un anillo ciclohexano, en el que una pared de los enlaces pueden ser insaturados,

alquilo inferior se refiere a lineal o ramificado alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono,

20 alquileo inferior se refiere a un grupo divalente que se forma mediante la eliminación de cualquier átomo de hidrógeno del alquilo inferior, y

equivalente biológico de-CO₂H se refiere a-C(O)-NH-OH,-C(O)-NH-O-alquilo inferior,-C(O)-NH-CN,-C(O)-NH-S(O)₂-alquilo inferior,-C(O)-NH-S(O)₂-N(alquilo inferior)₂, tetrazolilo, oxadiazolonilo, oxadiazolionilo, oxatiadiazolilo, tiadiazolonilo, triazolionilo e hidroxisoxazolilo.

25 **2.** El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, donde

L¹ es un enlace o alquileo C₁₋₃, y R¹ es H, o alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) arilo que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, ii) un grupo aromático heterocíclico que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, y iii)-CO₂H, o R¹ está combinado con el grupo HO₂C-L² para formar un 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo sustituido con al menos un grupo-CO₂H.

3. El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 2, en donde L¹ es un enlace o metileno, L² es metileno, metilmetileno, etileno, o metilmetileno sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H), R¹ es H, o alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) arilo que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, ii) un grupo aromático heterocíclico que puede estar sustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo D2, y iii)-CO₂H, y el anillo B es naftalenediilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenediilo, 2,3-dihidroindenediilo, o benzotiofenediilo.

4. El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 3, en donde R¹ es H, o alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) fenilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, ii) tienilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, y iii)-CO₂H.

5. El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 4, en donde el anillo B es naftaleno-1,6-diilo, naftaleno-2,6-diilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,6-diilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diilo, 2,3-dihidroindeno-1,5-diilo, o benzotiofeno-3,6-diilo.

45 **6.** El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 5, en donde L² es metileno o metilmetileno, y R¹ es alquilo inferior sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) fenilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, y ii) tienilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en-CO₂H y alquilo inferior sustituido con-CO₂H, o L² es metilmetileno sustituido con (fenilo sustituido con-CO₂H), y R¹ es H.

50 **7.** El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 6, en donde L² es metileno o metilmetileno, y R¹ es (fenilo sustituido con-CO₂H)-CH₂-, (fenilo sustituido con-CH₂-CO₂H)-CH₂-, o (tienilo sustituido con-CO₂H)-CH₂-.

8. El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 2, en donde L¹ es un enlace o metileno, el anillo B es naftaleno-1,6-diilo, naftaleno-2,6-diilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,6-diilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diilo, 2,3-dihidroindeno-1,5-diilo, benzotiofeno-3,6-diilo, benzofuran-3,6-diilo, o 2,3-dihydrobenzofuran-3,6-diilo, y

5 a) L² es alquileo C₁₋₃, y R¹ es alquilo inferior que está sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en i) fenilo que puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H y alquilo inferior sustituido con -CO₂H, y ii) un grupo aromático heterocíclico que se selecciona de tienilo y benzotienilo sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H y alquilo inferior sustituido con -CO₂H, y puede estar sustituido con al menos un grupo -CO₂H,

b) L² es alquileo C₁₋₃ sustituido con (fenilo sustituido con -CO₂H), y R¹ es H, o

10 c) R¹ está combinado con el grupo HO₂C-L² para formar un 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo sustituido con dos grupos -CO₂H.

9. El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, que es

Ácido 4-{{6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-2-naftoil}(carboximetil)amino]metil}tiofeno-2-carboxílico,

15 Ácido 3-{{6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}acetil}(carboximetil)aminometil}benzoico,

Ácido 3-{{(1R)-6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}acetil}(carboximetil)amino]metil}benzoico,

Ácido 3-{{(1S)-6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}acetil}(carboximetil)amino]metil}benzoico,

20 N- {6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1-naftoil}-4-carboxi-L-fenilalanina,

Ácido 4-{{6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}carbonil}(carboximetilamino]metil}tiofeno-2-carboxílico,

Ácido 3-{{5-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}acetil}(carboximetil)amino]metil}benzoico,

25 Ácido 4-{{6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1-benzotiofen-3-il}carbonil}(carboximetil)amino]metil}tiofeno-2-carboxílico,

Ácido 3-{{6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1-naftoil}(carboximetil)amino]metil}benzoico,

N- {6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1-naftoil}-N- [4-(carboximetil)encil]glicina,

30 Ácido 4-{{6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}acetil}[(1R)-1-carboxietil]amino]metil}tiofeno-2-carboxílico,

Ácido 4-{{6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}carbonil}[(1R)-1-carboxietil]amino]metil}tiofeno-2-carboxílico, o

N-({6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1-benzotiofen-3-il}carbonil)-N-[4-(carboximetil)encil]glicina

35 10. El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 9 donde el compuesto es ácido 3-{{(1R)-6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}-acetil}(carboximetil)amino]metil}benzoico.

11. El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 9 donde el compuesto es ácido 4-{{6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}-carbonil}(carboximetil)amino]metil}tiofeno-2-carboxílico.

12. El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 9 donde el compuesto es ácido 3-{{5-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}acetil}-(carboximetil)amino]metil}benzoico.

40 13. El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 9, que es ácido 3-{{6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}acetil}(carboximetil)amino]metil}benzoico.

14. El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, que es ácido 3-{{6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il}acetil}(carboximetil)amino]metil}benzoico.

45 15. El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, que es ácido 3-{{6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1-benzofuran-3-il}acetil}(carboximetil)amino]metil}benzoico.

- 16.** El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, que es ácido 3-[[[6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-2-naphthoil)(carboximetil)amino]metil]benzoico.
- 17.** El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, que es ácido 4-[[[6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]acetil)(carboximetil)amino]metil]tiofeno-2-carboxílico.
- 5 **18.** El compuesto o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, que es ácido 3-[[[6-[(4-carbamimidamidobenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbonil)(carboximetil)amino]metil]benzoico.
- 19.** Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una de sus sales de conformidad con la reivindicación 9, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 **20.** La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, para uso en la prevención o tratamiento de enfermedades renales.
- 21.** El compuesto o una de sus sales de conformidad con la reivindicación 9 para uso en la prevención o tratamiento de enfermedades renales.