

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 048**

51 Int. Cl.:

C07C 275/42	(2006.01)	A61P 1/12	(2006.01)	C07C 335/16	(2006.01)
A61K 31/167	(2006.01)	A61P 1/04	(2006.01)	C07D 271/10	(2006.01)
A61K 31/17	(2006.01)	C07D 213/74	(2006.01)	C07D 209/14	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)	C07D 213/75	(2006.01)	C07D 295/16	(2006.01)
A61K 31/27	(2006.01)	C07D 233/61	(2006.01)	C07D 295/192	(2006.01)
A61K 31/4045	(2006.01)	C07C 309/51	(2006.01)	A61K 31/185	(2006.01)
A61K 31/417	(2006.01)	C07C 311/32	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)
A61K 31/4245	(2006.01)	C07C 311/51	(2006.01)	A61K 31/4402	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 413/04	(2006.01)	A61K 31/5375	(2006.01)
A61P 5/18	(2006.01)	C07C 333/08	(2006.01)	A23L 27/20	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2011 PCT/JP2011/055033**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2011 WO11108690**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2011 E 11750799 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2546231**

54 Título: **Derivado de alquilamina**

30 Prioridad:

04.03.2010 JP 2010048310

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

09.05.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SUGIKI, MASAYUKI;
OKAMATSU, TORU;
YANO, TETSUO y
TANIGUCHI, SHINYA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 712 048 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de alquilamina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de alquilamina o a una sal del mismo y a un agente farmacéutico que comprende el mismo. Más particularmente, la presente invención se refiere a un agente agonista de CaSR, a un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad que puede mejorarse mediante la activación de CaSR, a un agente profiláctico o terapéutico para el hiperparatiroidismo, la diarrea y la úlcera péptica y a condimentos y un agente para conferir kokumi, que tienen un derivado de alquilamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

15 **Técnica anterior**

El receptor de calcio, también denominado receptor sensor de calcio (también citado como "CaSR"), se clonó en 1993 a partir de tiroides bovino en forma de un receptor de siete transmembranas acoplado a proteína G (receptor acoplado a proteína G; GPCR) que percibe el calcio extracelular (Ca²⁺) (Documento no de patente 1). El receptor de calcio tiene la función de alterar la concentración intracelular de Ca²⁺ percibiendo el Ca²⁺ extracelular, regulando de este modo la producción de hormonas o similares implicadas en la regulación metabólica del Ca²⁺, tipificadas por la hormona paratiroidea.

Recientemente, se observó que cinacalcet (CCT), un agonista de receptores de calcio, tiene la acción de suprimir la secreción de la hormona paratiroidea actuando sobre el receptor de calcio de la paratiroides para aumentar la sensibilidad a Ca²⁺ del receptor de calcio (Documento no de patente 2) y se ha comercializado como fármaco terapéutico para el hiperparatiroidismo secundario de los pacientes sometidos a diálisis (Documento no de patente 3).

Además, se observó que el receptor de calcio también se expresa en el riñón, cerebro, tiroides, huesos y tracto digestivo y por lo tanto, se considera que está implicado en diversas enfermedades.

Se conocen otros compuestos que tienen un efecto activante de CaSR distintos del glutatión, por ejemplo, derivados del péptido de gamma-glutamilo (Documentos no de patente 4 y 9), derivados de pirrolidina (Documento de patente 1) y similares. Además, se ha informado de que los agonistas de CaSR, tales como un derivado del péptido de gamma-glutamilo, son útiles como agente terapéutico o profiláctico para la diarrea (Documento de patente 2), como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades relacionadas con la secreción de ácido, tales como úlcera gástrica, úlcera duodenal y esofagitis por reflujo (Documento de patente 3), como un agente terapéutico para la diabetes o la obesidad (Documento de patente 4) y además, como un inmunoestimulador (Documento de patente 5). Además, el Documento de patente 6 y el Documento no de patente 9 describen que los compuestos que tienen actividad agonista de CaSR también son útiles como agentes para conferir kokumi.

Estos compuestos, sin embargo, son estructuralmente diferentes de los derivados de alquilamina de la presente invención.

Mientras tanto, se sabe que un derivado de gamma-glutamilo anilida, entre los derivados de alquilamina, se usa como un sustrato para la actividad enzimática (Documento no de Patente 5 y Documento de Patente 7), así como para su aplicación como agente antimicrobiano o agente antialérgico (Documento no de Patente 6 y Documento de Patente 8) y su aplicación como reactivo analítico (Documentos no de Patente 7 y 11). Por otra parte, se conoce un derivado de ácido ureidopropanoico sustituido con L-2-amino-3-N' para su aplicación como un intermedio sintético de un análogo de asparagina empleado como agente anticancerígeno (Documento no de Patente 8). El derivado de alquilamina se conoce como un inhibidor de leucotrieno A4 para la aplicación contra enfermedades inflamatorias (Documento no de Patente 10). El derivado de alquilamina también es conocido por su aplicación como agente anticanceroso (Documento no de Patente 12).

Los compuestos anteriormente mencionados, sin embargo, no se conocen por sus aplicaciones como agentes farmacéuticos con un efecto agonista de CaSR o aplicaciones como condimentos.

Otros documentos que describen derivados de alquilamina incluyen los siguientes:

60 Los Documentos de Patente 9-10 y 16 describen derivados de alquilamina para uso en el tratamiento de úlceras pépticas.

El Documento de Patente 11 describe derivados de alquilamina que se dice que son antihistamínicos útiles como fármacos antialérgicos.

El Documento de Patente 12 describe derivados de alquilamina que tienen actividad CNS.

El Documento de Patente 13 describe derivados de alquilamina para uso en el tratamiento del asma.

65 Los Documentos de Patente 14 y 17 describen derivados de alquilamina para uso como agentes anticancerosos.

Los Documentos de Patente 15 y 18 describen derivados de alquilamina para uso en el tratamiento de infecciones

bacterianas.

El Documento de Patente 19 describe derivados de alquilamina que son colorantes reactivos solubles en agua.

El Documento de Patente 20 describe derivados de alquilamina que muestran actividad agonista de CaSR.

5 Documentos de la técnica anterior

Documentos de Patente

- 10 [Documento de Patente 1] Publicación de Solicitud de Patente Internacional (folleto) n.º WO2006/123725
 [Documento de Patente 2] Publicación de Solicitud de Patente Internacional (folleto) n.º WO2008/139947
 [Documento de Patente 3] Publicación de Solicitud de Patente Internacional (folleto) n.º WO2009/119554
 [Documento de Patente 4] Publicación de Solicitud de Patente Internacional (folleto) n.º WO2009/107660
 [Documento de Patente 5] Publicación de Solicitud de Patente Internacional (folleto) n.º WO2009/128523
 15 [Documento de Patente 6] Publicación de Solicitud de Patente Internacional (folleto) n.º WO2007/055393
 [Documento de Patente 7] Publicación de Solicitud de Patente Internacional (folleto) n.º
 [Documento de Patente 8] Solicitud de Patente Japonesa sin examinar n.º Heisei 06-172287
 [Documento de Patente 9] Publicación de Solicitud de Patente Internacional (folleto) n.º WO 95/07261
 [Documento de Patente 10] Publicación de Solicitud de Patente Internacional (folleto) n.º WO 98/27108
 20 [Documento de Patente 11] Patente de Estados Unidos n.º 5 225 559
 [Documento de Patente 12] Patente de Estados Unidos n.º 4 837 225
 [Documento de Patente 13] Patente de Estados Unidos n.º 6 323 223
 [Documento de Patente 14] Patente de Estados Unidos n.º 4 292 429
 [Documento de Patente 15] Patente de Estados Unidos n.º 5 585 518
 [Documento de Patente 16] Solicitud de Patente Japonesa sin examinar n.º Shouwa 57-142977
 25 [Documento de Patente 17] Publicación de Solicitud de Patente Internacional (folleto) n.º WO 2009/097113
 [Documento de Patente 18] Patente de Estados Unidos n.º 4 147 802
 [Documento de Patente 19] Solicitud de Patente Japonesa examinada n.º Shouwa 54-034007
 [Documento de Patente 20] Publicación de Solicitud de Patente Internacional (folleto) n.º WO 2009/097113

30 Documentos no de Patente

- [Documento no de Patente 1] Nature, 366: 575-580 (1993)
 [Documento no de Patente 2] Current Opinion in Pharmacology, 2: 734-739 (2002)
 35 [Documento no de Patente 3] Ethical drug package insert (5ª ed., revisada ene. 2010) para "comprimido
 REGPARA™ de 25 mg/comprimido REGPARA™ de 75 mg"
 [Documento no de Patente 4] Journal of Biological Chemistry, 281(13), 8864-70 (2006)
 [Documento no de Patente 5] Clinical Chemistry, 22, 2051 (1976)
 [Documento no de Patente 6] Journal of Medicinal Chemistry, 8(3), 398-400 (1965)
 [Documento no de Patente 7] Analytica Chimica Acta, 519(2), 181-187 (2004)
 40 [Documento no de Patente 8] Journal of Medicinal Chemistry, 14(5), 465-466 (1971)
 [Documento no de Patente 9] Journal of Biological Chemistry, 285 (2), 1016-22 (2010)
 [Documento no de Patente 10] Bio organic & Medicinal Chemistry, 16, 4863-4983 (2008)
 [Documento no de Patente 11] Revue Roumaine de Chimie, 39(12), 1435-41 (1994)
 45 [Documento no de Patente 12] J. Org. Chem., 23, 1257-1259 (1958)

Sumario de la invención

Problema a solucionar por medio de la invención

- 50 Se desea proporcionar una gente farmacéutico que tenga un efecto agonista de CaSR superior y que sea altamente seguro. Además, también se desea proporcionar condimentos de alto rendimiento que confieran kokumi.

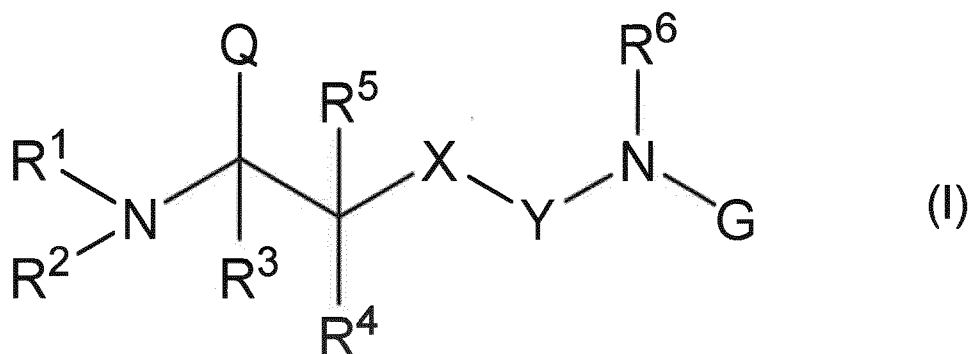
Medios para resolver el problema

- 55 Como resultado de la búsqueda de un agonista de CaSR, los presentes inventores descubrieron que un derivado de alquilamina de la presente invención tiene un efecto agonista de CaSR superior y era eficaz para varios modelos de enfermedad, completando de esta forma la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención es como sigue a continuación.

60

[1] Un compuesto representado por la siguiente Fórmula (I) o una sal del mismo:



[en donde, R¹ y R², cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ representa un átomo de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir;

R⁴ y R⁵, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir o halógeno;

X representa CR^aR^b, un átomo de oxígeno, NR^c o un átomo de azufre (en donde, R^a y R^b, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halógeno, y R^c representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆);

Y representa C=O, SO, SO₂, C=S o C=NR^d (en donde R^d representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y R^d y R⁶ pueden formar íntegramente un heteroanillo de 5 o 6 miembros sustituido o sin sustituir);

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir o hidroxilo;

G representa fenilo sustituido con R⁷ o piridina sustituida con R⁷, en donde el fenilo sustituido con R⁷ o la piridina sustituida con el R⁷ pueden además sustituirse con uno o más R⁸;

R⁷ representa sulfuro, carboxilo o fosfónico;

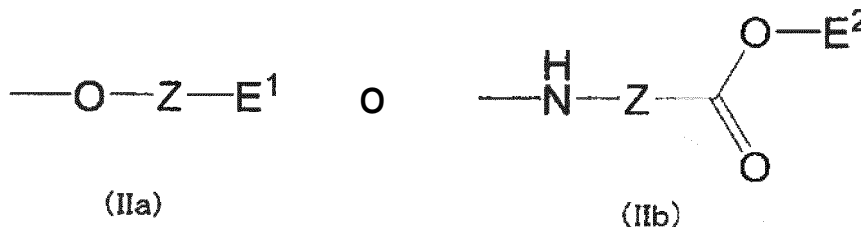
R⁸ representa alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, nitro, amino, mono-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, sulfuro, carboxilo, fosfónico o mono-alquilfosfónico C₁₋₆, en donde pueden ser diferentes cuando existe más de un R⁸;

Q representa alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, carboxilo, CONR^eR^f, CONHNHR^g, COR^h, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R^e y R^f, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, o como alternativa, R^e y R^f pueden formar íntegramente un heteroanillo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido pueden tener además uno o más heteroátomos;

R^g representa alquilcarbonilo C₁₋₆, benzoilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y

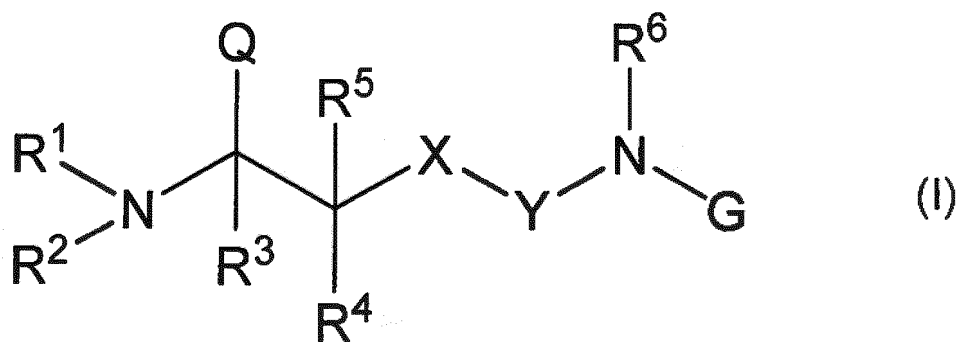
R^h representa alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, mercapto sustituido o sin sustituir o el siguiente grupo:



(en donde Z representa un grupo bivalente de hidrocarburo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir; E¹ representa aciloxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alcocarboniloxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, carboxilo, alcocarbonilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, halógeno, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir o carbamoilo sustituido o sin sustituir; E² representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y Z y E¹ pueden formar íntegramente un anillo),

con la condición de que cuando X es metileno o un átomo de oxígeno, Y es C=O, todos los R¹-R⁵ son átomos de hidrógeno y G es fenilo, Q es un grupo distinto de carboxilo o COR^h].

[2] El compuesto de acuerdo con [1] anterior, representado por la siguiente Fórmula (I) o una sal del mismo:



[en donde, R¹ y R², cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R³ representa un átomo de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁴ y R⁵, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halógeno;

10 X representa CH₂, un átomo de oxígeno, NH o un átomo de azufre;

Y representa C=O, SO, SO₂, o C=S;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, sustituido o hidroxilo;

15 G representa fenilo sustituido con R⁷ o piridina sustituida con R⁷, en donde el fenilo sustituido con R⁷ o la piridina sustituida con R⁷ puede además, sustituirse con uno a tres R⁸;

20 R⁸ representa alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, amino, monoalquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, sulfo, carboxilo, fosfona o mono-alquilfosfona C₁₋₆, en donde pueden ser diferentes cuando existe más de un R⁸;

Q representa alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, carboxilo, CONR^eR^f, CONHNHR^g, COR^h, arilo o heteroarilo.

25 [3] Un agente farmacéutico que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [1] o [2] anterior en forma de un principio activo.

[4] El agente farmacéutico de acuerdo con [3] anterior, que es un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad que se mejora mediante la activación de CaSR.

30 [5] El agente farmacéutico de acuerdo con [3] anterior, que es un agente profiláctico o terapéutico para el hiperparatiroidismo.

[6] El agente farmacéutico de acuerdo con [3] anterior, que es un agente profiláctico o terapéutico para la diarrea.

[7] El agente farmacéutico de acuerdo con [3] anterior, que es un agente profiláctico o terapéutico para la úlcera péptica.

[8] Condimentos que comprenden el compuesto o una sal comestible del mismo de acuerdo con [1] o [2] anteriores como principio activo.

35 [9] Agente para conferir kokumi que comprenden el compuesto o una sal comestible del mismo de acuerdo con una de [1] y [2] anteriores como principio activo.

Efecto de la invención

40 Un derivado de alquilamina de la presente invención tiene un efecto agonista de CaSR superior y es útil, por ejemplo, como un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad que se mejora mediante la activación de CaSR, en particular, como a un agente profiláctico o terapéutico para el hiperparatiroidismo, la diarrea o la úlcera péptica y como condimentos o un agente para conferir kokumi.

45 Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] Una gráfica que compara los efectos del compuesto n.º 1 y cinacalcet con respecto a la concentración sérica de iPTH.

50 [Figura 2] Una gráfica que compara los efectos del compuesto n.º 1 y cinacalcet con respecto a la concentración sérica de Ca.

[Figura 3] Una gráfica que muestra los efectos de los compuestos n.º 1 y 2 en la inflamación del intestino delgado inducida por AINE. (*P<0,05)

[Figura 4] Una gráfica que muestra el efecto del compuesto n.º 3 en la inflamación del intestino delgado inducida por AINE.

[Figura 5] Una gráfica que muestra el efecto del compuesto n.º 1 con respecto a la acción de absorción de agua usando una técnica de asa de colon.

[Figura 6] Una gráfica que muestra el efecto del compuesto n.º 2 con respecto a la acción de absorción de agua usando una técnica de asa de colon.

5 [Figura 7] Una gráfica que muestra el efecto del compuesto n.º 3 con respecto a la acción de absorción de agua usando una técnica de asa de colon.

[Figura 8] Una gráfica que muestra el efecto del compuesto n.º 4 con respecto a la acción de absorción de agua usando una técnica de asa de colon.

10 Realizaciones para llevar a cabo la invención

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán las definiciones de los grupos de los compuestos representados por las Fórmulas (I).

15 En el presente documento, "alquilo C₁₋₆" es un grupo monovalente derivado de la retirada de cualquier átomo de hidrógeno de un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1-6 carbonos. Ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, isopropilo, butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, 2,3-dimetilpropilo y hexilo. Preferentemente, es alquilo C₁₋₃.

20 "Alqueno C₂₋₆" es un grupo monovalente con al menos un doble enlace (dos átomos de carbono sp² adyacentes) entre los grupos de hidrocarburos alifáticos de cadena lineal o ramificada que tienen de 1-6 carbonos. Ejemplos específicos de alqueno C₂₋₆ incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo (incluyendo cis y trans), 3-butenilo, pentenilo y hexenilo. Preferentemente, es alqueno C₂₋₃.

25 "Alquino C₂₋₆" es un grupo monovalente con al menos un triple enlace (dos átomos de carbono sp adyacentes) entre los grupos de hidrocarburos alifáticos de cadena lineal o ramificada que tienen de 1-6 carbonos. Ejemplos específicos incluyen etinilo, 1-propinilo, propargilo y 3-butinilo. Preferentemente, puede ser alquino C₂₋₃.

"Halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo, yodo y similares.

30 "Ariilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo, tal como fenilo y naftilo. Preferentemente, es fenilo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, S y O. Ejemplos específicos de anillo heteroaromático incluyen piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, oxadiazol, pirazol, imidazol, furano, tiofeno y pirrol. Preferentemente, es piridina, imidazol, tiofeno, oxadiazol o indol. Preferentemente es un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros y particularmente piridina o pirimidina.

40 "Alcoxi C₁₋₆" se refiere a alquil C₁₋₆-O-. Específicamente, ejemplos incluyen metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, 1-pentiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi, 2-metil-1-butiloxi, 3-metil-1-butiloxi, 2-metil-2-butiloxi, 3-metil-2-butiloxi, 2,2-dimetil-1-propiloxi, 1-hexiloxi, 2-hexiloxi y 3-hexiloxi. Preferentemente, es alcoxi C₁₋₃.

Ejemplos de "cicloalquilo C₃₋₈" incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Preferentemente, es cicloalquilo C₅₋₇.

45 "Mono-alquilamino C₁₋₆" es un grupo amino que tiene un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno sustituido con el alquilo C₁₋₆ descrito anteriormente y se refiere a alquil C₁₋₆-NH-. Ejemplos específicos incluyen metilamino y etilamino. Preferentemente, es mono-alquilamino C₁₋₃.

50 "Di-alquilamino C₁₋₆" es un grupo amino en donde cada uno de los dos átomos de hidrógeno en el átomo de nitrógeno está sustituido con el alquilo C₁₋₆ anteriormente descrito y se refiere a (alquil C₁₋₆)₂N-. Los grupos alquilo C₁₋₆ pueden ser idénticos o diferentes entre sí. Ejemplos específicos incluyen dimetilamino y dietilamino. Preferentemente, es di-alquilamino C₁₋₃.

55 "Alquilcarbonilamino C₁₋₃" se refiere a un grupo representado por alquil C₁₋₃-C(O)-NH-. Ejemplos de alquilcarbonilamino C₁₋₃ incluyen grupos, tales como acetilamino y propionilamino. Preferentemente, es acetilamino.

60 "Mono-alquifosfono C₁₋₆" es un grupo fosfono en donde un átomo de hidrógeno en el grupo hidroxilo está sustituido con el alquilo C₁₋₆ alquilo anteriormente descrito, y se refiere a -PO₃H (alquilo C₁₋₆). Ejemplos específicos incluyen metilfosfono y etilfosfono. Preferentemente, es mono-alquifosfono C₁₋₃.

"Alquilsulfonilo C₁₋₆" se refiere a un grupo representado por alquil C₁₋₆-S(O)₂-, y los ejemplos específicos incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo. Preferentemente, es alquilsulfonilo C₁₋₃. "Ariilsulfonilo" se refiere a un grupo representado por aril-S(O)₂-, y un ejemplo específico incluye fenilsulfonilo.

65 "Alquilcarbonilo C₁₋₆" se refiere a un grupo representado por alquil C₁₋₆-C(O)-, y los ejemplos específicos incluyen

metilcarbonilo y etilcarbonilo. Preferentemente, es alquilcarbonilo C₁₋₃.

"Alcoxicarbonilo C₁₋₆" se refiere a un grupo representado por alquil C₁₋₆-O-C(O)-O-, y los ejemplos incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. Preferentemente, es alcoxicarbonilo C₁₋₃.

Un "grupo bivalente de hidrocarburo C₁₋₆" se refiere a un grupo bivalente derivado de la retirada de cualquiera de los dos átomos de hidrógeno de un hidrocarburo alifático, de cadena lineal o ramificada que tiene de 1-6 carbonos y que puede contener de uno a varios dobles o triples enlaces. Ejemplos específicos incluyen metileno, etano-1,1-diilo, vinileno, etnileno y propargilo.

"Aciloxi C₁₋₆" se refiere a un grupo representado por alquil C₁₋₆-C(O)-O-, cicloalquil C₃₋₆-C(O)-O- o aril-C(O)-O-. Ejemplos de aciloxi C₁₋₆ incluyen grupos, tales como acetiloxi, propioniloxi, ciclohexilcarboniloxi y benzoiloxi. Preferentemente es alquil C₁₋₆-C(O)-O- y más preferentemente alquil C₁₋₃-C(O)-O-.

"Alcoxicarbonilo C₁₋₆" se refiere a un grupo representado por alquil C₁₋₆-O-C(O)-, y los ejemplos incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. Preferentemente, es alcoxicarbonilo C₁₋₃.

"Hetero anillo de 5 o 6 miembros que además puede contener uno o varios heteroátomos", formado íntegramente con R¹ y R² o R^e y R^f, se refiere a un hetero anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que además puede tener, otro distinto del átomo de nitrógeno unido por R¹ y R² o R^e y R^f, 1-3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como átomos constituyentes del anillo.

Ejemplos del grupo de hetero anillo de 5 o 6 miembros saturado incluyen pirrolidin-1-ilo, pirazolidin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo y tiomorfolin-4-ilo.

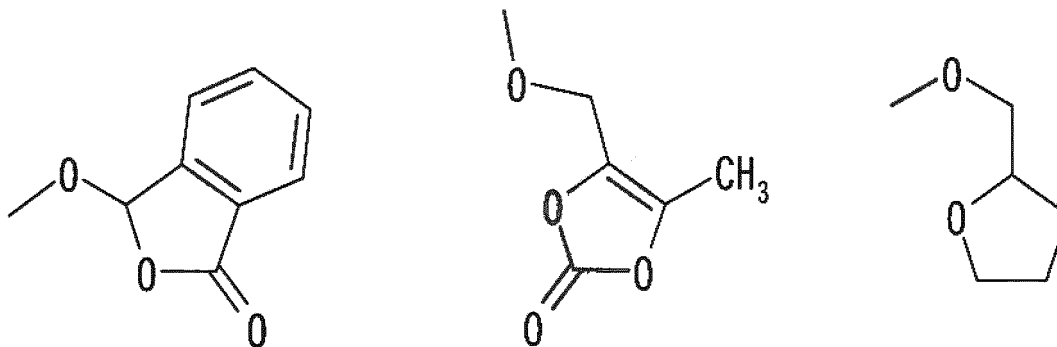
Ejemplos del grupo de hetero anillo de 5 o 6 miembros incluyen pirrol-1-ilo, 2-pirrolin-1-ilo, 3-pirrolin-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 2-pirazolin-1-ilo, 3-pirazolin-1-ilo, 2-imidazolin-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo, 1,4-oxazin-4-ilo y 1,4-tiazin-1-ilo.

Un "heteroanillo de 5 o 6 miembros" formado íntegramente con R^d y R⁶ se refiere a un hetero anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que incluye N=C-N unido por R^d y R⁶ como una parte del anillo, y además puede contener 1-3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como átomos constituyentes del anillo.

Ejemplos específicos incluyen 2-imidazolidina, imidazol, triazol, tetrazol, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 1,4-dihidropirimidina, 1,6-dihidropirimidina y 2H-1,2,4-

Cuando R^h en CO-R^h de Q se representa por la Fórmula (IIa), el "anillo" íntegramente formado con Z y E¹ se refiere a un anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que contiene Z-E¹ como una parte del anillo, que además puede tener de 1-3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como átomos constituyentes del anillo, y que además puede condensarse con un anillo de benceno. Preferentemente, es un anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que puede tener de 1-3 átomos de oxígeno como átomos constituyentes del anillo.

Ejemplos específicos de R^h en donde el anillo se forma íntegramente con Z y E¹ incluyen los siguientes grupos.



Aquí, el grupo representado por el CO-R^h descrito anteriormente, también puede representar un grupo carboxilo que se ha sometido a modificación de profármacos de modo que se convierte en un grupo carboxilo *in vivo* como se describe, por ejemplo, en Prog. Med.5: 2157-2161 (1985), "Molecular Design", *Iyakuhin No Kaihatsu* (Development of Pharmaceutical Product) Vol. 7, pág. 163-198 (Hirokawa Shoten Co., 1990), o *Saisin Soyaku Kagaku* (The Practice of Medicinal Chemistry) Vol.2, pág. 271-298 (Technomics, 1999).

Ejemplos de sustituyentes para alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, mercapto, carbamoilo, amino, alcoxicarbonilo C₁₋₆, el grupo bivalente del hidrocarburo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆ o aciloxi C₁₋₆ incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de flúor), hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), halogenoalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo), carbamoilo sin sustituir o mono o disustituido con alquilo C₁₋₆, arilo sustituido o sin sustituir con 1 a 3 halógenos, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o similares, y heteroarilo sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o similares. Preferentemente, es ciano, carbamoilo sin sustituir o mono o disustituido con alquilo C₁₋₆, arilo sustituido o sin sustituir con 1 a 3 halógenos, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o similares, o heteroarilo sin sustituir o sustituido con 1 a 3 halógenos, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o similares. Los grupos mencionados anteriormente pueden estar sustituidos de 1 a 3 con un sustituyente seleccionado entre estos sustituyentes en posiciones que pueden tener uno o varios sustituyentes. Cuando hay sustituciones múltiples, los sustituyentes pueden ser diferentes entre sí.

Ejemplos de los sustituyentes para el hetero anillo de 5 o 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo o arilsulfonilo o benzoilo incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de flúor), hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o bencilo) que puede estar sustituido con arilo (por ejemplo, fenilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), halogenoalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo), carbamoilo que está opcionalmente mono o disustituido con alquilo C₁₋₆, y heteroarilo que puede estar sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₆. Ejemplos preferidos incluyen alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con arilo (por ejemplo, fenilo) y heteroarilo que puede estar sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₆. Los grupos descritos anteriormente pueden estar sustituidos de 1 a 3 con un sustituyente seleccionado entre estos sustituyentes en posiciones que pueden tener uno o varios sustituyentes. Cuando hay sustituciones múltiples, los sustituyentes pueden ser diferentes entre sí.

Aparte de los sustituyentes enumerados anteriormente como sustituyentes para el heteroanillo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, el sustituyente para cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir también incluye oxo.

R¹ y R² son un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y más preferentemente un átomo de hidrógeno.

R³ es preferentemente un átomo de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ y más preferentemente un átomo de hidrógeno.

R⁴ y R⁵ son, preferentemente, un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halógeno, y más preferentemente un átomo de hidrógeno.

X es preferentemente CH₂, un átomo de oxígeno, NH o un átomo de azufre, y más preferentemente NH o un átomo de azufre. Particular y preferentemente, es NH.

Y es preferentemente C=O, SO, SO₂ o C=S, y más preferentemente, C=O o C=S.

R⁶ es preferentemente un átomo de hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₆, y más preferentemente un átomo de hidrógeno.

G es fenilo sustituido con R⁷ o piridina sustituido con R⁷, y además puede sustituirse con uno a tres R⁸, más preferentemente con uno a dos R⁸.

En el caso en donde G es fenilo sustituido con R⁷ en donde R⁷ es sulfo, la posición de sustitución de R⁷ es preferentemente la posición 3 en el grupo fenilo (en donde el carbono del grupo fenilo que se une al nitrógeno en la Fórmula general (I) está en la posición 1). Más específicamente, G es preferentemente 5-cloro-2-hidroxilo-3-sulfofenilo, 3-cloro-2-metil-5-sulfofenilo o 3-cloro-4-metil-5-sulfofenilo.

R⁷ es preferentemente, sulfo o carboxilo, y más preferentemente sulfo.

R⁸ es preferentemente alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, amino, monoalquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, sulfo, carboxilo, fosfona o mono-alquilsulfona C₁₋₆, más preferentemente alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, nitro o sulfo, y lo más preferentemente alquilo C₁₋₆, halógeno o hidroxilo.

Q es preferentemente un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, carboxilo, CONR^eR^f, CONHNHR^g, COR^h, arilo o heteroarilo sustituido, más preferentemente alquilo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido con ciano, carbamoilo o arilo, carboxilo, CONR^eR^f, CONHNHR^g, COR^h, arilo o heteroarilo sustituido con alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo, alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo sustituido con halógeno, y lo más preferentemente carboxilo.

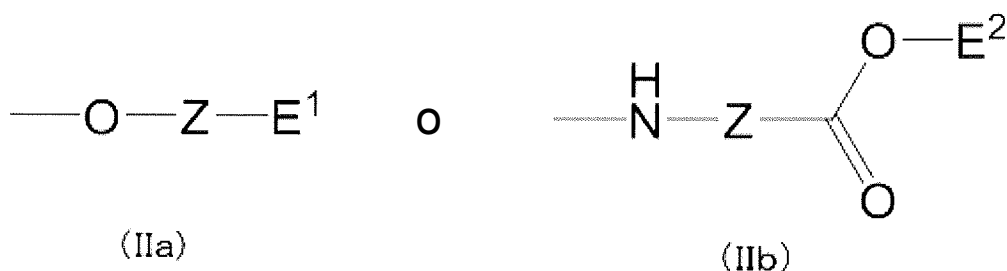
En el caso en donde Q es un grupo carboxilo, R³ es un átomo de hidrógeno y X es CR^aR^b, un átomo de oxígeno o NR^c, entonces, la estructura estérica de los átomos de carbono unidos con Q y R³ preferentemente toma configuración S. Por otra parte, en el caso en donde Q es un grupo carboxilo, R³ es un átomo de hidrógeno y X es un átomo de azufre, entonces, la estructura estérica de los átomos de carbono unidos con Q y R³ preferentemente toma configuración R.

R^e y R^f son preferentemente un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, más preferentemente un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sin sustituir

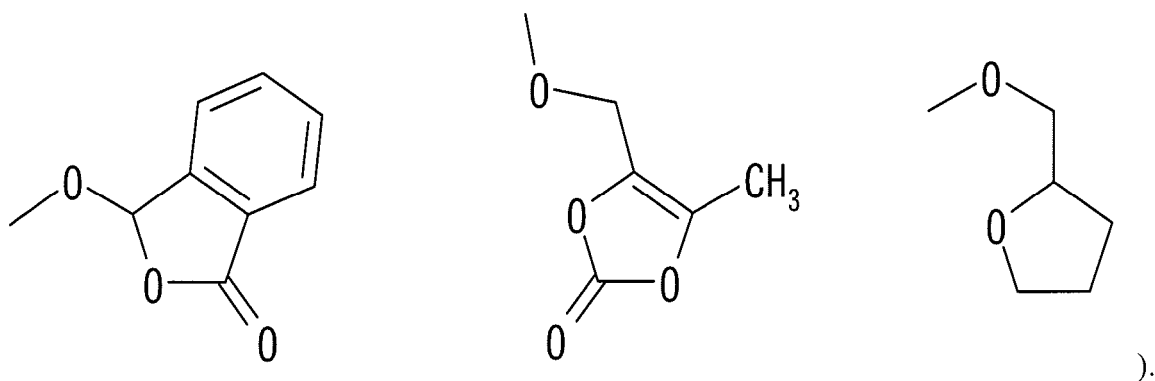
o sustituido (con heteroarilo, arilo, halógeno o arilo sustituido con alcoxi C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, y lo más preferentemente un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido (con heteroarilo o arilo), alquilsulfonilo C₁₋₆ o hidroxilo.

- 5 R⁹ es preferentemente alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir y más preferentemente alquilcarbonilo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido (con arilo).

R^h es preferentemente alcoxi C₁₋₆, mercapto o el siguiente grupo:



- 10 (en donde, Z representa un grupo bivalente de hidrocarburo C₁₋₆, E¹ representa aciloxi C₁₋₆, alcoxicarboniloxi C₁₋₆, amino, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆, halógeno, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁₋₆ o carbamoilo, E² representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆, Z y E¹ pueden formar integralmente el siguiente grupo:



- 15 Entre los compuestos de acuerdo con [1] anterior, el compuesto (I) de la presente invención es preferentemente un compuesto representado como sigue a continuación, o una sal de los mismos:

- 20 R¹ y R², cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R⁴ y R⁵, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno;
 X representa CH₂, un átomo de oxígeno, NH o un átomo de azufre;
 Y representa C=O, SO, SO₂ o C=S;
 G representa arilo sustituido con R⁷ o heteroarilo sustituido con R⁷, en donde el arilo sustituido con R⁷ o el heteroarilo sustituido con R⁷ puede además sustituirse con uno a cinco R⁸;
 25 R⁸ representa alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir o alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, amino, mono-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, sulfo, carboxilo, fosfona o mono-alquilfosfona C₁₋₆, en donde pueden ser diferentes cuando existe más de un R⁸; y
 Q es alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, carboxilo, CONR^eR^f, CONHNHR⁹, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.
 30

Asimismo, entre los compuestos de acuerdo con [1] anterior, el compuesto (I) de la presente invención es más preferentemente un compuesto representado como sigue a continuación, o una sal de los mismos:

- 35 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son átomos de hidrógeno;
 X es NH o un átomo de azufre;
 Y es C=O o C=S;
 Q es carboxilo o alcoxicarbonilo C₁₋₆;
 G representa fenilo sustituido con R⁷ o piridina sustituida con R⁷, en donde el fenilo sustituido con R⁷ o la piridina sustituida con R⁷ puede además sustituirse con uno a cinco R⁸;
 40

R⁷ es sulfuro;

R⁸ representa alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir o alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, amino, mono-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, sulfuro, carboxilo, fosfónico o mono-alquilfosfónico C₁₋₆, en donde pueden ser diferentes cuando existe más de un R⁸.

Mientras tanto, un compuesto representado por la Fórmula general (I) en donde cuando R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son átomos de hidrógeno, X es metileno, Y es C=O y G es piridilo sustituido con carboxilo, Q no es metoxicarbonilo, se prefiere como un compuesto de la presente invención.

Un compuesto particularmente preferido es un compuesto seleccionado a continuación o una sal del mismo:

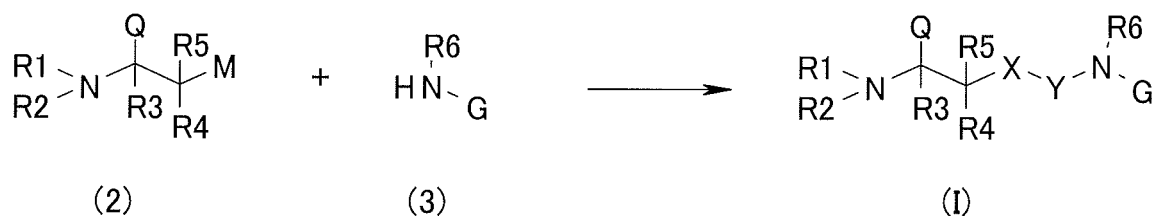
ácido (2R)-2-amino-3-[[3-sulfofenil]carbamoil]sulfanil]propanoico;
 ácido (2S)-2-amino-3-[[5-cloro-2-hidroxi-3-sulfofenil]carbamoil]amino]propanoico;
 ácido (2S)-2-amino-3-[[3-cloro-4-metil-5-sulfofenil]carbamoil]amino]propanoico;
 ácido (2S)-2-amino-3-[[3-cloro-2-metil-5-sulfofenil]carbamoil]amino]propanoico;
 ácido (2S)-2-amino-3-[[3-sulfofenil]carbamoil]amino]propanoico;
 ácido (2S)-2-amino-3-[[3-cloro-2-metil-5-sulfofenil]carbamoil]amino]propanoico;
 ácido (2S)-2-amino-3-[[3-cloro-4-metil-5-sulfofenil]carbamoil]amino]propanoico;
 ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(hidroxicarbamoil]butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico;
 ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(hidroxicarbamoil]butanamida]-5-cloro-4-metilbenceno-1-sulfónico; y
 ácido (2S)-2-amino-3-[[3-sulfofenil]carbamoil]amino]propanoico.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirá un método para producir un compuesto (I).

Puede producirse un compuesto representado por la Fórmula general (I) de la presente invención, por ejemplo, mediante el método siguiente.

En la siguiente fórmula de reacción, R¹-R⁶, R^a, R^b, R^c, X, Y, G y Q son los mismos grupos que los de la definición para la Fórmula (I) descrita anteriormente. Además, en la Fórmula (2), M representa un grupo funcional que se une a XH o un compuesto representado por la Fórmula (3) para formar X-Y.

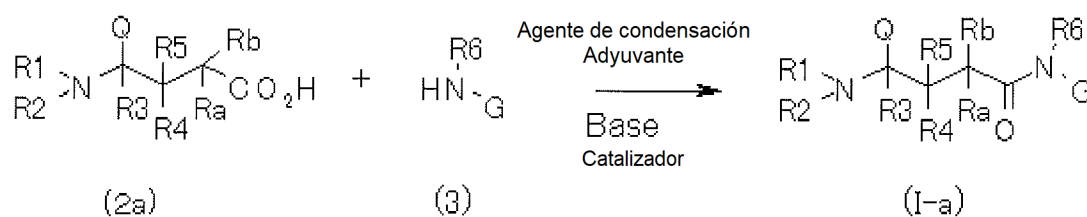
(Fórmula de reacción A)



Por ejemplo, cuando X-Y de Fórmula (I) representa un grupo -CR^aR^b-CO- en la Fórmula de reacción (A), el compuesto puede producirse como sigue a continuación.

Un derivado de ácido carboxílico (2a) y un derivado de amina (3) se disuelven o se suspenden en un disolvente apropiado, y se mezclan con un agente de condensación, tal como dicitohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) o N,N-carbonil diimidazol (CDI) en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina o piridina, mientras que el sistema de reacción puede enfriarse, calentarse o similar según sea apropiado para producir (I-a). Tras la condensación, puede añadirse un adyuvante, un catalizador o similar que ajusta la reacción, tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt). El grupo protector puede retirarse según sea apropiado para producir un derivado de amida representado por la Fórmula General (I-a).

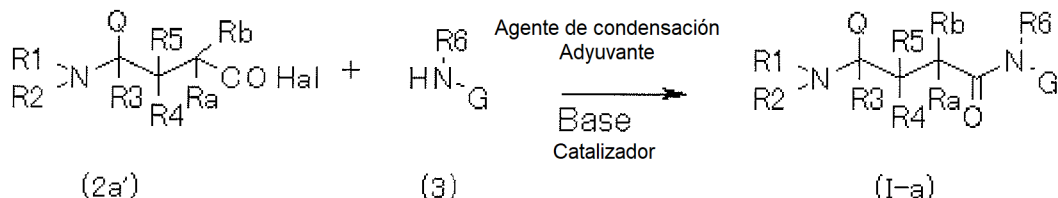
(Fórmula de reacción B)



Como alternativa, se mezclan un haluro de ácido carboxílico (2a') y un derivado de amina (3) en un disolvente apropiado y se usa un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, mientras puede realizarse enfriamiento, calentamiento o similar según sea apropiado para producir un derivado de amida (I-a). Aquí, Hal en la Fórmula de reacción B2 representa un átomo de halógeno.

5

(Fórmula de reacción B2)

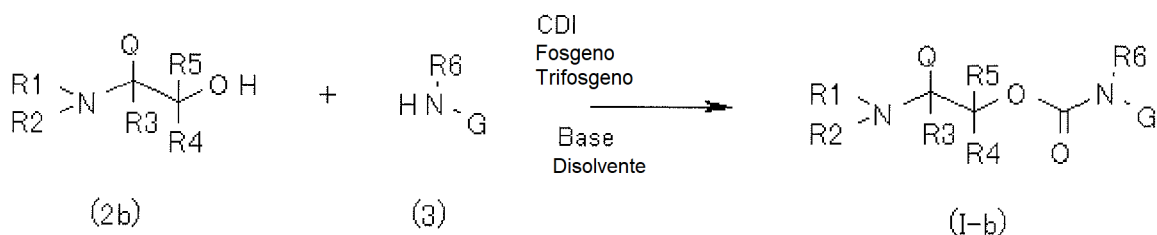


10

Además, cuando X-Y de Fórmula (I) representa un grupo -O-CO- en la Fórmula de reacción A, el compuesto puede producirse como sigue a continuación. Se disuelven o se suspenden un derivado de alcohol (2b) y un derivado de amina (3) en un disolvente apropiado, y se mezclan con un agente de condensación, tal como CDI, fosgeno, trifosgeno o similares en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina o piridina, mientras que el sistema de reacción puede enfriarse, calentarse o similar según sea apropiado para producir un derivado de carbamato (I-b).

15

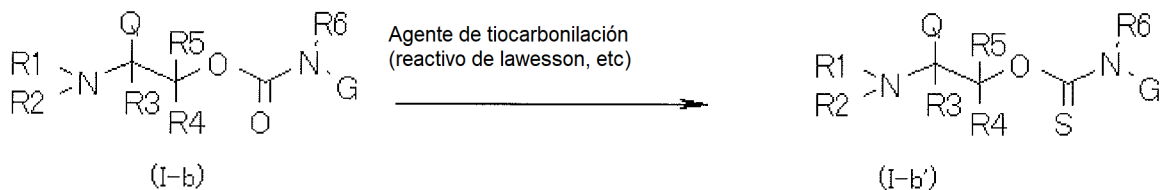
(Fórmula de reacción C)



20

Además, puede hacerse reaccionar un agente de tiocarbonilación, tal como 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiazifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson) con (I-b) en un disolvente apropiado con o sin calentamiento para producir un derivado de tiocarbamato sustituido con O (I-b').

(Fórmula de reacción C2)

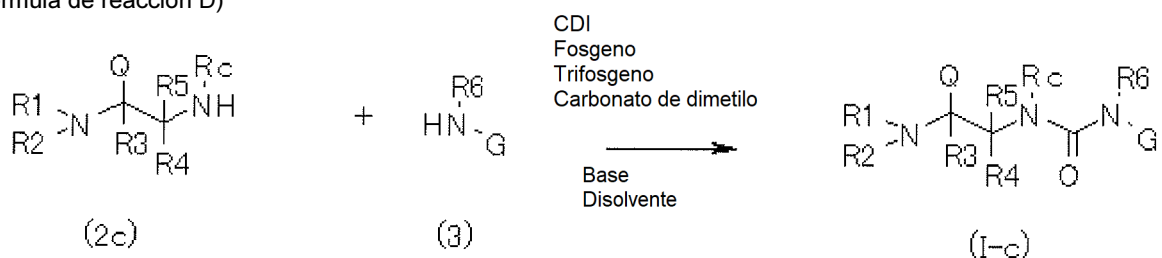


25

Por otra parte, en el caso en donde X-Y de la Fórmula (I) en La fórmula de reacción A representa un grupo -NR^c-CO-, el compuesto puede producirse, por ejemplo, del siguiente modo. Se disuelven o se suspenden la amina de un derivado de alquilamina representado por (2c) o una sal del mismo y el derivado de amina de (3) en un disolvente apropiado, y se mezclan con un agente de condensación, tal como CDI, fosgeno o trifosgeno o una fuente de carbonilo, tal como carbonato de dimetilo en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina o piridina, mientras que el sistema de reacción se puede enfriar o calentar según sea apropiado para producir un derivado de urea (I-c).

30

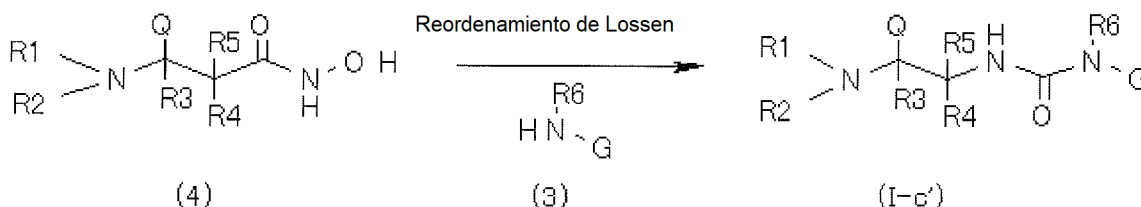
(Fórmula de reacción D)



35

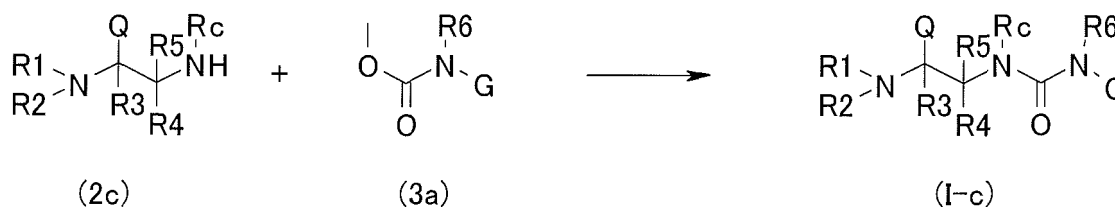
Como alternativa, como se muestra en la Fórmula de reacción D2, puede emplearse un método usando el reordenamiento de Lossen como se describe en Org. Lett., Vol. 11, n.º 24, 2009, 5622-5625 mientras se usa un derivado de ácido hidroxámico (4) y un derivado de amina (3) para producir un derivado de urea (I-c').

5 (Fórmula de reacción D2)



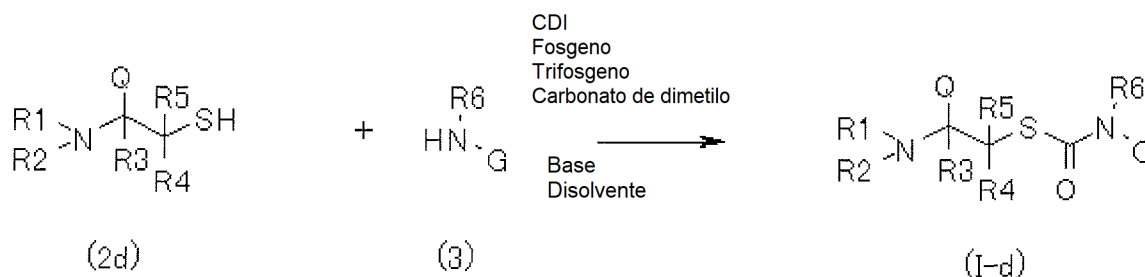
10 Como alternativa, también puede producirse el compuesto mediante un método en el que un derivado de carbamato (3 a) se produce, y después se sustituye con un derivado de amina (2c).

(Fórmula de reacción D3)



15 Como alternativa, En el caso en donde X-Y de Fórmula (I) representa un grupo -S-CO- en la Fórmula de reacción A, el compuesto puede producirse como sigue a continuación. Se disuelven o se suspenden un derivado de tiol (2d) y un derivado de amina (3) en un disolvente apropiado, y se mezclan con un agente de condensación, tal como CDI, fosgeno o trifosgeno o una fuente de carbonilo, tal como carbonato de dimetilo en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina o piridina, mientras que el sistema de reacción puede enfriarse o calentarse según sea apropiado para producir un derivado de tiocarbamato sustituido con S (I-d).

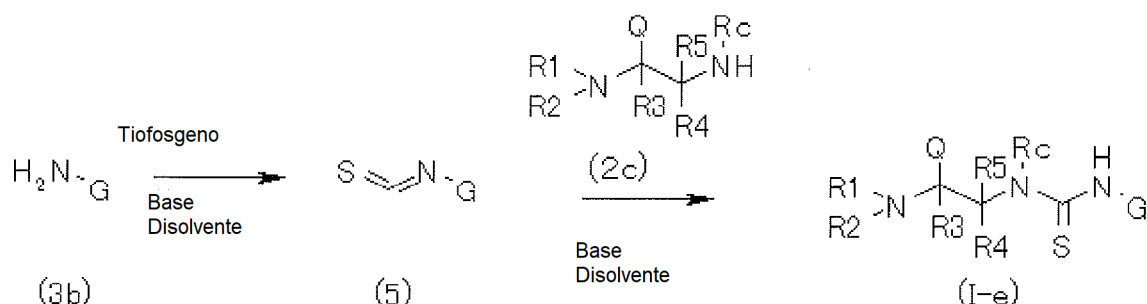
(Fórmula de reacción E)



25 En el caso en donde X-Y de Fórmula (I) representa un grupo N-C(=S)- en la Fórmula de reacción A, el compuesto puede producirse, por ejemplo, del siguiente modo. Específicamente, se disuelve o se suspende un derivado de amina representado por (3b) en un disolvente apropiado y se mezclan, por ejemplo, con tiosfosgeno, disulfuro de carbono o similar en presencia de una base, tal como carbonato sódico, trietilamina o etóxido sódico para generar isotiocianato (5) como un intermedio. El isotiocianato (5) también puede ser un producto disponible comercialmente. El isotiocianato, aislado o no aislado, se disuelve en un disolvente apropiado y se mezcla con la amina (2c) del derivado de alquilamina en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina, piridina o carbonato sódico mientras se enfría o se calienta según sea apropiado para producir un derivado de tiourea (I-e).

35

(Fórmula de reacción F)

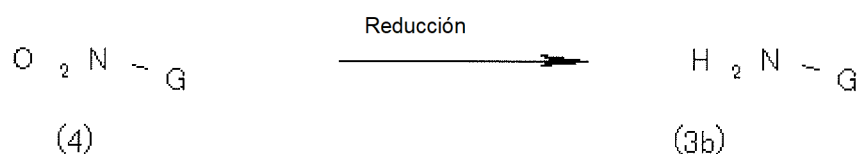


- 5 El derivado de amina (3) puede ser un compuesto disponible comercialmente o puede producirse como sigue a continuación.

Por ejemplo, puede usarse el siguiente derivado nitro (4), por ejemplo, con gas hidrógeno como reductor para realizar la reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador, o usado para realizar una reacción de reducción general, por ejemplo, a través de reacción con cloruro de estaño para producir (3b).

10

(Fórmula de reacción G)



15

Además, (3c) puede producirse seleccionando un reductor apropiado tras la reducción como se describe en el Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1998, n.º 3, pág. 509-520.

20 (Fórmula de reacción H)



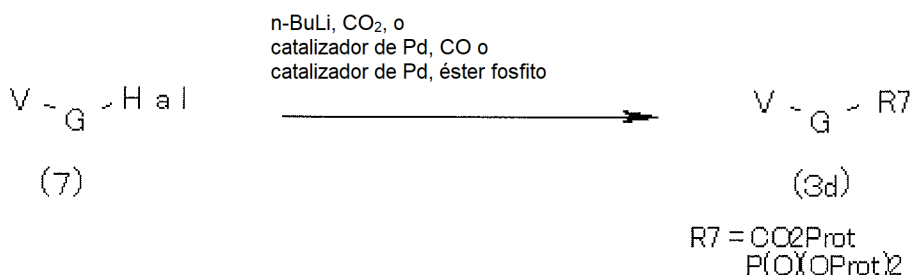
25

Ejemplos del sustituyente R⁷ en G incluyen una reacción en la cual el haluro aromático (7) se hace reaccionar con una base fuerte como n-butilitio para realizar un intercambio de litio-halógeno para reaccionar con hielo seco para introducir un grupo carboxilo, y una reacción en la que el haluro aromático (7) se hace reaccionar con un metal de transición tal como paladio para reaccionar con monóxido de carbono gaseoso. De manera similar, puede producirse un sustituto de éster fosfato, por ejemplo, mediante un método descrito en Synthesis, 1981, n.º 1 pág. 56-57 en la que el haluro aromático reacciona con un catalizador de metal de transición, tal como el paladio para reaccionar con un éster de fosfito, o se produce un derivado de ácido sulfónico haciendo reaccionar el ácido sulfúrico fumante con el compuesto aromático (8) como se muestra en la Fórmula de reacción J. Aquí, en la fórmula de reacción I, Hal, V y Prot representan un átomo de halógeno o un átomo de pseudohalógeno, un átomo de nitrógeno protegido o un grupo que puede cambiar en un átomo de nitrógeno y un grupo protector o un átomo de hidrógeno, respectivamente.

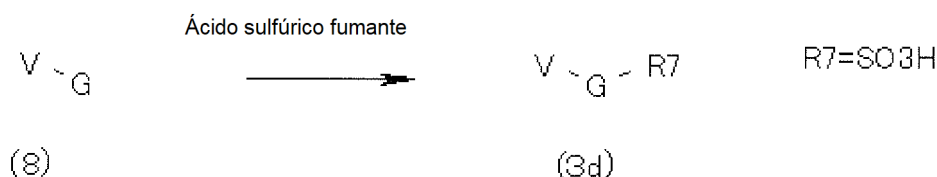
30

35

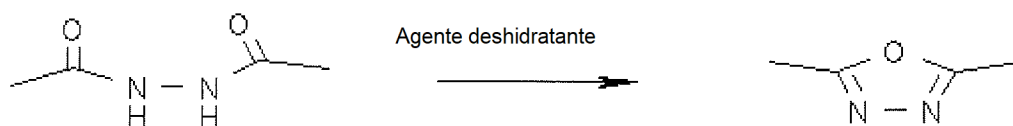
(Fórmula de reacción I)



5 (Fórmula de reacción J)



- 10 Los heteroarilos pueden sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Chemical reactivity of aromatic hetero ring compound and ring synthesis (Sakamoto et al., Kodansha Scientific). Por ejemplo, el siguiente heteroarilo puede sintetizarse tratando un derivado de diacilhidracina con un agente deshidratante apropiado.



- 15 Un disolvente usado para la reacción de cada una de las etapas descritas anteriormente no está particularmente limitado siempre y cuando no interfiera con la reacción y disuelva al menos una parte del material de partida, por ejemplo:

- 20 Hidrocarburos alifáticos: hexano, ciclohexano, éter de petróleo;
 Hidrocarburos aromáticos: benceno, tolueno, xileno;
 Amidas: dimetilformamida, N-metil-2-pirolidona, dimetilacetamida;
 Aminas: trietilamina, diisopropilamina, piridina, 2,6-lutidina;
 Alcoholes: metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol;
 Éteres: dietiléter, dioxano, tetrahydrofurano, dimetoxietano;
 25 Cetonas: acetona, metiletilcetona, metil isobutil cetona, ciclohexanona;
 Ésteres: acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo;
 Ácidos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico;
 Sulfóxidos: dimetilsulfóxido, sulfolano;
 Nitrilos: acetonitrilo, propionitrilo;
 30 Hidrocarburos halogenados: diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno;
 Otros: agua; y
 mezclas de los mismos.

- 35 En cada uno de las etapas descritas anteriormente, puede ser preferible introducir un grupo protector en el grupo funcional de las fórmulas de antemano. Como grupo protector, por ejemplo, pueden usarse los grupos funcionales descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Ed. (WILEY-INTERNATIONAL, WUTS, GREEN) ¹.

- 40 Puede obtenerse un compuesto de interés realizando la protección y la desprotección de manera apropiada de acuerdo con el método descrito en el documento mencionado anteriormente o similar.

- 45 El compuesto representado por la Fórmula general (I) o una sal del mismo producido como se describe anteriormente se puede aislar/purificar por medios conocidos de separación/purificación, tales como extracción, condensación, condensación al vacío, extracción con solvente, cristalización, recristalización, reextracción, diversas cromatografías o similar.

Los derivados de alquilamina usados con la presente invención también comprenden una forma de sal. Cuando el derivado de alquilamina de la presente invención toma una forma de sal, la sal debe ser una sal farmacéuticamente aceptable o una sal comestible. Para grupos ácidos, tales como un grupo carboxilo en la fórmula, los ejemplos de sales incluyen sal de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio, sal de aluminio, sal de zinc, sales de aminas orgánicas, tales como trietilamina, etanolamina, morfolina, pirrolidina, piperidina, piperazina y dicitclohexilamina, y sales con aminoácidos básicos, tales como arginina y lisina. Para grupos básicos en la fórmula, si los hubiese, los ejemplos de sales incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y ácido bromhídrico, sales con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido butírico, ácido hibénico, ácido pamoico, ácido enántico, ácido decanoico, ácido teoclíco acid, ácido salicílico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido mandélico y ácido málico, y sales con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Estas sales se producen al poner el compuesto en contacto con un ácido o una base que puede usarse para producir un producto farmacéutico.

De acuerdo con la presente invención, un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo puede ser un anhídrido o puede formar un solvato tal como un hidrato o un aducto de alcohol. El término "solvatación", como se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno en el que una molécula o ion de soluto atrae fuertemente una molécula de disolvente adyacente a la misma en una solución y forma una población molecular. Por ejemplo, si el disolvente es agua, se le conoce como hidratación. El solvato puede ser un hidrato o un no hidrato. Como no hidrato, se puede usar un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol), dimetilformamida o similares.

Además, un compuesto de la presente invención o una sal del mismo puede estar presente en varias formas tautoméricas, por ejemplo, formas enol e imina, formas ceto y enamina, o una mezcla de los mismos. Los tautómeros están presentes como una mezcla de un conjunto tautomérico en una solución. En una forma sólida, un tautómero generalmente es dominante sobre el otro. Aunque solo puede describirse un tautómero, la presente invención comprende cualquier tautómero del compuesto de la presente invención.

La presente invención comprende todos los estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros (incluidos los isómeros geométricos cis y trans)) del compuesto representado por la Fórmula (I), formas racémicas de estos isómeros y otras mezclas. Por ejemplo, un compuesto representado por la Fórmula (I) de la presente invención puede tener uno o más centros asimétricos, y la presente invención comprende una mezcla racémica, una mezcla de diastereómeros y un enantiómero de tal compuesto.

Cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención se obtiene en forma de una forma libre, puede convertirse en un estado de una sal formable por el compuesto, un hidrato del mismo o un solvato del mismo de acuerdo con un método de rutina.

Por otro lado, cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención se obtiene como una sal, un hidrato o un solvato del compuesto, puede convertirse en una forma libre del compuesto de acuerdo con un método de rutina.

La presente invención comprende cualquier isótopo del compuesto representado por la fórmula (I). Un isótopo de un compuesto de la presente invención tiene al menos un átomo sustituido con un átomo que tiene el mismo número atómico (número de protones) pero tiene un número de masa diferente (suma de los números de protones y neutrones). Ejemplos de isótopos incluidos en el compuesto de la presente invención incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de fósforo, un átomo de azufre, un átomo de flúor y un átomo de cloro, incluyendo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . En particular, isótopos radiactivos inestables, tales como ^3H y ^{14}C , que liberan radiación y emiten neutrones son útiles para una prueba de distribución de tejido corporal de un producto farmacéutico o un compuesto. Dado que un isótopo estable no sufre deterioro, casi no cambia la abundancia y no tiene radioactividad, se puede usar de manera segura. Un isótopo de un compuesto de la presente invención se puede convertir de acuerdo con un método de rutina reemplazando el reactivo usado para la síntesis con un reactivo que contiene un isótopo correspondiente.

Puede usarse un compuesto de la presente invención como un agente farmacéutico, en particular, un agente agonista de CaSR y puede usarse como un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad que se mejora mediante la activación de CaSR.

CaSR se expresa en varios tejidos y está implicado en varias acciones fisiológicas. CaSR detecta un aumento en el nivel de calcio en sangre en la paratiroides y suprime la secreción de hormona paratiroidea (PTH) para corregir el nivel de calcio en sangre. Por consiguiente, además del paratiroidismo mencionado anteriormente, también se espera que un compuesto que activa CaSR sirva como fármaco terapéutico para varias enfermedades, tales como enfermedades óseas y trastornos digestivos superiores e inferiores (The Journal of Clinical Investigation, 1997, Vol.99, p.2328-2333 y The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2002, Vol.283, p.G240-G250), diabetes (The Journal of Biological Chemistry, 1999, Vol.274, p.20561-20568 y The Journal of Biological Chemistry, 2000, Vol.275, p. 18777-18784), y la hipofunción/hiperfunción de la pituitaria anterior (Molecular Endocrinology, 1996, Vol.10, p.555-565).

Además de la modulación del calcio, se ha comunicado que CaSR se expresa en adipocitos tanto maduros como no diferenciados y está implicado en la inhibición diferencial en los adipocitos (Endocrinology. Mayo de 2005; 146(5): 2176-9., Exp Cell Res. 10 de diciembre de 2004;301(2):280-92.), se expresa en eritroblastos, megacariocitos y plaquetas y está implicado en la regulación de la hematopoyesis en las células mieloides (J Bone Miner Res. diciembre de 1997;12(12):1959-70.) y se expresa en células parietales gástricas y está implicado en la secreción de ácidos gástricos (J Clin Endocrinol Metab. mar 2005; 90(3): 1489-94). Además, también se ha comunicado que CaSR se expresa en los siguientes tejidos y está implicado en la regulación funcional de los mismos: duodeno, yeyuno e íleon (Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. julio de 2002; 283(1): G240-50.), intestino grueso (Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. julio de 2002; 283(1): G240-50.), queratinocitos epidérmicos (Cell Calcium. marzo de 2004; 35(3): 265-73), hepatocitos (J Biol Chem. 9 de febrero de 2001; 276(6): 4070-9), epitelio lenticular (Biochem Biophys Res Commun. 28 de abril de 1997; 233(3): 801-5), células β de islotes pancreáticos de Langerhans (Endocrine. diciembre de 1999; 11(3): 293-300), pulmón (J Clin Endocrinol Metab. febrero de 1998; 83(2): 703-7), células monocíticas (J Clin Invest. mayo de 2000; 105(9): 1299-305), osteoblastos (Endocrinology. julio de 2004; 145(7): 3451-62., Am J Physiol Endocrinol Metab. mar 2005; 288(3): E608-16. Epub de 16 de noviembre de 2004) y similares.

Además, ya que se ha demostrado que el glutatión, que se conoce como un agente para conferir kokumi, muestra un efecto activador de receptores de calcio y que un derivado peptídico que tiene una actividad agonista de CaSR presenta kokumi (documento WO2007/055393), se sugiere un compuesto que tiene actividad agonista de CaSR como un agente útil para conferir kokumi.

En particular, los receptores de calcio se expresan en las células G y las células parietales del estómago y se ha observado que tiene un efecto en la estimulación de la secreción de gastrina y de ácidos gástricos (Journal of Clinical Investigation (1997), 99: 2328-2333, Gastroenterology 1999; 116: 118-126). Además, los receptores de calcio se expresan en el intestino grueso y regulan la secreción de agua (The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology (2002), 283: G240-G250). Ya que se ha demostrado que los agonistas del receptor de calcio, tales como cinacalcet y derivados de péptido de gamma-glutamilo, tienen un efecto supresor de diarrea en modelos animales (documento WO2008/139947), un efecto estimulador de la secreción de ácido bicarbónico o somatostatina y un efecto de reducir un área de lesión en modelos animales de inflamación del intestino delgado inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (documento WO2009/119554), se ha observado que un compuesto que tiene un efecto agonista de CaSR es beneficioso como agente profiláctico o terapéutico para la diarrea o enfermedades asociadas con la secreción de ácido, tales como úlcera gástrica, úlcera duodenal y esofagitis por reflujo, así como una gente modulador del apetito.

Además, ya que se ha demostrado que un péptido o un compuesto de bajo peso molecular con activación de receptor de calcio estimula la secreción de GLP-1 y CCK en células STC-1 y GLUTag procedentes del tracto intestinal (documento WO2009/11221), se ha observado que un compuesto que tiene un efecto agonista de CaSR es beneficioso como agente terapéutico o profiláctico para la diabetes y la obesidad.

Además, debido a que se ha confirmado que cinacalcet y gamma-glutamilvalina tienen una capacidad promotora de la producción de IgA mediante estimulación con LPS y un efecto promotor de la producción de IgG mediante la estimulación de ConA (documento WO2009/128523), se ha observado que un compuesto que tiene un efecto agonista de CaSR es beneficioso como inmunoestimulador o como un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad que se previene o trata de manera eficaz mediante inmunoestimulación, por ejemplo, diversas enfermedades infecciosas, diarrea, pólipos, tumores, enteritis o alergia.

Por consiguiente, puede usarse un compuesto de la presente invención como principio activo de una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad que se mejora mediante la activación de CaSR.

En este caso, "una enfermedad que se mejora mediante la activación de CaSR" es una enfermedad o deficiencia caracterizada por una homeostasia anormal del calcio o una enfermedad o una afección que está inducida por una reducción en la función de CaSR, siendo ejemplos específicos la diarrea, enfermedades asociadas con la secreción de ácido del tracto digestivo, trastornos alimentarios, tales como exceso de apetito, hiperparatiroidismos (hiperactividad paratiroidea primaria y secundaria e hiperparatiroidismo secundario en la diálisis de mantenimiento), diabetes, obesidad, función inmunitaria comprometida, enfermedad de Paget, hipercalcemia maligna, osteoporosis e hipertensión.

Las enfermedades asociadas con la secreción de ácido del tracto digestivo incluyen úlcera y enfermedades inflamatorias en el tracto digestivo, tal como en el estómago o el intestino delgado (duodeno, yeyuno, íleo), que incluyen las inducidas por causas endógenas, tales como estrés o similares y aquellas inducidas por causas exógenas, tales como fármacos (fármacos antiinflamatorios no esteroideos, alcohol o similares).

Los ejemplos de "úlceras pépticas" incluyen úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, inflamación del intestino delgado inducida por AINE, esofagitis de reflujo, enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva y úlcera inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

El compuesto de la presente invención se administra directamente o en forma de una composición farmacéutica que

contiene el compuesto de la presente invención como principio activo. El método para aplicar dicha composición farmacéutica no está limitado de manera particular y puede emplearse administración oral, administración invasiva usando inyección o similares, administración en supositorio o administración transdérmica. El principio activo puede mezclarse con un vehículo sólido o líquido no tóxico para un agente farmacéutico adecuado para el método dado, tal como administración oral, inyección o similares y puede administrarse en forma de una formulación farmacéutica convencional. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen formulaciones en una forma sólida, tal como un comprimido, gránulos, una píldora, polvo, una cápsula, un supositorio, un comprimido recubierto de azúcar o una formulación en depósito, una formulación líquida, tal como una formulación en solución, suspensión y emulsión y una formulación liofilizada. Estas formulaciones pueden prepararse medios farmacéuticos comunes.

Los ejemplos del vehículo no tóxico descrito anteriormente para un agente farmacéutico incluyen glucosa, lactosa, sacarosa, almidón, carbonato de calcio, fosfato de calcio, manitol, dextrina, glicéridos de ácidos grasos, polietilenglicol, hidroxietilalmidón, etilenglicol, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano, gelatina, albúmina, aminoácido, agua y suero salina fisiológico. En caso necesario, puede añadirse un aditivo común, tal como un estabilizante, un humectante, un emulsionante, un aglutinante o un agente de tonicidad.

También puede usarse un compuesto de la presente invención en forma de comestibles que tengan un efecto de tratar o prevenir una enfermedad relacionada con CaSR. Por ejemplo, puede prepararse en comestibles con un recipiente o paquete para los mismos en el que se indique que tiene el efecto de tratar o prevenir la enfermedad relacionada con CaSR anteriormente mencionada.

La forma farmacéutica y la forma de administración de un compuesto de la presente invención no se encuentran particularmente limitadas y pueden darse mediante administración oral o por administración parenteral (interna), tal como administración mediante un gotero intravenoso o administración por inyección (administración intravenosa). Para facilitar la administración, se prefiere la administración oral, pero la administración no se limita a esta.

Para un agente administrado por vía oral, pueden emplearse gránulos, granulados finos, un agente en polvo, un comprimido recubierto, un comprimido, un supositorio, polvo, una (micro)cápsula, un agente masticable, jarabe, zumo, un agente líquido, una suspensión y una emulsión. Para un agente inyectable, pueden emplearse aquellas para infusión intravenosa directa, aquellas para administración por un gotero intravenoso y una formulación que prolonga la liberación de la sustancia activa. Por lo tanto, puede emplearse una forma farmacéutica de una formulación farmacéutica convencional.

En el caso de administración oral, la dosis difiere dependiendo de la afección y la edad del paciente, así como del método dado, pero debe ser una cantidad eficaz para el tratamiento o la prevención, que puede ajustarse de manera adecuada dependiendo de la edad, sexo, peso, estado y similares del paciente. Por ejemplo, en el caso de administración oral, una cantidad diaria de un agonista de CaSR, en general, es preferentemente de 0,001 mg-10 mg y más preferentemente, de 0,1 mg-1 mg por kilogramo de peso de un adulto.

Además, una dosis, en el caso de administración parenteral, tal como administración por gotero intravenoso o administración por inyección (administración intravenosa), es preferentemente de aproximadamente una décima parte a una vigésima parte del intervalo o dosis preferida descrita anteriormente (cantidad de ingesta) para la administración oral.

La dosis anteriormente descrita para administración oral puede aplicarse de manera similar al alimento anteriormente descrito, lo que no impide que el agonista de CaSR esté contenido en el alimento, de tal forma que la cantidad ingerida es menor que la de administración.

Puede formularse un compuesto de la presente invención de acuerdo con un método rutinario. De acuerdo con los requisitos para la formulación, pueden mezclarse diversas sustancias de formulación farmacológicamente aceptables (tales como un adyuvante). Puede seleccionarse una sustancia de formulación de manera adecuada dependiendo de la forma farmacéutica de la formulación, siendo algunos ejemplos un excipiente, un diluyente, un aditivo, un disgregante, un aglutinante, un agente de recubrimiento, un lubricante, un agente emoliente, un lubricante, un agente aromatizante, un agente edulcorante y un solubilizante. Además, los ejemplos específicos de la sustancia de formulación incluyen carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteína de leche, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales, polietilenglicol, disolventes, tales como agua estéril y un mono o polialcohol, tal como glicerol.

Aparte de un método rutinario, un compuesto de la presente invención también puede formularse de acuerdo con las diversas formas de formulación farmacéutica que se desarrollen en el futuro. Para dichas formulaciones, pueden emplearse de manera adecuada aquellos métodos que se desarrollen en el futuro.

Un envase que contenga un compuesto de la presente invención puede incluir instrucciones que proporcionen explicaciones acerca del uso del mismo. Las instrucciones pueden ser, por ejemplo, lo que se denomina un prospecto, que aporta información explicativa acerca del uso, eficacia, método de administración y similares.

- Un compuesto de la presente invención puede estar contenido en alimentos. La forma del alimento no está particularmente limitada y puede producirse mediante el mismo método de producción y con los mismos materiales que los alimentos en general, salvo por que se mezcla un agonista de CaSR con el mismo. Los ejemplos de alimentos incluyen condimentos; bebidas, tales como zumo y leche; dulces; gelatina; alimentos sanos; productos agrícolas procesados; productos de pesca procesados; productos de ganadería procesados, tales como leche; y complementos alimentarios. Además, dicho alimento puede proporcionarse en forma de un alimento con declaraciones médicas, incluyendo un alimento etiquetado con una declaración acerca de su uso para prevenir, tratar o mejorar enfermedades asociadas con la secreción de ácido, en particular, alimentos para un uso médico específico.
- 5
- 10 Cuando se usa un compuesto de la presente invención como suplemento alimentario, puede prepararse en una forma, tal como un comprimido, una cápsula, polvo, gránulos, suspensión, un agente masticable o jarabe. Aparte de los tomados como alimentos, el suplemento alimentario de acuerdo con la presente invención también se refiere a aquellos que se toman con el fin de suplementar la nutrición, incluyendo los suplementos nutritivos, suplementos y similares. Además, el alimento suplementario de la presente invención también incluye algunos de los alimentos con declaraciones médicas.
- 15
- El método para usar un agente para conferir kokumi que contiene uno o más tipos de compuestos seleccionados entre los compuestos de la presente invención como principios activos no se encuentra particularmente limitado y puede usarse añadiéndolo a agentes comestibles, tales como condimentos, alimento, bebidas o similares.
- 20
- Puede usarse una sustancia para conferir kokumi de la presente invención sola o en combinación con otros aditivos distintos o similares para su uso mediante adición a agentes comestibles, tales como condimentos, alimentos y bebidas.
- 25
- Además, un agente para conferir kokumi de la presente invención puede consistir, por ejemplo, solo en uno o más tipos de compuestos seleccionados entre los compuestos anteriormente descritos de la presente invención o puede añadirse adicionalmente a un compuesto existente que tenga actividad de conferir kokumi (glutación, aliina, etc.), diversos aditivos y similares. A este respecto, pueden añadirse uno o más tipos de compuestos existentes con actividad estimuladora de CaSR y la presente invención también comprende dichos compuestos.
- 30
- En el presente documento, "conferir kokumi" se refiere a potenciar uno cualquiera de los cinco sabores básicos, es decir, dulce, salado, ácido, amargo y *umami* (sabor sabroso) y a conferir matices asociados con los sabores básicos, tales como riqueza, densidad, crecimiento (o plenitud en boca), continuidad y armonía que acompañan a los sabores básicos. Además, un agente para conferir kokumi también puede denominarse como potenciador del sabor. Por lo tanto, un agente para conferir kokumi de la presente invención también puede usarse como potenciador del dulzor, potenciador de la salinidad, potenciador de la acidez, potenciador del amargor o potenciador del umami.
- 35
- Los ejemplos de compuestos existentes con actividad CaSR incluyen cationes, tales como calcio y gadolinio, péptidos básicos, tales como poliarginina y polilisina, poliaminas, tales como putrescina, espermina y espermidina, proteínas, tales como protamina, péptidos, tales como fenilalanina y glutación y cinacalcet. Estos compuestos también pueden estar en forma de una sal aceptable.
- 40
- Pueden usarse los aditivos anteriormente mencionados son una limitación particular, en tanto que se sepa que se pueden añadir y mezclar con compuestos comestibles, tales como condimentos, alimentos y bebidas. Los ejemplos de dichos aditivos incluyen aromas, azúcares, edulcorantes, fibra alimentaria, vitaminas, aminoácidos, tales como glutamato monosódico (MSG), ácidos nucleicos, tales como monofosfato de inosina (IMP), sales inorgánicas, tales como cloruro de sodio y agua.
- 45
- Una cantidad de una sustancia para conferir kokumi de la presente invención o de un agente para conferir kokumi de la presente invención usada para compuestos comestibles puede ser una cantidad eficaz para conferir kokumi y puede ajustarse de manera adecuada dependiendo de su uso. Por ejemplo, en el caso de los condimentos, alimentos o bebidas, una cantidad total de un agente para conferir kokumi o de una sustancia para conferir kokumi de la presente invención en los condimentos, alimentos o bebidas es de 1 pt.pppm-99,9 % en peso, preferentemente, de 10 pt.pppm-99,9 % en peso y más preferentemente, de aproximadamente 10 pt.ppm-10 % en peso.
- 50
- 55 Por lo tanto, puede añadirse uno o más tipos de las sustancias para conferir kokumi del compuesto de la presente invención o los agentes para conferir kokumi de la presente invención a compuestos comestibles para aportar un contenido del 1 pt.pppm-99,9 % en peso, preferentemente, de 10 pt.pppm-99,9 % en peso y más preferentemente, de aproximadamente 10pt.ppm-10 % en peso, a fin de producir compuestos comestibles a los que se confiere kokumi.
- 60
- Además, los condimentos anteriormente descritos a los que se confiere kokumi al contener un 1 pt.pppm-99,9 % en peso de uno o más tipos de las sustancias para conferir kokumi de la presente invención o de los agentes para conferir kokumi de la presente invención pueden añadirse a compuestos comestibles para aportar un contenido del 0,01-10 % en peso y preferentemente, del 0,1-10 % en peso a fin de producir compuestos comestibles a los que se confiere kokumi.
- 65

La forma de la sustancia para conferir kokumi de un compuesto de la presente invención o del agente para conferir kokumi de la presente invención, que se añade a compuestos comestibles, no está limitada en cuanto a su forma física, es decir, puede estar en un polvo seco, pasta, solución o similar.

5 [Ejemplos]

La presente invención se describirá con detalle por medio de los ejemplos a continuación. Son realizaciones preferibles de la presente invención. Las estructuras y el valor de EM o las mediciones de RMN de los compuestos sintetizados de acuerdo con los siguientes métodos se muestran en las Tablas 1-15.

10 En estos ejemplos, la etapa de purificación A se refiere a una etapa de liofilización de una fracción de interés mediante elución con una solución mezcla de agua y acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 % (v/v) en una cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa que usa un gel de sílice químicamente unido con un grupo octadecilo como relleno. Un método de rutina generalmente se refiere a un método químico sintético, por ejemplo, extracción con disolvente, extracción posterior, lavado, neutralización y secado.

Ejemplo 1

Síntesis de sal del ácido trifluoroacético del ácido (2S)-2-amino-4-[(piridina-2-il)carbamoil]butanoico

20 Se disolvieron 70 mg (0,188 mmol, 1 equivalente) de Cbz-Glu-OBzl y 85 mg (0,226 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) en 1 ml de DMF, se añadieron con 39 µl (0,282 mmol) de trietilamina y se agitó durante 5 minutos. Se añadieron 18 mg de 2-amino-piridina y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de realizarse el tratamiento de acuerdo con un método de rutina y el producto en bruto resultante se disolvió en 3 ml de ácido acético, a lo que se añadió una cantidad de catalizador de paladio sobre carbono paladio (Pd / C) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. Después de filtrar el catalizador, el disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se sometió a la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 23,1 mg

30

Ejemplo 2

Síntesis de sal del ácido trifluoroacético del ácido (2S)-2-amino-4-[(5-bromo-6-metilpiridina-2-il)carbamoil]butanoico

35 Se disolvieron 100 mg (0,33 mmol) de Boc-Glu-OtBu, 53,8 mg (0,40 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 150,4 mg (0,40 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en 1 ml de DMF, se añadieron con 68,5 µl (0,49 mmol) de trietilamina y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron 61,7 mg (0,33 mmol) de 6-amino-3-bromo-2-metilpiridina y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de diluirse la solución de reacción con agua y acetonitrilo, la etapa de purificación A se usó para obtener 109,3 mg de la sustancia purificada en bruto del compuesto del título en forma protegida. A la sustancia purificada en bruto obtenida, se le añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el disolvente por destilación, el producto resultante se purificó usando la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 43,36 mg

45

Ejemplo 3

Síntesis de ácido (2S)-2-amino-4-[(3-sulfofenil)sulfamoil]butanoico

50 De acuerdo con el método descrito en J. Med. Chem.1999, 42, 5197-5211, se obtuvieron 0,24 g (0,425 mmol) de butanoato de 2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-4-[(3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-4-metoxi-4-oxobutil]disulfanil]metilo como un intermedio. A 0,24 g del intermedio resultante, se le añadieron 2 ml de ácido acético y 0,5 ml de agua y se añadieron 87 µl (1,7 mmol) de bromo mientras se enfriaba con hielo. Después de la agitación durante 20 minutos, el disolvente se retiró por destilación y el tratamiento posterior se realizó con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M de acuerdo con un método de rutina para destilar el disolvente. Al residuo resultante, se le añadieron 191 mg (1,1 mmol) de ácido 3-aminobencenosulfónico y el producto resultante se suspendió en 5 ml de cloruro de metileno. A esto, se le añadieron 0,52 ml (3 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó durante una noche. Después de retirar por destilación el disolvente, se usó la etapa de purificación A para obtener 33,2 mg del producto en bruto.

60 El producto en bruto resultante se disolvió en 1 ml de tetrahidrofurano, 0,5 ml de metanol y 0,5 ml de agua, al cual se le añadieron 9 mg de hidróxido de litio. Después de una hora de agitación, el disolvente se retiró por destilación. Al residuo resultante, se le añadieron 3 ml de una solución al 48 % de bromuro de hidrógeno-ácido acético y se agitó durante una hora. Después de retirar el disolvente por destilación, la etapa de purificación A se usó para obtener el compuesto del título.

65 Rendimiento: 9,2 mg

Ejemplo 4Síntesis de ácido (2R)-2-amino-3-[(3-sulfofenil)carbamoil]sulfanil]propanoico

- 5 A 171 mg (1 mmol) de clorhidrato del éster metílico de L-cisteína, se le añadieron 2 ml de tetrahidrofurano y 0,3 ml de trietilamina, se añadieron 218 mg (1 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo disuelto en 2 ml de tetrahidrofurano y el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Para después del tratamiento, se usaron acetato de etilo y una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico de acuerdo con un método de rutina para obtener un producto en bruto de Boc-Cys-OMe. Al producto en bruto obtenido, se le añadieron 191 mg de ácido 3-aminobenceno sulfónico
- 10 y 100 mg (0,33 mmol) de trifosgeno y el producto resultante se suspendió en 3 ml de cloruro de metileno. A esto, se le añadió 3 mmol de N,N-diisopropiletilamina y se agitó durante 2 horas. Después de retirar el disolvente por destilación, el producto resultante se diluyó con agua y acetonitrilo, y la etapa de purificación A se empleó para obtener 72 mg de una sustancia purificada en bruto del compuesto del título en forma protegida. Se disolvieron 72 mg de la sustancia purificada en bruto resultante en 1 ml de tetrahidrofurano, 0,5 ml de metanol y 0,5 ml de agua, al cual se le añadieron 17 mg de hidróxido de litio y el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.
- 15 Después de retirar el disolvente por destilación, se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 2 horas. El residuo resultante se purificó mediante la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.
Rendimiento: 44,0 mg

Ejemplo 5Síntesis de ácido (2R)-2-amino-3-[(5-cloro-2-hidroxi-3-sulfofenil)carbamoil]sulfanil]propanoico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 4 se reemplazó con ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico.
- 25 Rendimiento: 15,0 mg

Ejemplo 6Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-[(5-cloro-2-hidroxi-3-sulfofenil)carbamoil]amino}propanoico

- Se suspendieron 297 mg (1 mmol) de clorhidrato de *terc*-butiléster de 3-amino-N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-alanina, 223 mg (1 mmol) de ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico y 100 mg (0,33 mmol) de trifosgeno en cloruro de metileno (3 ml), se añadieron con 0,8 ml de piridina y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo resultante se purificó empleando la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título en forma protegida. A la forma protegida resultante, se le añadieron 3 ml de ácido trifluoroacético y se agitó la sustancia resultante durante 5 horas. Posteriormente, el disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó usando la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.
- 35 Rendimiento: 20,1 mg

40

Ejemplo 7Síntesis de ácido 3-([(2S)-2-amino-propoxi]carbonil]amino)-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- 45 Se suspendieron 75 mg (1 mmol) de (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-propanol (Boc-Ala-ol), 223 mg (1 mmol) de ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico y 100 mg (0,33 mmol) de trifosgeno en 3 ml de cloruro de metileno, y se añadieron con 0,7 ml de piridina. Después de la agitación a temperatura ambiente durante una noche, el disolvente se retiró por destilación, se purificó usando la etapa de purificación A para obtener una sustancia purificada en bruto del compuesto del título en forma protegida. A la sustancia purificada en bruto resultante, se le añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, el disolvente se retiró por destilación, y el residuo resultante se añadió con agua y acetonitrilo para la deposición y el sólido depositado se filtró para obtener el compuesto del título.
- 50 Rendimiento: 140,1 mg

Ejemplo 8ácido 3-([(2S)-2-amino-3-metilbutoxi]carbonil]amino)-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el Boc-Ala-ol usado en el Ejemplo 7 se reemplazó con (S)-(-)-2-(butoxicarbonilamino-3-metil 1-butanol (Boc-Val-ol).
- 60 Rendimiento: 108,5 mg

Ejemplo 9Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-3-fenilpropoxi)carbonil)amino)-5-cloro-2-hidroxi-benceno-1-sulfónico

5 Se suspendieron 285 mg (1 mmol) de (S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-fenil-1-propanol, 223 mg (1 mmol) de ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxi-bencenosulfónico y 100 mg (0,33 mmol) de trifosgeno en 3 ml de cloruro de metileno, al cual se añadieron gota a gota 0,7 ml de piridina. Después de la agitación a temperatura ambiente durante una noche, el disolvente se retiró por destilación, y el producto resultante se purificó usando la etapa de purificación A para obtener una sustancia en bruto purificada del compuesto del título en forma protegida. A la sustancia purificada en bruto
 10 obtenida, se le añadieron 2 ml de una solución al 48 % de bromuro de hidrógeno-ácido acético y el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación y se añadieron agua y acetonitrilo al residuo obtenido por deposición. La sustancia sólida depositada se filtró para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 151,6 mg

15

Ejemplo 10Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-feniletoxi)carbonil)amino)-5-cloro-2-hidroxi-benceno-1-sulfónico

20 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el Boc-Ala-ol usado en el Ejemplo 7 se reemplazó con (S)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-fenilglicinol.

Rendimiento: 55,2 mg

Ejemplo 11

25

Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-4-carbamoilbutoxi)carbonil) amino)-5-cloro-2-hidroxi-benceno-1-sulfónico

El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el Boc-Ala-ol usado en el Ejemplo 7 se reemplazó con 5-amino-1-hidroxi-5-oxopentano-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (Boc-Gln-ol).

30 Rendimiento: 25,2 mg

Ejemplo 12

35

Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-4-cianobutoxi)carbonil)amino)-5-cloro-2-hidroxi-benceno-1-sulfónico

El compuesto se obtuvo como un subproducto durante la síntesis en el Ejemplo 11.

Rendimiento: 6,2 mg

Ejemplo 13

40

Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(((3-cloro-4-metil-5-sulfofenil)carbamoil) amino)propanoico

Se añadieron 100 mg (0,336 mmol) de clorhidrato de *tert*-butiléster de 3-amino-N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-alanina, 74 mg (0,336 mmol) de ácido 5-amino-3-cloro-2-metilbencenosulfónico y 55 mg (0,336 mmol) de N,N-carbonil diimidazol con 1 ml de cloruro de metileno y 0,25 ml de piridina, y el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo resultante se purificó usando la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título en forma protegida. La forma protegida obtenida se añadió con 3 ml de ácido trifluoroacético, se agitó durante 2 horas y después el disolvente se retiró por destilación. El residuo resultante se purificó usando la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.

50 Rendimiento: 43,98 mg

Ejemplo 14

55

Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(((3-cloro-2-metil-5-sulfofenil)carbamoil) amino)propanoico

El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que se usó ácido 3-amino-5-cloro-4-metilbencenosulfónico en lugar de ácido 5-amino-3-cloro-2-metilbencenosulfónico en el Ejemplo 13.

Rendimiento: 4,0 mg

60

Ejemplo 15Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

5 (Etapa 1)

Síntesis del éster bencílico del ácido (4S)-4-(((*tert*-butoxi)carbonil]amino)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoico

10 Se añadieron 674 mg (2 mmol) de ácido (S)-5-(benciloxi)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-oxopentanoico (Boc-Glu (OBzl)-OH) y 148 mg (2 mmol) de acetohidrazida con 5 ml de tetrahidrofurano, se añadieron con 356 mg de N,N-carbonil diimidazol y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró por destilación, y el producto resultante se purificó usando la etapa de purificación purificada A para obtener una sustancia purificada en bruto de éster bencílico del ácido (4S)-4-(N'-acetilhidrazinacarbonil)-4-(((*tert*-butoxi)carbonil]amino)butanoico. La sustancia purificada en bruto obtenida se disolvió en 2 ml de cloruro de metileno, que se añadió con 72 mg de reactivo de Burgess y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron otros 72 mg de reactivo de Burgess y se agitó durante dos días. Después de retirar el disolvente por destilación, la purificación se llevó a cabo usando la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.

20 (Etapa 2)

El compuesto obtenido en la Etapa 1 se disolvió en acetato de etilo, se añadió con una cantidad catalítica de Pd/C y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El catalizador se filtró y el disolvente se retiró por destilación, obteniendo de esa manera un producto en bruto. Al producto en bruto resultante, se le añadieron 6 mg de ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico, 4,3 mg de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 12 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 0,5 ml de DMF y 11 µl de trietilamina y el producto resultante se agitó durante una noche. Después de la dilución con agua y acetonitrilo, se obtuvo una sustancia purificada en bruto que se había purificado mediante la etapa de purificación A. La sustancia purificada en bruto obtenida se añadió con 1 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante una hora. Posteriormente, el disolvente se retiró por destilación, y el residuo obtenido se purificó mediante la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.

30 Rendimiento: 5,2 mg

Ejemplo 16Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

35 (Etapa 1)

Síntesis de éster bencílico del ácido (4S)-4-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(((*tert*-butoxi)carbonil]amino)butanoico

40 Se disolvieron 337 mg (1 mmol) de Boc-Glu (OBzl)-OH y 150 mg (1 mmol) de 2-fenilacetohidrazida en cloruro de metileno, a los que se les añadieron secuencialmente 235 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida, 183 mg de mono hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y 278 µl de trietilamina. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, se usaron acetato de etilo, una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y solución salina saturada para después del tratamiento, y después el disolvente se retiró por destilación para obtener 0,392 g de una sustancia purificada en bruto. La sustancia purificada en bruto obtenida se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno, se añadió con 260 mg de reactivo de Burgess y se agitó durante tres días. Se usaron acetato de etilo, solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y solución salina saturada para después del tratamiento, y después el disolvente se retiró por destilación y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título.

50 Rendimiento: 96 mg

(Etapa 2)

Una operación similar a la Etapa 2 en el Ejemplo 15 se realizó en el compuesto obtenido en la Etapa 1 para obtener el compuesto del título.

55 Rendimiento: 27,6 mg

Ejemplo 1760 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-5-oxo-5-(2-fenilacetohidrazida)pentanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

El compuesto se obtuvo como un subproducto durante la operación en el Ejemplo 16.

Rendimiento: 44,4 mg

65

Ejemplo 18Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanamida]benceno-1-sulfónico

- 5 En el Ejemplo 16, el compuesto del título se obtuvo realizando una operación similar, excepto que el ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico usado en la Etapa 2 se reemplazó con ácido 3-aminobencenosulfónico.
Rendimiento: 15,6 mg

Ejemplo 19

- 10 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-[5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- 15 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que la 2-fenilacetohidrazida usada en la Etapa 1 en el Ejemplo 16 se reemplazó con 4-bromobenzhidrazida.
Rendimiento: 48,9 mg

Ejemplo 20

- 20 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-[5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]butanamida]benceno-1-sulfónico

- 25 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que la 2-fenilacetohidrazida usada en la Etapa 1 en el Ejemplo 16 se reemplazó con 4-bromobenzhidrazida, y el ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico usado en la Etapa 2 se reemplazó con ácido 3-aminobencenosulfónico.
Rendimiento: 73,2 mg

Ejemplo 21

- 30 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- 35 El compuesto del título se obtuvo realizando las Etapas 1 y 2 excepto que se usó benzhidrazida en lugar de la 2-fenilacetohidrazida usada en la Etapa 1 en el Ejemplo 16.
Rendimiento: 25,6 mg

Ejemplo 22Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(bencilcarbamoil)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- 40 Se disolvieron 2,0 mmol de Boc-Glu (OBzl)-OH, 2,2 mmol de clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida, 2,2 mmol de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol en cloruro de metileno, a los que se les añadieron 2,5 mmol de trietilamina. A esto, se le añadieron 2,0 mmol de bencilamina y se agitó durante una noche. Se usaron acetato de etilo, una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y solución salina saturada para después del tratamiento, y después el disolvente se retiró por destilación. El residuo resultante se disolvió en 5 ml de THF, 2,5 ml de metanol y 2,5 ml de agua, se añadieron con 90 mg de hidróxido de litio y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se usaron acetato de etilo, ácido clorhídrico 1 M y solución salina saturada para después del tratamiento, y después el disolvente se retiró por destilación para obtener 440 mg de residuo. El residuo obtenido se añadió con 261 mg de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 730 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 330 mg de ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico y el producto resultante se disolvió en 5 ml de DMF. A esto, se le añadieron 412 µl de trietilamina y se agitó a temperatura ambiente durante una noche.
- 50 Después de retirar el disolvente por destilación, el producto resultante se purificó empleando la etapa de purificación A para obtener un producto en bruto del compuesto del título en forma protegida. El producto en bruto obtenido se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno y 3 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 2 horas. Después de retirar el disolvente por destilación, el producto resultante se purificó empleando la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.
- 55 Rendimiento: 76,3 mg

Ejemplo 23

- 60 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-[(2-feniletil)carbamoil]butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- 65 Se disolvieron 2,0 mmol de Boc-Glu (OMe)-OH, 2,2 mmol de clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida y 2,2 mmol de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol en cloruro de metileno, a los que se les añadieron 2,5 mmol de trietilamina. A esto, se le añadieron 2,0 mmol de 2-feniletilamina y se agitó durante una noche. Se usaron acetato de etilo, una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y solución salina saturada para después del tratamiento, y después el disolvente se retiró por destilación. El residuo obtenido se disolvió en 5 ml de THF, 2,5 ml de metanol y 2,5 ml de agua, al cual se le añadieron 90 mg de hidróxido de litio y se agitó a temperatura ambiente

5 durante 2 horas. Se usaron acetato de etilo, ácido clorhídrico 1 M y solución salina saturada para después del tratamiento, y después el disolvente se retiró por destilación para obtener 440 mg de residuo. El residuo obtenido se añadió con 261 mg de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 730 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 330 mg de ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico, que se disolvió en 5 ml de DMF. A esto, se le añadieron 412 µl de trietilamina y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el disolvente por destilación, el producto resultante se purificó empleando la etapa de purificación A para obtener un producto en bruto del compuesto del título en forma protegida. El producto en bruto obtenido se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno y 3 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 2 horas. Después de retirar el disolvente por destilación, se añadieron agua y acetonitrilo para la deposición y la sustancia sólida depositada se filtró para obtener el compuesto del título.

10 Rendimiento: 151,9 mg

Ejemplo 24

15 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-[(3-fenilpropil)carbamoil]butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que 2-feniletilamina en el Ejemplo 23 se reemplazó con 3-fenilpropilamina.

20 Rendimiento: 126,7 mg

Ejemplo 25

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-[(5-fenilbutil)carbamoil]butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

25 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que 2-feniletilamina en el Ejemplo 23 se reemplazó con 4-fenilbutilamina.

Rendimiento: 135,9 mg

Ejemplo 26

30 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-{5-[4-(dimetilamino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}]butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

35 El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las Etapas 1 y 2 excepto que se usó 4-(dimetilamino)benzhidrazida en lugar de la 2-fenilacetohidrazida usada en la Etapa 1 en el Ejemplo 16.

Rendimiento: 48,6 mg

Ejemplo 27

40 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-[5-(tiofeno-2-il)-1,3,4-oxadiazolo-2-il]]butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

45 El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo Etapas 1 y 2 excepto que se usó la hidrazida del ácido 2-tiofenocarboxílico en lugar de la 2-fenilacetohidrazida usada en la Etapa 1 en el Ejemplo 16.

Rendimiento: 40,1 mg

Ejemplo 28

50 Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-[(2-hidroxi-3-sulfofenil)carbamoil]amino}propanoico

55 El compuesto obtenido en el Ejemplo 6 se disolvió en agua y metanol, al cual se le añadió una cantidad catalítica de Pd/C, y el producto resultante se agitó durante tres días en una atmósfera de hidrógeno. Después de filtrar el catalizador, el disolvente se retiró por destilación, y el producto resultante se purificó usando la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 1,2 mg

Ejemplo 29

60 Síntesis de ácido 3-[(2-aminoetil)carbamoil] amino} -5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

65 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que se usó N-(2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo en lugar de clorhidrato del *terc*-butiléster de 3-amino-N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-alanina usado en el Ejemplo 6.

Rendimiento: 1,0 mg

Ejemplo 30

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-{[2-(1H-indolo-3-il)etil]carbamoil}butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- 5 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que se usó triptamina en lugar de la 2-feniletilamina usada en el Ejemplo 23.
Rendimiento: 61,9 mg

Ejemplo 31

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-{[2-(3-metoxifenil)etil]carbamoil}butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- 15 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que se usó 3-metoxifenetilamina en lugar de la 2-feniletilamina en el Ejemplo 23.
Rendimiento: 80,8 mg

Ejemplo 32

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-{[2-(3-clorofenil)etil]carbamoil}butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- 20 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que se usó 3-clorofenetilamina en lugar de la 2-feniletilamina usada en el Ejemplo 23.
25 Rendimiento: 122 mg

Ejemplo 33

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]carbamoil}butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- 30 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que se usó 1-(3-aminopropil)imidazol en lugar de la 2-feniletilamina en el Ejemplo 23.
35 Rendimiento: 20 mg

Ejemplo 34

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(metanosulfonilcarbamoil)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- 40 Se añadieron 337 mg (1 mmol) de Boc-Glu (OBzl)-OH, 95 mg (1 mmol) de metanosulfonamida, 250 mg (1,2 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina y se disolvieron en 5 ml de cloruro de metileno. Después de la agitación a temperatura ambiente durante una noche, la materia insoluble se filtró y la solución se retiró por destilación. Posteriormente, se usaron acetato de etilo, ácido clorhídrico 1 M y solución salina saturada para después del tratamiento. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, al cual se le añadió una cantidad catalítica de Pd/C, y el producto resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. Después de filtrarse el catalizador, el disolvente se retiró por destilación para obtener un residuo. Al residuo obtenido, se le añadieron 220 mg de ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico, después 150 mg de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 400 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, y se añadió 1 ml de DMF. Después de la adición de 200 µl de trietilamina, la agitación tuvo lugar durante una noche. Después de confirmarse el progreso de la reacción, la solución de reacción se diluyó con agua y acetonitrilo y se purificó mediante la etapa de purificación A. La sustancia purificada en bruto resultante, se disolvió en 2 ml de cloruro de metileno y 2 ml de ácido trifluoroacético. Después de dos horas de agitación, el disolvente se retiró por destilación y el producto resultante se purificó mediante la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.
45 Rendimiento: 15,3 mg

Ejemplo 35

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(metanosulfonilcarbamoil)butanamida]benceno-1-sulfónico

- 60 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que se usó ácido 3-aminobencenosulfónico en lugar del ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico usado en el Ejemplo 34.
Rendimiento: 7,6 mg

Ejemplo 36Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(metanosulfonilcarbamoil)butanamida]-3-cloro-2-metilbenceno-1-sulfónico

- 5 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que se usó ácido 5-amino-3-cloro-2-metilbencenosulfónico en lugar del ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico usado en el Ejemplo 34.
Rendimiento: 108,4 mg

Ejemplo 37

10

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(metanosulfonilcarbamoil)butanamida]-5-cloro-4-metilbenceno-1-sulfónico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que se usó ácido 3-amino-5-cloro-4-metilbencenosulfónico en lugar del ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico usado en el Ejemplo 34.
15 Rendimiento: 86,8 mg

Ejemplo 38

20

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(hidroxicarbamoil)butanamida]benceno-1-sulfónico

- Se disolvieron 337 mg (1 mmol) de Boc-Glu-OBzl, 173 mg (1 mmol) de ácido 3-aminobencenosulfónico y 420 mg (1,1 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en 2 ml de DMF, se añadieron con 200 µl of trietilamina y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la dilución con agua y acetonitrilo, se usó la etapa de purificación A para obtener una sustancia purificada en bruto. Se disolvieron 50 mg de la sustancia purificada en bruto obtenida en 1 ml de etanol, al cual se añadieron 200 µl de una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina. Después de la agitación a temperatura ambiente durante una noche, el disolvente se retiró por destilación y el producto resultante se purificó usando la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.
25 Rendimiento: 7,49 mg

30

Ejemplo 39Síntesis de ácido 5-[(4S)-4-amino-4-(hidroxicarbamoil)butanamida]-3-cloro-2-metilbenceno-1-sulfónico

- 35 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que se usó ácido 5-amino-3-cloro-2-metilbencenosulfónico en lugar del ácido 3-aminobencenosulfónico en el Ejemplo 38.
Rendimiento: 5,4 mg

Ejemplo 40

40

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(hidroxicarbamoil)butanamida]-5-cloro-4-metilbenceno-1-sulfónico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que se usó ácido 3-amino-5-cloro-4-metilbencenosulfónico en lugar del ácido 3-aminobencenosulfónico en el Ejemplo 38.
45 Rendimiento: 7,88 mg

Ejemplo 41

50

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(hidroxicarbamoil)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que se usó ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico en lugar del ácido 3-aminobencenosulfónico en el Ejemplo 38.
Rendimiento: 5,7 mg

55

Ejemplo 42Síntesis de sal del ácido trifluoroacético del ácido (2S)-2-amino-4-[(6-sulfopiridina-2-il)carbamoil]butanoico

- 60 Se suspendieron 50 mg (0,16 mmol) de Boc-Glu-OtBu, 35 mg (0,16 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 28 mg (0,16 mmol) de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol en 1,0 ml de cloruro de metileno, al cual se le añadieron 28 mg (0,16 mmol) de ácido 6-amino-2-piridinasulfónico. Después de la agitación a temperatura ambiente durante una noche, el producto resultante se sometió a extracción con acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y después se añadió con sulfato sódico para el secado. La capa orgánica se sometió a condensación al vacío, se añadieron 4,0 ml de TFA al residuo resultante y el producto resultante se agitó durante una noche. Se obtuvieron 6,5 mg del compuesto del título usando la etapa de purificación A.
65 Rendimiento: 6,5 mg

Ejemplo 43Síntesis de ácido (2S,3S)-2-amino-3-((3-sulfofenil)carbamoil)oxi}butanoico

5 (Etapa 1)

Síntesis de Boc-Allo-Thr-OMe

10 Se disolvieron 340 mg (2,0 mmol) de clorhidrato de Allo-Thr-OMe en 8,0 ml de cloruro de metileno, y se añadieron con 558 µl (4,0 mmol) de trietilamina y 436 mg (2,0 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, el producto resultante se sometió a condensación al vacío y extracción con acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y después se añadió con sulfato sódico para el secado. La capa orgánica se sometió a condensación al vacío para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

Rendimiento: 460 mg
EM (IEN, m/z): 234 [M+H]⁺

20 (Etapa 2)

Síntesis de ácido (2S,3S)-2-amino-3-((3-sulfofenil)carbamoil)oxi}butanoico

25 Se disolvieron 117 mg del compuesto obtenido en la Etapa 1, 148 mg (0,5 mmol) de trifosgeno y 87 mg (0,5 mmol) de ácido 3-aminobencenosulfónico en 2,0 ml de cloruro de metileno, se añadieron con 70 µl (0,5 mmol) de trietilamina y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la adición de 1,0 ml de una solución de amoniaco-metanol, el disolvente se retiró por destilación. Se empleó la etapa de purificación A para obtener un producto en bruto del éster metílico del ácido (2S,3S)-2-(*N-tert*-butoxicarbonilamino)-3-((3-sulfofenil)carbamoil)oxi}butánico. A esto, se le añadieron 20 mg (1,2 mmol) de hidróxido de litio y 2,0 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, se añadieron 4,0 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante otras 5 horas. Después de retirar el disolvente por destilación, se empleó la etapa de purificación A para obtener 5,2 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 5,2 mg

Ejemplo 44Síntesis de ácido (2S,3S)-2-amino-3-((5-cloro-2-hidroxi-3-sulfofenil)carbamoil)oxi}butanoico

40 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 43 se reemplazó con ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico.
Rendimiento: 32,1 mg

Ejemplo 45Síntesis de ácido (2S,3R)-2-amino-3-((5-cloro-2-hidroxi-3-sulfofenil)carbamoil)oxi}butanoico

45 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que Boc-Allo-Thr-OMe y ácido 3-aminobencenosulfónico se reemplazaron con Boc-Thr-OMe y ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico, respectivamente, después de la Etapa 2 en el Ejemplo 43.

50 Rendimiento: 33,4 mg

Ejemplo 46Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-((3-sulfofenil)carbamoil)amino}propanoico

55 Se añadieron 35 mg (0,2 mmol) de ácido 3-aminobencenosulfónico y 57 mg (0,68 mmol) de hidrogenocarbonato sódico a un disolvente mezcla de 2,0 ml de agua y 0,5 ml de THF, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 20 µl (0,26 mmol) de tiofosgeno y se agitó a temperatura ambiente durante otros 40 minutos. Posteriormente, se añadieron 60 mg (0,2 mmol) de clorhidrato de (2S)-3-amino-2-((*tert*-butoxi)carbonil)amino}propanoato de *tert*-butilo y se agitó durante una noche. Después de la extracción con acetato de etilo, el disolvente se retiró por destilación, y se añadieron 4,0 ml de ácido trifluoroacético al residuo y el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener 3,5 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 3,5 mg

65

Ejemplo 47Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-[(3-cloro-2-metil-5-sulfofenil)carbamoil]amino}propanoico

- 5 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobenzenosulfónico usado en el Ejemplo 46 se reemplazó con ácido 3-amino-5-cloro-4-metilbenzenosulfónico.
Rendimiento: 6,9 mg

Ejemplo 48

- 10 Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-[(3-cloro-4-metil-5-sulfofenil)carbamoil]amino}propanoico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobenzenosulfónico usado en el Ejemplo 46 se reemplazó con ácido 5-amino-3-cloro-2-metilbenzenosulfónico.
15 Rendimiento: 5,8 mg

Ejemplo 49

- 20 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(carbamoil)butanamida]benceno-1-sulfónico

(Etapa 1)

Síntesis de ácido (4S)-4-(N-*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(carbamoil)butanoico

- 25 Se suspendieron 1010 mg (3,0 mmol) de Boc-Glu (OBzl)-OH, 316 μ l (3,3 mmol) de cloroforniato de etilo y 460 μ l (3,3 mmol) de trietilamina en 12,0 ml de tetrahidrofurano, al cual se le añadieron 2,0 ml de una solución concentrada acuosa de amoniaco. Después de la agitación a temperatura ambiente durante una noche, el producto resultante se sometió a extracción con acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se añadió sulfato sódico para el secado. La capa orgánica se sometió a condensación al vacío, y el residuo resultante se añadió con 100 mg de Pd al 10 %/C y 12,0 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno en una presión normal. Después de la reacción, el catalizador se retiró por filtrado y el disolvente se retiró por destilación para obtener una sustancia purificada en bruto del compuesto del título.
30 EM (IEN, m/z): 275 [M+H]⁺

- 35 (Etapa 2)

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(carbamoil)butanamida]benceno-1-sulfónico

- 40 Se suspendieron 100 mg (0,37 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 1, 190 mg (0,5 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio, 70 mg (0,5 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 65 mg (0,37 mmol) de ácido 3-aminobenzenosulfónico en 2,0 ml de cloruro de metileno, se añadieron con 0,5 ml de piridina y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener un producto en bruto de ácido 3-[(4S)-4-(N-*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(carbamoil)butanamida]benceno-1-sulfónico. A esto, se le añadieron 4,0 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener 1,6 mg del compuesto del título.
45 Rendimiento: 1,6 mg

Ejemplo 50

- 50 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(carbamoil)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobenzenosulfónico usado en el Ejemplo 49 se reemplazó con ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibenzenosulfónico.
55 Rendimiento: 4,1 mg

Ejemplo 51

- 60 Síntesis de ácido 5-[(4S)-4-amino-4-(carbamoil)butanamida]-3-cloro-2-metilbenceno-1-sulfónico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobenzenosulfónico usado en el Ejemplo 49 se reemplazó con ácido 3-amino-5-cloro-6-metilbenzenosulfónico.
Rendimiento: 5,3 mg

65

Ejemplo 52Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

5 (Etapa 1)

Síntesis de éster bencílico del ácido (4S)-4-(N-*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(N'-propionil carbohidrazida)butanoico

10 Se suspendieron 674 mg (2,0 mmol) de Boc-Glu (OBzl)-OH, 420 mg (2,2 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 336 mg (2,2 mmol) de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol y 230 mg (2,6 mmol) de hidrazida del ácido propiónico en 5,0 ml de cloruro de metileno, al cual se le añadieron 557 µl (4,0 mmol) de trietilamina. Después de la agitación a temperatura ambiente durante una noche, se realizó condensación al vacío y se usó la etapa de purificación A para obtener una sustancia purificada en bruto del compuesto del título.

15 Rendimiento: 500 mg
EM (IEN, m/z): 380 [M+H]⁺

(Etapa 2)

20 Síntesis de ácido (4S)-4-(N-*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanoico

25 Se disolvieron 500 mg del compuesto obtenido en la Etapa 1 y 182 mg (0,76 mmol) de reactivo de Burgess en 4,0 ml de cloruro de metileno y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó cromatografía en columna sobre gel de sílice para la purificación parcial. Al residuo, se le añadieron 50 mg de Pd al 10 %/C y 4,0 ml de acetato de etilo y el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno en una presión normal. El catalizador se retiró por filtrado después de la reacción, y el disolvente se retiró por destilación para obtener una sustancia purificada en bruto del compuesto del título.

30 Rendimiento: 270 mg
EM (IEN, m/z): 300 [M+H]⁺

(Etapa 3)

35 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

40 Se suspendieron 270 mg del compuesto obtenido en la Etapa 2, 266 mg (0,7 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 100 mg (0,7 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 160 mg (0,7 mmol) de ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico en 4,0 ml de cloruro de metileno, al cual se le añadieron 0,3 ml de trietilamina y el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener un producto en bruto de ácido 3-[(4S)-4-(N-*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico. A esto, se le añadieron 4,0 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener 9,0 mg del compuesto del título.

45 Rendimiento: 9,0 mg

Ejemplo 53Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(N'-propanoilhidrazinacarbonil)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

50 El compuesto se obtuvo como un subproducto en la Etapa 3 en el Ejemplo 52.
Rendimiento: 12,8 mg

Ejemplo 5455 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

60 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que la hidrazida del ácido propiónico usada en la Etapa 1 en el Ejemplo 52 se reemplazó con la hidrazida del ácido butírico.
Rendimiento: 12,0 mg

Ejemplo 55

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-[5-(propano-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

5 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que la hidrazida del ácido propiónico usada en la Etapa 1 en el Ejemplo 52 se reemplazó con la hidrazida del ácido isobutírico.
Rendimiento: 11,8 mg

Ejemplo 56

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(etilcarbamoil)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

(Etapa 1)

15 Síntesis de ácido (4S)-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)-4-(etilcarbamoil)butanoico

20 Se suspendieron 337 mg (1,0 mmol) de Boc-Glu (OBzl)-OH, 191 mg (1,0 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 152 mg (1,0 mmol) de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol y 0,5 ml de trietilamina en 4,0 ml de DMF, al cual se le añadieron 150 µl de una solución acuosa al 33 % de etilamina. Después de la agitación a temperatura ambiente durante una noche, se realizó la extracción con acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se añadió con sulfato sódico para el secado. La capa orgánica se sometió a condensación al vacío. El residuo resultante se disolvió en 4,0 ml de una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se agitó durante una noche. Se usó la etapa de purificación A para obtener un producto en bruto del compuesto del título.
25 EM (IEN, m/z): 275 [M+H]⁺

(Etapa 2)

30 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(etilcarbamoil)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

35 Se suspendieron 220 mg (0,8 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 1, 300 mg (0,8 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 110 mg (0,8 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 180 mg (0,8 mmol) de ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico en 4,0 ml de cloruro de metileno, al cual se le añadieron 0,5 ml de trietilamina y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener 160 mg de un producto en bruto de ácido 3-[(4S)-4-(N-terc-butoxicarbonilamino)-4-(etilcarbamoil)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico. Se disolvieron 144 mg de este producto en bruto en 4,0 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener 5,8 mg del compuesto del título.
40 Rendimiento: 5,8 mg

Ejemplo 57

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(butilcarbamoil)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

45 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que una solución acuosa de etilamina usada en la Etapa 1 en el Ejemplo 56 se reemplazó con n-butilamina.
Rendimiento: 11,5 mg

Ejemplo 58

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-5-(morfolina-4-il)-5-oxopentanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

55 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que una solución acuosa de etilamina usada en la Etapa 1 en el Ejemplo 56 se reemplazó con morfolina.
Rendimiento: 7,6 mg

Ejemplo 59

60 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(ciclohexilcarbamoil)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

65 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que una solución acuosa de etilamina usada en la Etapa 1 en el Ejemplo 56 se reemplazó con ciclohexilamina.
Rendimiento: 3,9 mg

Ejemplo 60Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(cicloheptilcarbamoil)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- 5 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que una solución acuosa de etilamina usada en la Etapa 1 en el Ejemplo 56 se reemplazó con cicloheptilamina.
Rendimiento: 1,6 mg

Ejemplo 61

10

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-[(bencenosulfonil)carbamoil]butanamida]benceno-1-sulfónico

(Etapa 1)

15 Síntesis de ácido (4S)-4-(N-*terc*-butoxicarbonilamino)-4-[(bencenosulfonil)carbamoil]butanoico

- Se suspendieron 1,7 g (5,0 mmol) de Boc-Glu (OBzl)-OH, 1,03 g (5,0 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida y 611 mg (5,0 mmol) de 4-(dimetilamino)piridina en 20 ml de cloruro de metileno, al cual se le añadieron 866 mg (5,0 mmol) de bencenosulfonamida. Después de la agitación a temperatura ambiente durante una noche, se realizó la extracción con acetato de etilo/ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y después se añadió con sulfato sódico para el secado. La capa orgánica se sometió a condensación al vacío. Al residuo resultante, se le añadieron 100 mg de Pd al 10 %/C y 20 ml de metanol y se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno en una presión normal. Después de filtrar el catalizador, el disolvente se retiró por destilación y se usó la etapa de purificación A para obtener un producto en bruto del compuesto del título.
20
25 EM (IEN, m/z): 387 [M+H]⁺

(Etapa 2)

30 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-[(bencenosulfonil)carbamoil]butanamida]benceno-1-sulfónico

- Se suspendieron 100 mg del compuesto obtenido en la Etapa 1, 114 mg (0,3 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 40 mg (0,8 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 55 mg (0,3 mmol) de ácido 3-aminobencenosulfónico en 1,0 ml de cloruro de metileno, al cual se le añadieron 0,1 ml de trietilamina y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener un producto en bruto de ácido 3-[(4S)-4-(N-*terc*-butoxicarbonilamino)-4-[(bencenosulfonil)carbamoil]butanamida]benceno-1-sulfónico. Este producto en bruto se disolvió en 4,0 ml de TFA y el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener 14,1 mg del compuesto del título.
35
40 Rendimiento: 14,1 mg

40

Ejemplo 62Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-[(bencenosulfonil)carbamoil]butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

- 45 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en la Etapa 2 en el Ejemplo 61 se reemplazó con ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico.
Rendimiento: 3,2 mg

Ejemplo 63

50

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-[(bencenosulfonil)carbamoil]butanamida]-5-cloro-4-metilbenceno-1-sulfónico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en la Etapa 2 en el Ejemplo 61 se reemplazó con ácido 3-amino-5-cloro-4-hidroxibencenosulfónico.
55 Rendimiento: 31,4 mg

Ejemplo 6460 Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(metilcarbamoil)butanamida]benceno-1-sulfónico

(Etapa 1)

Síntesis de ácido (4S)-4-(N-*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(metilcarbamoil)butanoico

- 65 Se suspendieron 1010 mg (3 mmol) de Boc-Glu (OBzl)-OH, 600 mg (3,2 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 460 mg (3,1 mmol) de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol en 12 ml de DMF,

al cual se le añadieron 300 µl (2,0 mmol) de una solución acuosa al 40 % de metilamina. Después de la agitación a temperatura ambiente durante una noche, se realizó la extracción con acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y el producto resultante se añadió con sulfato sódico para el secado. La capa orgánica se sometió a condensación al vacío, y el residuo resultante se disolvió en 10 ml de metanol, se añadieron con 100 mg

5 de Pd al 10 %/C, y después se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. Después de filtrar el catalizador y retirarse el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener un producto en bruto del compuesto del título.
EM (IEN, m/z): 261 [M+H]⁺

10 (Etapa 2)

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(metilcarbamoil)butanamida]benceno-1-sulfónico

15 Se suspendieron 100 mg del compuesto obtenido en la Etapa 1, 76 mg (0,2 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 28 mg (0,2 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 36 mg (0,2 mmol) de ácido 3-aminobencenosulfónico en 1,0 ml de cloruro de metileno, al cual se le añadieron 0,1 ml de trietilamina y el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener un producto en bruto de ácido 3-[(4S)-4-(N-terc-

20 de TFA, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener 9,9 mg del compuesto del título.
Rendimiento: 9,9 mg

Ejemplo 65

25

Síntesis de ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(metilcarbamoil)butanamida]-5-cloro-4-metilbenceno-1-sulfónico

El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en la Etapa 2 en el Ejemplo 64 se reemplazó con ácido 3-amino-5-cloro-4-metilbencenosulfónico.

30 Rendimiento: 4,1 mg

Ejemplo 66

35

Síntesis de ácido 3-([(2S)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]amino)benceno-1-sulfónico

A 127 mg (0,5 mmol) de clorhidrato del éster metílico del ácido (2S)-3-amino-2-[(terc-

40 butoxi]carbonil]amino}propanoico, 87 mg (0,5 mmol) de ácido 3-aminobencenosulfónico y 97 mg (0,6 mmol) de N,N-carbonil diimidazol, se le añadieron 1 ml de cloruro de metileno y 1 ml de tetrahidrofurano y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el disolvente por destilación, la purificación se llevó a cabo usando la etapa de purificación A para obtener una sustancia purificada en bruto del compuesto del título en forma protegida. A la sustancia purificada en bruto obtenida, se le añadieron 1 ml de cloruro de metileno y 1 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de retirar el disolvente por destilación, la purificación se llevó a cabo mediante la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 33,15 mg

45

Ejemplo 67

Síntesis de ácido 3-([(2S)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]amino)-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

50 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 66 se reemplazó con ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico.

Rendimiento: 19,1 mg

Ejemplo 68

55

Síntesis de ácido 5-([(2S)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]amino)-3-cloro-2-metilbenceno-1-sulfónico

El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 66 se reemplazó con ácido 5-amino-3-cloro-2-metilbencenosulfónico.

60 Rendimiento: 11,84 mg

Ejemplo 69

65

Síntesis de ácido 3-([(2S)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]amino)-5-cloro-4-metilbenceno-1-sulfónico

El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico

usado en el Ejemplo 66 se reemplazó con ácido 3-amino-5-cloro-4-metilbencenosulfónico.
Rendimiento: 14,57 mg

Ejemplo 70

5

Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-(metilcarbamoil)etoxi)carbonil)amino)benzeno-1-sulfónico

(Etapa 1)

10 Síntesis de N-[(1S)-2-hidroxi-1-(metilcarbamoil)etil]carbamato de t-butilo

Se disolvieron 885 mg (3,0 mmol) de Boc-Ser (OBzl)-OH, 600 mg (3,2 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida y 460 mg (3,1 mmol) de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol en 12 ml de DMF, al cual se le añadieron 300 µl de una solución acuosa al 40 % de metilamina. Después de la agitación a temperatura ambiente durante una noche, se realizó la extracción con acetato de etilo/ácido clorhídrico 1 N. Después de lavarse la capa orgánica con una solución salina saturada, se añadió sulfato sódico para el secado. La capa orgánica se sometió a condensación al vacío, y el residuo resultante se disolvió en 12 ml de metanol, al cual se le añadieron 100 mg de Pd al 10 %/C y se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. Se usó la etapa de purificación A para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

20 EM (IEN, m/z): 219 [M+H]⁺

(Etapa 2)

Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-(metilcarbamoil)etoxi)carbonil)amino)benzeno-1-sulfónico

25

Se suspendieron 80 mg (0,37 mmol) del compuesto del obtenido en la Etapa 1, 40 mg (0,1 mmol) de trifosgeno y 60 mg (0,35 mmol) de ácido 3-aminobencenosulfónico en 2,0 ml de cloruro de metileno, al cual se le añadieron 0,5 ml de piridina y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener un intermedio. Este producto en bruto se disolvió en 4,0 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener 6,79 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 6,79 mg

Ejemplo 71

35

Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-(metilcarbamoil)etoxi)carbonil)amino)-5-cloro-2-hidroxibenzeno-1-sulfónico

El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 70 se reemplazó con ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico.

40 Rendimiento: 26,3 mg

Ejemplo 72

Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-(metilcarbamoil)etoxi)carbonil)amino)-5-cloro-4-metilbenzeno-1-sulfónico

45

El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 70 se reemplazó con ácido 3-amino-5-cloro-4-metilbencenosulfónico.

Rendimiento: 0,8 mg

50 **Ejemplo 73**

Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-[(bencenosulfonil)carbamoil]etoxi)carbonil)amino)benzeno-1-sulfónico

(Etapa 1)

55

Síntesis de N-[(1S)-1-[(bencenosulfonil)carbamoil]-2-hidroxietil]carbamato de t-butilo

Se disolvieron 885 mg (3,0 mmol) de Boc-Ser (OBzl)-OH, 620 mg (3,0 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida y 370 mg (3,0 mmol) de 4-(dimetilamino)piridina en 12 ml de cloruro de metileno, al cual se le añadieron 470 mg (3,0 mmol) de bencenosulfonamida. Después de la agitación a temperatura ambiente durante una noche, se realizó la extracción con acetato de etilo/ácido clorhídrico 1 N. Después de lavarse la capa orgánica con una solución salina saturada, se añadió sulfato sódico para el secado. La capa orgánica se sometió a condensación al vacío. El residuo resultante se disolvió en 12 ml de metanol, se añadieron con 100 mg de Pd al 10 %/C y se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. Se usó la etapa de purificación A para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

65 IEN (m/z): 345 [M+H]⁺

(Etapa 2)

Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-[(bencenosulfonil)carbamoil] etoxi)carbonil) amino)bencono-1-sulfónico

- 5 Se suspendieron 80 mg (0,23 mmol) del compuesto del obtenido en la Etapa 1, 40 mg (0,1 mmol) de trifosgeno y 40 mg (0,23 mmol) de ácido 3-aminobencenosulfónico en 2,0 ml de cloruro de metileno, al cual se le añadieron 0,5 ml de piridina y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener un intermedio. Este producto en bruto se disolvió en 4,0 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de retirar el disolvente por destilación,
- 10 se usó la etapa de purificación A para obtener 21,2 mg del compuesto del título.
Rendimiento: 21,2 mg

Ejemplo 74

- 15 Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-[(bencenosulfonil)carbamoil]etoxi)carbonil) amino)-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico

El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 73 se reemplazó con ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico.

20 Rendimiento: 8,36 mg

Ejemplo 75

- 25 Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-[(bencenosulfonil)carbamoil]etoxi)carbonil)amino)-5-cloro-4-metilbencono-1-sulfónico

El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 73 se reemplazó con ácido 3-amino-5-cloro-4-metilbencenosulfónico.

30 Rendimiento: 8,8 mg

Ejemplo 76

Síntesis de ácido (2S)-4-[(5-cloro-2-hidroxi-3-sulfofenil)carbamoil]-2-(dimetilamino)butanoico

35 (Etapa 1)

Síntesis de ácido (2S)-2-amino-4-[(5-cloro-2-hidroxi-3-sulfofenil)carbamoil]butanoico

40 Se suspendieron 101 mg (0,33 mmol) de Boc-Glu-OtBu, 130 mg (0,33 mmol) de HATU, 45 mg (0,33 mmol) de HOAt y 77 mg (0,33 mmol) de ácido 3-amino-5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico en 2,0 ml de DMF, al cual se le añadieron 0,5 ml de piridina y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el disolvente por destilación, se usó la etapa de purificación A para obtener un intermedio. Este producto en bruto se disolvió en 2,0 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de retirar el disolvente por destilación, la etapa de purificación A se usó para obtener el compuesto del título.

45 Rendimiento: 90 mg
IEN (m/z): 353, 355 [M+H]⁺

(Etapa 2)

- 50 Síntesis de ácido (2S)-4-[(5-cloro-2-hidroxi-3-sulfofenil)carbamoil]-2-(dimetilamino)butanoico

Se suspendieron 35 mg (0,1 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 1 y 30 mg de Pd/C en 1,0 ml de una solución acuosa al 37 % de formaldehído y se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración de Pd/C, se usó la etapa de purificación A para obtener 11,2 mg del compuesto del título.

55 Rendimiento: 11,2 mg

Ejemplo 77

- 60 Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-[(3-sulfofenil)carbamoil] amino}propanoico

Se disolvieron 100 mg de clorhidrato del *terc*-butiléster del ácido (2S)-3-amino-2-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino}propanoico (Boc-DAP-OtBu HCl) y 65 mg de N,N'-carbonil diimidazol (CDI) en acetonitrilo y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto, se le añadieron 60 mg de ácido 3-aminobencenosulfónico y se agitó a 50 °C durante 5 horas. El disolvente se retiró por destilación, y el producto resultante se sometió a extracción con acetato de etilo para recoger y secar la capa orgánica. El disolvente se retiró por destilación para obtener un

65

producto en bruto del compuesto del título en forma protegida. El producto en bruto obtenido se añadió con 5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo resultante se purificó mediante la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 4,93 mg

5

Ejemplo 78

Síntesis de ácido (2S)-4-[(5-cloro-2-hidroxi-3-sulfofenil)carbamoil]-2-(metilamino)butanoico

10 A 75 mg de ácido 3-[(4S)-4-amino-5-(benciloxi)-5-oxopentanamida]-5-cloro-2-hidroxi-benceno-1-sulfónico, se le añadieron 1 ml de cloruro de metileno, 41 mg de cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo y 50 µl de trietilamina. Después de agitación durante una hora, la extracción se realizó con acetato de etilo para obtener 100 mg de un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se añadió con 23 mg de carbonato potásico, 1 ml de DMF y 10,5 µl de yoduro de metilo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto resultante se diluyó con agua y acetonitrilo, y se sometió a purificación parcial mediante la etapa de purificación A. La sustancia purificada en bruto resultante se disolvió en 1 ml de THF, 0,5 ml de etanol y 0,5 ml de agua, al cual se le añadieron 10 mg de hidróxido de litio. Mientras se confirmaba el progreso de la reacción, se añadió apropiadamente hidróxido sódico. Al final de la reacción, se añadieron 2 ml de acetato de etilo y se agitó. El disolvente se retiró por destilación, y el producto resultante se añadió con agua y se liofilizó. El producto liofilizado resultante se disolvió en 1 ml de DMF, al cual se le añadieron 45 µl de 1-dodecanotiol y 60 µl de una solución de etanol de etóxido sódico al 28 % y el producto resultante se agitó durante una hora. Se añadieron adicionalmente 45 µl de 1-dodecanotiol y 60 µl de una solución de etanol de etóxido sódico al 28 % y se agitó. La solución de reacción se diluyó con agua y acetonitrilo, y después se purificó usando la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 2,4 mg

25

Ejemplo 79

Síntesis de ácido (2S)-3-[(3-cloro-4-metil-5-sulfofenil)carbamoil]amino}-2-(metilamino)propanoico

30 Se disolvieron 100 mg de clorhidrato de Boc-DAP-OtBu y 60 mg de CDI en 1 ml de acetonitrilo y se agitó durante 5 minutos. Se añadieron 75 mg de ácido 5-amino-3-cloro-2-metilbencenosulfónico y se agitó durante una noche. La extracción se realizó con acetato de etilo para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se añadió con 1,5 ml de dioxano y 0,5 ml de una solución de dioxano que contenía ácido clorhídrico 4 N y se agitó durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación para obtener un producto en bruto. Al producto en bruto obtenido, se le añadieron 2 ml de cloruro de metileno, y se añadieron 52 mg de cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo y 0,14 ml de trietilamina. Después de 2 horas de agitación, la extracción se realizó con acetato de etilo para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se añadió con 50 mg de carbonato potásico, 2 ml de DMF y 0,1 ml de yoduro de metilo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la extracción con acetato de etilo, el disolvente se retiró por destilación para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se añadió con 3 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se retiró por destilación y el residuo se liofilizó. El producto liofilizado resultante se añadió con 1 ml de DMF, se añadió adicionalmente con 54 µl de 1-dodecanotiol y 80 µl de una solución de etanol de etóxido sódico al 28 % y se agitó a temperatura ambiente. Después de la dilución con agua y acetonitrilo, la purificación se realizó usando la etapa de purificación A para obtener el compuesto del título.

45 Rendimiento: 18,4 mg

Ejemplo 80

Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-[(4-metil-3-sulfofenil)carbamoil]amino}propanoico

50

El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido de 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 5-amino-2-metilbencenosulfónico.

Rendimiento: 6,86 mg

55

Ejemplo 81

Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-[(4-metoxi-3-sulfofenil)carbamoil]amino}propanoico

60 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 5-amino-2-metoxibencenosulfónico.

Rendimiento: 3,5 mg

Ejemplo 82Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-((2-metoxi-5-sulfofenil)carbamoil)amino}propanoico

- 5 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-amino-4-metoxibencenosulfónico.
Rendimiento: 6,22 mg

Ejemplo 83

- 10 Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-((3-acetamida-2-hidroxi-5-sulfofenil)carbamoil)amino}propanoico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-(acetilamino)-5-amino-4-hidroxibencenosulfónico.
15 Rendimiento: 5,81 mg

Ejemplo 84

- 20 Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-((2-hidroxi-3-nitro-5-sulfofenil)carbamoil) amino}propanoico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-amino-4-hidroxi-5-nitrobencenosulfónico.
Rendimiento: 6,1 mg

Ejemplo 85Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil)amino)benzoico

- 30 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-aminobenzoico.
Rendimiento: 2,66 mg

Ejemplo 86

- 35 Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil)amino)-2,5-diclorobenzoico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-amino-2,5-diclorobenzoico.
Rendimiento: 7,56 mg

40

Ejemplo 87Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil) amino)-2-metilbenzoico

- 45 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-amino-2-metilbenzoico.
Rendimiento: 10,76 mg

Ejemplo 88

- 50 Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil)amino)-4-clorobenzoico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-amino-4-clorobenzoico.
55 Rendimiento: 2,3 mg

Ejemplo 89Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-((2,4-dimetil-5-sulfofenil)carbamoil)amino}propanoico

- 60 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 5-amino-2,4-dimetilbenzoico.
Rendimiento: 1 mg

65

Ejemplo 90Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil)amino)-2-hidroxibenzoico

- 5 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-aminosalicílico.
Rendimiento: 10,5 mg

Ejemplo 91

- 10 Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-carboxietil) carbamoil) amino)-4-metoxibenzoico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-amino-4-metoxibenzoico.
15 Rendimiento: 4,72 mg

Ejemplo 92

- 20 Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil)amino)-5-nitrobenzoico

El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-amino-5-nitrobenzoico.
Rendimiento: 3,5 mg

- 25 **Ejemplo 93**

Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil)amino)-4-metilbenzoico

- 30 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-amino-4-metilbenzoico.
Rendimiento: 20,4 mg

Ejemplo 94

- 35 Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil)amino)-4-hidroxibenzoico

El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-amino-4-hidroxibenzoico.
Rendimiento: 5,6 mg

40

Ejemplo 95Síntesis de ácido 5-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil)amino)-2-clorobenzoico

- 45 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 5-amino-2-clorobenzoico.
Rendimiento: 24,4 mg

Ejemplo 96

- 50 Síntesis de ácido 5-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil)amino)-2-hidroxibenzoico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico.
55 Rendimiento: 2,75 mg

Ejemplo 97

- 60 Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil) amino)-4-fluorobenzoico

El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-amino-4-fluorobenzoico.
Rendimiento: 31,92 mg

65

Ejemplo 98Síntesis de ácido 5-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil)amino)-2-metoxibenzoico

- 5 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 5-amino-2-metoxibenzoico.
Rendimiento: 9,1 mg

Ejemplo 99

- 10 Síntesis de ácido 5-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil) amino)-2-metilbenzoico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 5-amino-2-metilbenzoico.
15 Rendimiento: 4,3 mg

Ejemplo 100

- 20 Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil)amino)-2-metoxibenzoico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-amino-2-metoxibenzoico.
Rendimiento: 2,35 mg

Ejemplo 101Síntesis de ácido 3-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil)amino)-5-metoxibenzoico

- 30 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-amino-5-metoxibenzoico.
Rendimiento: 2,42 mg

Ejemplo 102

- 35 Síntesis de ácido 5-(((2S)-2-amino-2-carboxietil)carbamoil)amino)-2-fluorobenzoico

- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 5-amino-2-fluorobenzoico.
Rendimiento: 16,73 mg

40

Ejemplo 103Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-((3,4-dimetil-5-sulfofenil)carbamoil)amino}propanoico

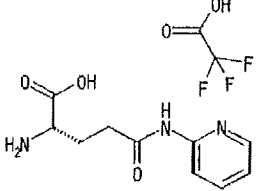
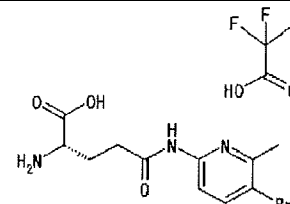
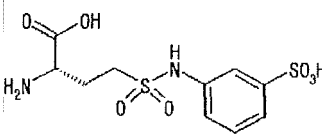
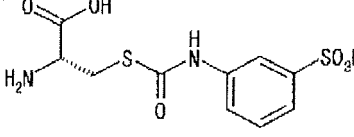
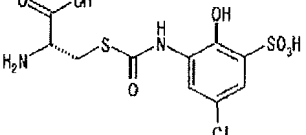
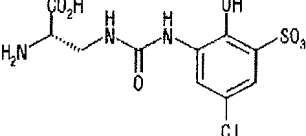
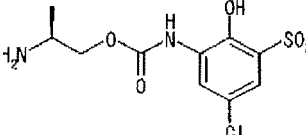
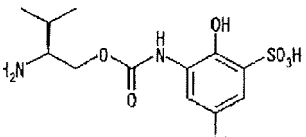
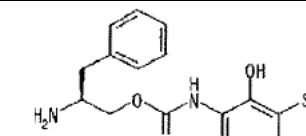
- 45 El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 5-amino-2,3-dimetilbencenosulfónico.
Rendimiento: 3,33 mg

Ejemplo 104

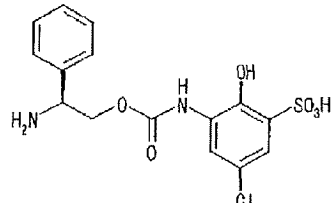
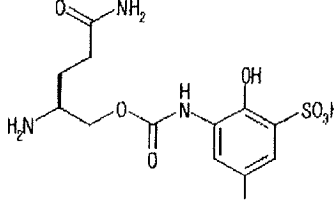
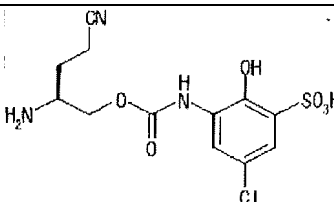
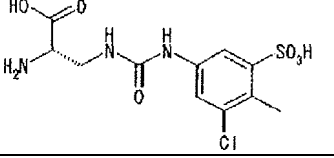
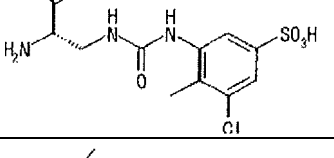
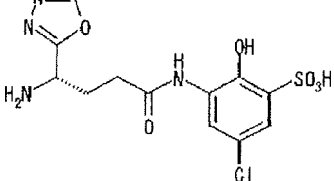
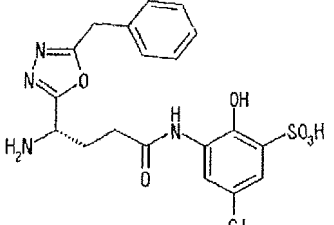
- 50 Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-((2-fluoro-5-sulfofenil)carbamoil)amino}propanoico

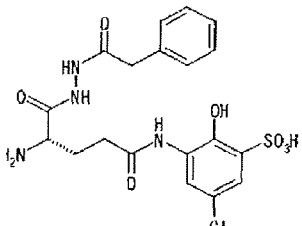
- El compuesto del título se obtuvo a través de una operación similar, excepto que el ácido 3-aminobencenosulfónico usado en el Ejemplo 77 se reemplazó con ácido 3-amino-4-fluorobencenosulfónico.
55 Rendimiento: 2,54 mg

[Tabla 1]

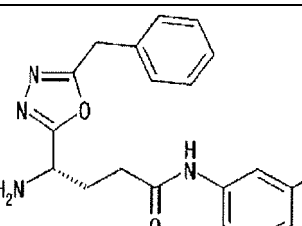
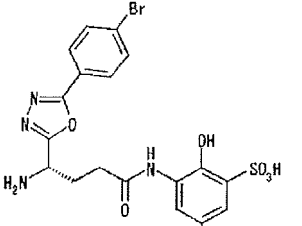
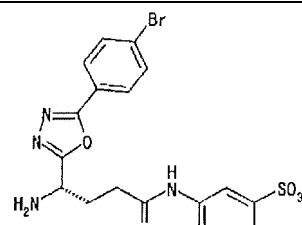
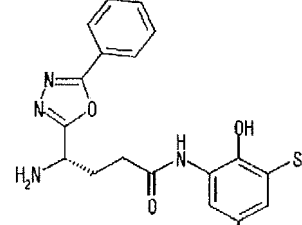
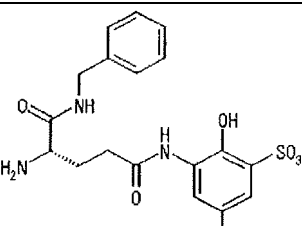
Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
1			224 [M+H] ⁺
2		RMN 1H (300 MHz, D ₂ O) δ: 8,12 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 3,87 (t, 1H), 2,63-2,69 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,10-2,20 (m, 2H)	317 [M+H] ⁺
3			339 [M+H] ⁺
4		RMN 1H (300 MHz, D ₂ O) δ: 7,68-7,80 (m, 1H), 7,30-7,50 (m, 3H), 4,00-4,19 (m, 1H), 2,97-3,68 (m, 2H)	321 [M+H] ⁺
5		RMN 1H (300 MHz, D ₂ O) δ: 10,98 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,30 (a, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,05-4,26 (m, 1H), 3,00-3,80 (m, 2H)	371 [M+H] ⁺
6		RMN 1H (300 MHz, D ₂ O) δ: 7,32 (5, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,59 (dd, 1H)	354 [M+H] ⁺ 352 [M-H] ⁻
7		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7,83 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,17-4,22 (m, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 1,19 (d, 3H)	323 [M-H] ⁻
8		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7,85 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,11 (dd, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 0,95-1,00 (m, 6H)	353 [M+H] ⁺ 351 [M-H] ⁻
9		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7,83 (d, 1H), 7,29-7,40 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,64-3,73 (m, 1H), 2,89-2,94 (m, 2H)	401 [M+H] ⁺ 399 [M-H] ⁻

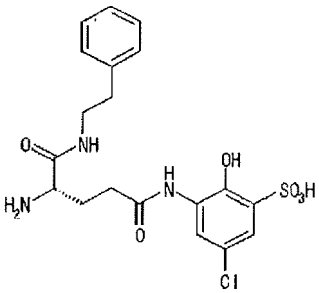
[Tabla 2]

Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
10		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 7,80-7,85 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 4,60-4,80 (m, 1H), 4,30-4,44 (m, 2H)	387 [M+H] ⁺ 385 [M-H] ⁻
11		RMN 1H (300 MHz, D2O) δ: 7,63 (s a, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,48-3,57 (m, 1H), 2,33-2,39 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 2H)	382 [M+H] ⁺ 380 [M-H] ⁻
12		RMN 1H (300 MHz, D2O) δ: 7,68 (s a, 1H), 7,39 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 2,01 (t, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H)	364 [M+H] ⁺ 362 [M-H] ⁻
13		RMN 1H (300 MHz, D2O) δ: 7,62 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,52 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H)	352 [M+H] ⁺ 350 [M-H] ⁻
14		RMN 1H (300 MHz, D2O) δ: 7,60 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,51 (dd, 1H), 2,20 (s, 3H)	352 [M+H] ⁺ 350 [M-H] ⁻
15			391 [M+H] ⁺
16		RMN 1H (300 MHz, D2O) δ: 7,52 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,17-7,30 (m, 5H), 4,60-4,80 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,55-2,60 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 2H)	467 [M+H] ⁺ 465 [M-H] ⁻

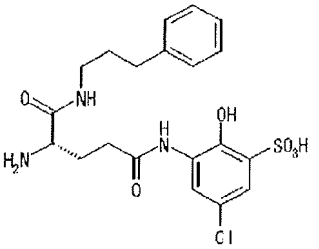
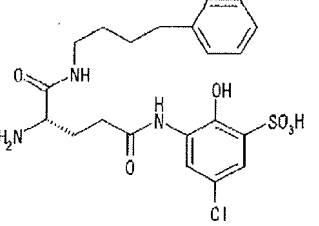
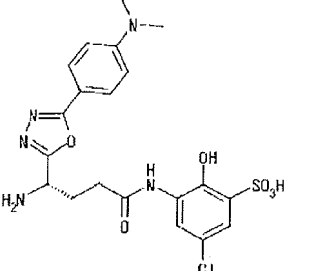
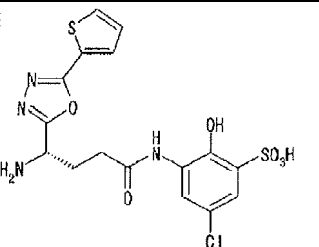
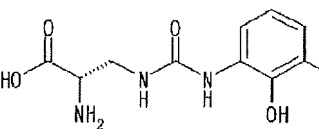
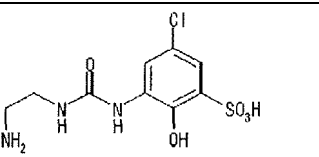
17		RMN 1H (300 MHz, D ₂ O) δ: 7,66 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,20-7,3 (m, 5H), 3,98 (t, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H)	485 [M+H] ⁺ 483 [M-H] ⁻
----	---	--	--

[Tabla 3]

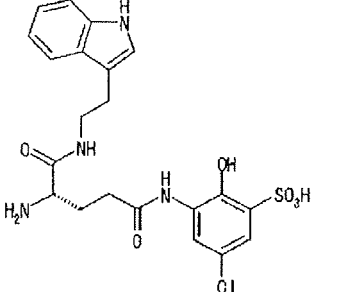
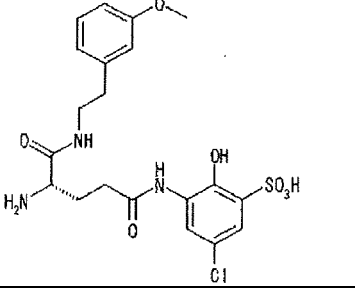
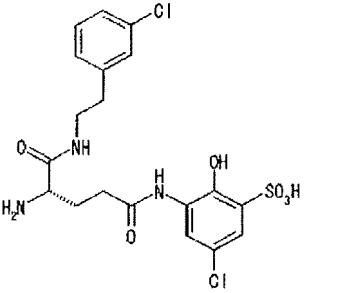
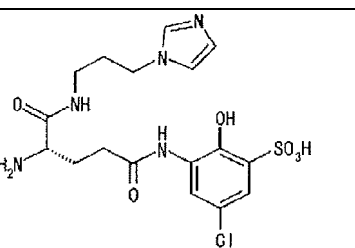
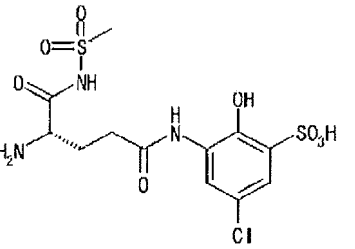
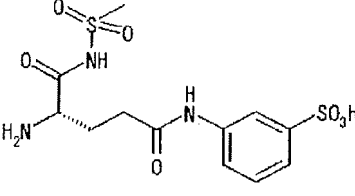
Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
18		RMN 1H (300 MHz, D ₂ O) δ: 7,66 (s, 1H), 7,46-7,55 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,10-7,30 (m, 5H), 4,78-4,83 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,47-2,53 (m, 2H), 2,32-2,39 (m, 2H)	417 [M+H] ⁺ 415 [M-H] ⁻
19		RMN 1H (300 MHz, D ₂ O) δ: 7,15-7,62 (m, 6H), 4,70-4,80 (m, 1H), 2,60-2,73 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, 2H)	533 [M+H]
20		RMN 1H (300 MHz, D ₂ O) δ: 7,17-7,60 (m, 8H), 4,77-4,90 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,40-2,47 (m, 2H)	481, 483 [M+H] ⁺
21		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,07 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,01-8,05 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,59-7,69 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 4,89 (t, 1H), 2,60-2,73 (m, 2H), 2,27-2,37 (m, 2H)	453, 455 [M+H] ⁺ 451, 453 [M-H] ⁻
22		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,10 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,91 (t, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,23-7,40 (m, 6H), 7,15 (d, 1H), 4,20-4,50 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,05 (dd, 2H)	442, 444 [M+H] ⁺ 440 [M-H] ⁻

23		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 11,11 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,45-8,54 (m, 1H), 8,00-8,20 (m, 3H), 7,12-7,33 (m, 6H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 2,71-2,80 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 2H), 1,90-2,08 (m, 2H)	456, 458 [M+H] ⁺ 454, 456 [M-H] ⁻
----	---	---	--

[Tabla 4]

Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
24		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 9,38 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,10-7,31 (m, 7H), 3,68-3,78 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,40-2,70 (m, 4H), 1,85-2,06 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H)	470, 472 [M+H] ⁺ 468, 471 [M-H] ⁻
25		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 9,36 (s, 1H), 8,30-8,40 (m, 1H), 8,00-8,05 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 7H), 3,70 (t, 1H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,50-2,65 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 1,40-1,65 (m, 4H)	484, 486 [M+H] ⁺ 482, 484 [M-H] ⁻
26		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 11,07 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,80 (m, 3H), 7,98 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,83 (d, 2H), 4,87 (a, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,55-2,75 (m, 2H), 2,27-2,36 (m, 2H)	496, 498 [M+H] ⁺ 494 [M-H] ⁻
27		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 11,07 (a, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 2,20-2,80 (m, 4H)	459 [M+H] ⁺ 457 [M-H] ⁻
28			318 [M-H] ⁻
29			308 [M-H] ⁻

[Tabla 5]

Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
30		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 11,09 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,00-8,30 (m, 4H), 6,96-7,60 (m, 5H), 3,76-3,79 (m, 1H), 3,20-3,50 (m, 2H), 2,85-2,92 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 2H), 1,97-2,07 (m, 2H)	495 [M+H] ⁺
31		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ: 9,38 (s, 1H), 8,47 (t, 1H), 7,90-8,20 (m, 3H), 7,14-7,23 (m, 2H), 6,70-6,81 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,40-2,55 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 2H)	488 [M+H] ⁺
32			490, 492 [M+H] ⁺ 488 [M-H] ⁻
33		RMN 1H (400 MHz, D ₂ O) δ: 8,57 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,07-3,25 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,15-2,30 (m, 2H), 1,89-2,00 (m, 2H)	460, 461 [M+H] ⁺ 458 [M-H] ⁻
34		RMN 1H (300 MHz, D ₂ O) δ: 7,66 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 3,8 (t, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,54-2,62 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 2H)	430, 432 [M+H] ⁺ 428, 430 [M-H] ⁻
35		RMN 1H (300 MHz, D ₂ O) δ: 7,76-7,77 (m, 1H), 7,20-7,51 (m, 4H), 3,99 (t, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 2H)	380 [M+H] ⁺

[Tabla 6]

Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
36		RMN 1H (300 MHz, D ₂ O) δ: 7,72 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 4,01 (t 1H), 3,19 (s, 3H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,14-2,23 (m, 2H)	428 [M+H] ⁺ 426 [M-H] ⁻
37		RMN 1H (300 MHz, D ₂ O) δ: 7,66 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 3,99 (t, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,63 (t 2H), 2,15-2,30 (m, 5H)	428 [M+H] ⁺ 426 [M-H] ⁻
38		RMN 1H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,35-7,75 (m, 4H), 3,82 (t, 1H), 2,38-2,56 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H)	318 [M+H] ⁺
39		RMN 1H (400 MHz, D ₂ O) δ: 7,70 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,70-3,83 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 5H), 2,02-2,15 (m, 2H)	366 [M+H] ⁺ 364 [M-H] ⁻
40		RMN 1H (400 MHz, D ₂ O) δ: 7,64 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 3,74 (t, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,04-2,10 (m, 2H)	366 [M+H] ⁺
41		RMN 1H (400 MHz, D ₂ O) δ: 7,65 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 2,40-2,60 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 2H)	368 [M+H] ⁺ 366 [M-H] ⁻
42			303 [M+H] ⁺

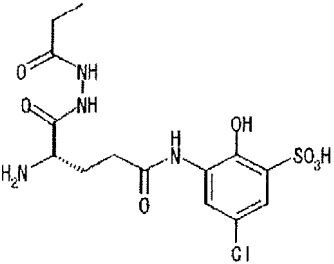
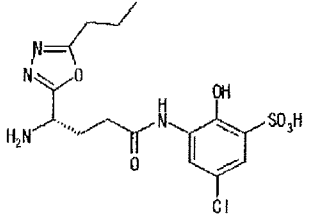
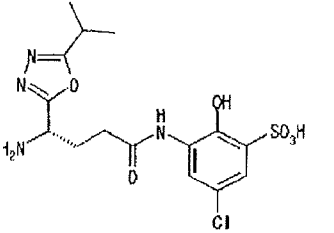
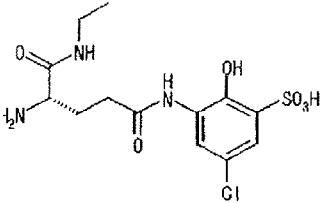
[Tabla 7]

Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
43		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,58-7,12 (m, 4H), 4,20-4,03 (m, 2H), 1,08 (m, 3H)	319 [M+H] ⁺

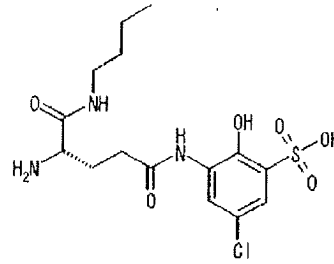
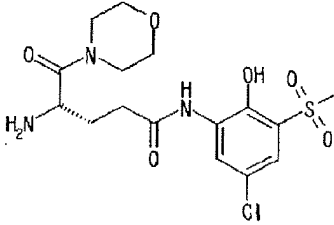
44		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,08 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,22-4,08 (m, 2H), 1,08 (m, 3H)	369, 371 [M+H] ⁺
45		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,08 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,22-4,06 (m, 2H), 1,08 (m, 3H)	369, 371 [M+H] ⁺
46		RMN 1H (300 MHz, D2O): δ 7,65-7,41 (m, 4H), 4,21-4,16 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 1H)	320 [M+H] ⁺
47		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,62 (s, 1H), 8,24 (s, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,21-4,03 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 2,18 (s, 3H)	368, 370 [M+H] ⁺
48		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,98 (s, 1H), 8,26 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 4,10-4,07 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 2,53 (s, 3H)	368, 370 [M+H] ⁺
49			302 [M+H] ⁺

[Tabla 8]

Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
50		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,1 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,05 (s, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 2H)	352, 354 [M+H] ⁺
51		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,19 (s, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,79-3,76 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 2H)	350, 352 [M+H] ⁺
52		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,6 (s, 1H), 11,2 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,97-4,94 (m, 1H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,07-1,04 (m, 3H)	405, 407 [M+H] ⁺

53		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,2 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,71 (s, 1H) 8,25 (s, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 4H), 1,03-0,99 (m, 3H)	423, 425 [M+H] ⁺
54			419 [M+H] ⁺
55			419 [M+H] ⁺
56		RMN 1H (300 MHz, D2O): δ 7,69 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,01-0,96 (m, 3H)	380, 382 [M+H] ⁺

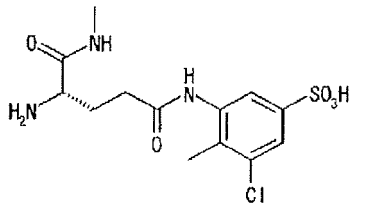
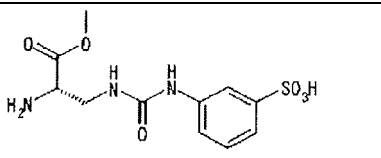
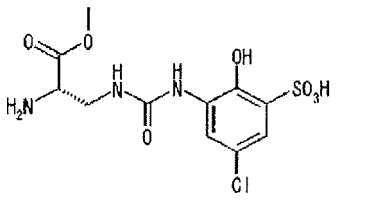
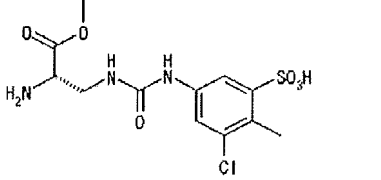
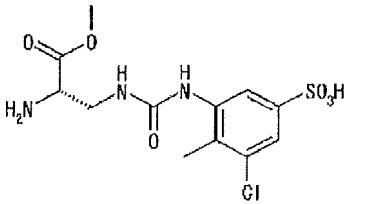
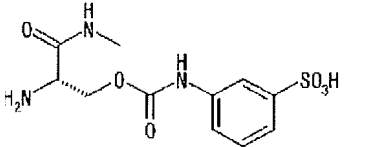
[Tabla 9]

Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
57		RMN 1H (300 MHz, D2O): δ 7,72 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 2H), 0,74-0,68 (m, 3H)	408, 410 [M+H] ⁺
58		RMN 1H (300 MHz, D2O): δ 7,66 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,53-4,47 (m, 1H), 3,66-3,49 (m, 8H), 2,61-2,57 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H)	422, 424 [M+H] ⁺

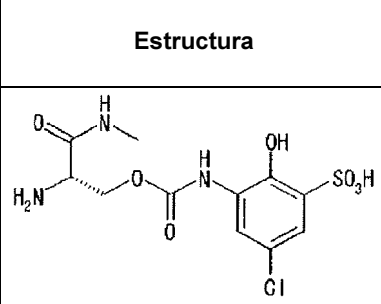
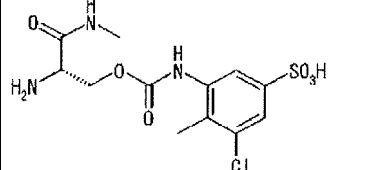
59		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,01 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 5H), 1,29-1,16 (m, 6H)	434, 436 [M+H] ⁺
60		RMN 1H (300 MHz, CD3OD): δ 8,08 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,77-3,76 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 1H), 2,54-2,63 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,59-1,38 (m, 12H)	448, 450 [M+H] ⁺
61		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,18-7,21 (m, 9H), 3,89-3,81 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H)	442 [M+H] ⁺
62		RMN 1H (300 MHz, CD3OD): δ 8,18-7,37 (m, 7H), 3,95-3,87 (m, 1H), 2,61-2,48 (m, 2H), 2,20-2,08 (m, 2H)	492, 494 [M+H] ⁺

[Tabla 10]

Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
63		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,18-7,39 (m, 7H), 3,89-3,81 (m, 1H), 2,41-2,38 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 2H)	490, 492 [M+H] ⁺
64		RMN 1H (300 MHz, CD3OD): δ 8,04 (s, 1H), 7,67-7,33 (m, 3H), 3,95-3,91 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,59-2,49 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 2H)	316 [M+H] ⁺

65		RMN 1H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,74 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H)	364, 366 [M+H] ⁺
66		RMN 1H (400 MHz, D ₂ O) δ: 7,66 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 3H), 4,24 (t, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70-3,74 (m, 2H)	318 [M+H] ⁺ 316 [M-H] ⁻
67		RMN 1H (400 MHz, D ₂ O) δ: 7,63-7,60 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 4,20-4,29 (m, 1H), 3,50-3,82 (m, 5H)	368, 370 [M+H] ⁺ 366 [M-H] ⁻
68		RMN 1H (400 MHz, D ₂ O) δ: 7,66 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,66-3,79 (m, 2H), 2,52 (s, 3H)	366, 368 [M+H] ⁺
69		RMN 1H (400 MHz, D ₂ O) δ: 7,67 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (d*2, 2H), 2,24 (s, 3H)	366, 368 [M+H] ⁺
70		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,73 (s, 1H), 8,50-8,46 (m, 1H), 8,30 (s, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 4,45-4,29 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 2,69 (s, 3H)	318 [M+H] ⁺

[Tabla 11]

Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
71		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,53 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,28 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,43-4,34 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 2,69 (s, 3H)	368, 370 [M+H] ⁺
72			368 [M+H] ⁺

73		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 10,5 (s, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,88-7,86 (m, 3H), 7,69-7,49 (m, 5H), 7,34-7,29 (m, 2H), 4,44-4,43 (m, 2H), 4,22 (m, 1H)	444 [M+H] ⁺
74		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 11,1 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,93-7,89 (m, 3H), 7,89-7,59 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 4,44-4,40 (m, 3H)	494, 496 [M+H] ⁺
75		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 10,1 (s, 1H), 8,37 (s, 3H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,71-7,55 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,46-4,45 (m, 2H), 4,33-4,32 (m, 1H), 2,13 (s, 3H)	492, 494 [M+H] ⁺
76		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,0 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,23-2,02 (m, 2H)	381, 383 [M+H] ⁺

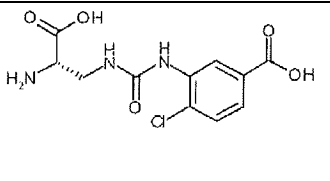
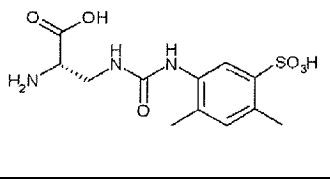
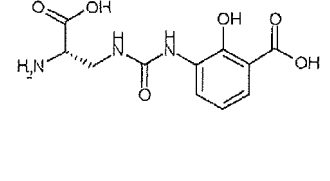
[Tabla 12]

Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
77		RMN 1H (D2O, 400 MHz): δ : 7,71-7,64 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 3H), 3,96 (dd, J = 6,3, 3,7 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 15,2, 3,8 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 15,2, 6,3 Hz, 1H)	304 [M+H] ⁺
78		RMN 1H (D2O, 400 MHz): δ : 7,71 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,34-2,09 (m, 2H)	367 [M+H] ⁺
79		RMN 1H (D2O, 400 MHz): δ : 7,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 15,3, 3,5 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 5,2, 3,5 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 15,3, 5,3 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,51 (s, 3H)	366 [M+H] ⁺

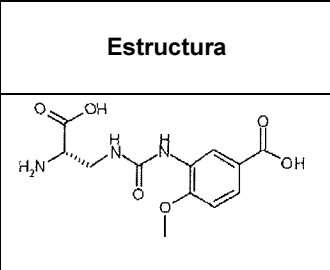
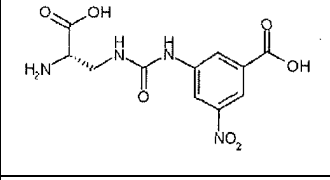
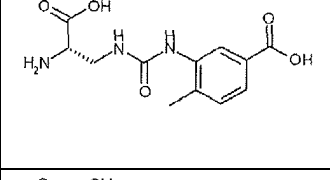
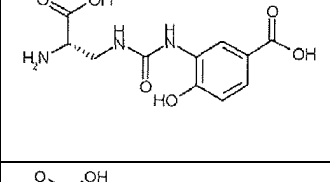
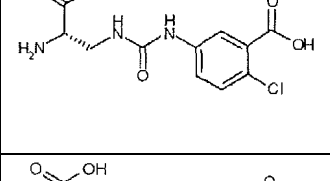
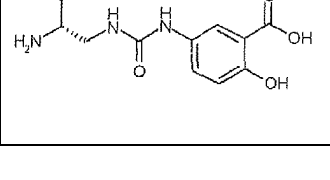
80		RMN 1H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,69 (d, J = 2,33 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 2,32, 8,18 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,27 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 3,7, 6,4 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 3,8, 15,2 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 6,4, 15,2 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).	318 [M+H ⁺]
81		RMN 1H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,60 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,7, 8,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 3,6, 6,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 3,66 (m, 1H), 3,60 3,44 (m, 1H).	334 [M+H ⁺]
82		RMN 1H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 4H), 3,77 (dd, J = 15,2, 3,5 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 15,3, 6,3 Hz, 1H).	334 [M+H ⁺]
83			377 [M + H ⁺]

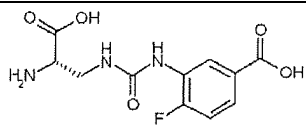
[Tabla 13]

Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
84			365 [M+H ⁺]
85			268 [M+H ⁺]
86			337 [M+H ⁺]
87		RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ: 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,91 - 6,82 (m, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 2H), 2,34 (s, 3H)	282 [M+H ⁺]

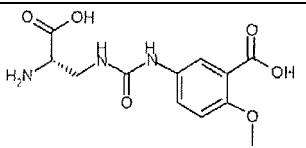
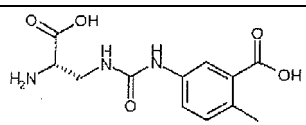
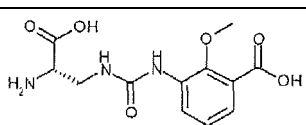
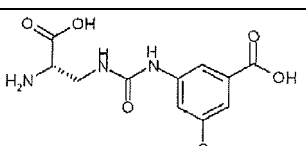
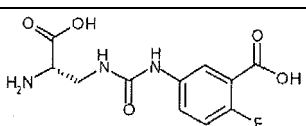
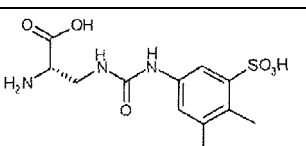
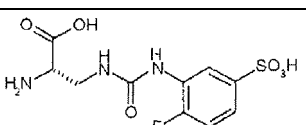
88			302 [M+H ⁺]
89			332 [M+H ⁺]
90		RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ : 8,28 - 8,16 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,75- 3,63 (m, 1H), 3,54 - 3,38 (m, 1H)	284 [M+H ⁺]

[Tabla 14]

Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
91		RMN 1H (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 8,72 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 - 3,50 (m, 3H)	
92			313 [M+H ⁺]
93		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 2,24 (s, 3H), 3,65-3,40 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,46 (s, 1H).	282 [M+H ⁺]
94		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,09 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,49-3,32 (m, 1H).	
95		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 3,62 - 3,45 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H).	302 [M+H ⁺]
96		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ : 3,44 (m, 2H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 6,45 - 6,20 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,61 (a, 1H),	284 [M+H ⁺]

97		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 3,61 - 3,41 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 6,63 - 6,34 (m, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,97 - 8,77 (m, 1H).	
----	---	--	--

[Tabla 15]

Número de ejemplo	Estructura	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
98		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 3,63 - 3,39 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,02 - 3,72 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H).	298 [M+H ⁺]
99		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ : 2,42 (s, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 3,72 - 3,57 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H).	282 [M+H ⁺]
100			298 [M+H ⁺]
101		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 3,62 - 3,41 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 6,74 - 6,50 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 9,32-9,13 (m, 1H).	298 [M+H ⁺]
102		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 3,65 - 3,48 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 6,60-6,45 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 6,5, 2,9 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H).	286 [M+H ⁺]
103		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 2,12 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,68 - 3,44 (m, 2H), 3,95 - 3,77 (m, 1H), 6,61 (a, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,96 (s, 1H).	332 [M+H ⁺]
104		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 3,69 - 3,45 (m, 2H), 3,90 - 3,80 (m, 1H), 6,96 - 6,81 (m, 1H), 7,15-7,03 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 8,41 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H).	322 [M+H ⁺]

Ejemplo de ensayo I: Evaluación de la actividad agonista de CaSR

5

(Preparación del gen de CaSR)

El gen de CaSR se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1 del documento WO07/55393. El

plásmido recombinante resultante se usó para generar el plásmido que expresa CaSR humano, hCaSR/pcDNA3.1.

(Método para evaluar el agonista de CaSR)

- 5 Se cultivaron células 293E (células IIEK293 que expresan EBNA1, ATCC n.º CRL-10852) en DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco que contiene 1,0 g/ml de glucosa, Nacalai Tesque) que contenía suero fetal bovino al 10 % en presencia de 250 µg/ml de G418. Las células se sembraron en una placa de petri de 10 cm de diámetro a razón de $1,8 \times 10^6$ células/15 ml y se dejaron reposar en una incubadora de CO₂ (CO₂ al 5 %, 37 °C) durante 24 horas. Posteriormente, se transfectó el plásmido de expresión de CaSR humano, hCaSR/pcDNA3.1 con el reactivo de transfección Mirus Trans IT 293 (Takara Bio). Después de un cultivo estático en una incubadora de CO₂ durante 24 horas, se recogieron las células con suero fetal bovino al 10 % que contenía DMEM y se sembraron en una placa de 384 pocillos recubierta de poli-D-lisina (Falcon) a razón de 15.000 células/pocillo. Después de un cultivo estático en una incubadora de CO₂ durante 24 horas, se retiró el medio y al resultante se le añadieron 50 µl/pocillo de indicador fluorescente de Ca²⁺, kit de ensayo Calcium 4 (Molecular Devices) disuelto en un tampón de ensayo (NaCl 146 mM, KCl 5 mM, MgSO₄ 1 mM, 1 mg/ml de glucosa, HEPES 20 mM (pH 7,2), CaCl₂ 1,5 mM) y se dejó reposar a 37 °C durante una hora y después, a temperatura ambiente durante 30 minutos para permitir la captación del indicador. La placa de 384 pocillos anteriormente mencionada se transfirió a un dispositivo FLIPR (Molecular Devices) y se le añadieron 12,5 µl/pocillo de un compuesto disuelto en tampón de ensayo que contenía BSA al 0,1 % para medir el cambio a lo largo de 3 minutos en la intensidad de fluorescencia.

20 (Método para calcular la CE50)

- 25 Se determinó la diferencia entre las intensidades de fluorescencia máxima y mínima antes y después de la adición de compuesto (URF (Máx-Mín)) mediante cálculo automático de FLIPR. Se calculó la tasa de actividad, donde la URF (Máx-Mín) tras la adición de un compuesto a una concentración máxima se definió como 100 % y la URF (Máx-Mín) tras la adición de DMSO como sustituto para el compuesto a la misma concentración se definió como 0 %. La tasa se sometió a un ajuste de curva usando el programa informático de hoja de cálculo XLfit para determinar el valor de CE50, es decir, una concentración de compuesto tras una tasa de actividad del 50 %. Los resultados se muestran en las tablas 16 y 17. A partir de estos resultados, los compuestos de la presente invención parecen tener buena actividad agonista de CaSR y son útiles como agentes agonistas de CaSR.

[Tabla 16]

Número de ejemplo	CE50 (µM)
4	0,040
6	0,003
12	1,1
14	0,003
15	0,180
16	0,880
17	0,250
32	1,2
34	0,390
41	0,039
42	13,0
43	7,0
47	0,004
58	3,1
60	3,4
62	2,3
67	0,003
76	1,8

[Tabla 17]

Número de ejemplo	CE50 (µM)
77	0,018
79	0,313
81	3,7

82	1,0
83	21,1
85	1,6
88	2,3
89	1,1
90	1,0
92	1,8
93	5,0
99	15,0
100	5,8
101	3,6
104	0,490

Ejemplo de ensayo II: Efecto de la reducción de iPTH en ratas mediante una sola dosis de administración intravenosa

5 (Método) Se administró una sola dosis a ratas SD (IGS) macho anestesiadas con pentobarbital a través de la vena caudal para examinar la transición de la concentración sérica de iPTH y Ca. Se extrajo sangre antes de la administración y 5, 15, 30 y 60 minutos después de la administración.

10 El compuesto n.º 1 (el compuesto descrito en el ejemplo 6) se disolvió en suero salino fisiológico. Paralelamente, se disolvió cinacalcet como sustancia de control en PEG400: suero salino = solución 1:1.

15 Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2. El compuesto n.º 1 en la tabla 1 mostró prácticamente el mismo efecto que cinacalcet a 0,1 mg/kg a la hora de reducir iPTH y Ca séricos. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención tiene el efecto de reducir iPTH y por lo tanto, se sugiere que puede ser útil como agente profiláctico o terapéutico para el hiperparatiroidismo.

Ejemplo de ensayo III: Efecto contra la inflamación del intestino delgado inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

20 (Método) Se administró por vía oral a una rata no sometida a ayuno el compuesto n.º 1 o 2 (el compuesto descrito en el ejemplo 14) (10 mg/kg) o el compuesto n.º 3 (el compuesto descrito en el ejemplo 48) (3, 10 o 30 mg/kg). Después de 30 minutos, se administró por vía oral loxoprofeno (60 mg/kg) y se dejó reposar a la rata durante 24 hora. Treinta minutos antes de la autopsia, se administró a la rata por vía intravenosa 1 ml de colorante azul de Evans al 1 % (p/p). Se aisló el intestino delgado (desde el duodeno hasta el íleon) del animal sacrificado durante la anestesia profunda con éter y se sumergió en formalina al 2 % durante 10 minutos para fijar el intestino delgado por el lado de la serosa.

25 Se diseccionó el intestino delgado desde el lado opuesto del mesenterio para medir el área lesionada (mm²) del mismo bajo un microscopio de disección de 10x. Se empleó la prueba de la T o la prueba de Dunnett como prueba estadística, donde se consideró que una p<0,05 indicaba una diferencia significativa.

30 Los resultados se muestran en las figuras 3 y 4. El compuesto n.º 1 mejoró significativamente el área de lesión. Además, los compuestos n.º 2 y 3 mostraron una tendencia a mejorar el área de lesión. Por lo tanto, se demostró que los compuestos de la presente invención son útiles como agente profiláctico o terapéutico para la úlcera péptica.

Ejemplo de ensayo IV: Efecto del agonista de CaSR contra la acción de absorción de agua usando la técnica del asa de colon de rata

35 (Método) Se aislaron el apéndice y el intestino delgado de una rata SD macho (IGS) bajo anestesia con pentobarbital, que se ligaron a 5 cm por debajo del apéndice para preparar un asa de intestino grueso. Inmediatamente antes de la preparación del asa, se administró por vía intraperitoneal PGE2 (4 µg/ml/kg, SIGMA). Treinta minutos después, se inyectó en el asa preparada 2 ml de solución de Tyrode (NaCl 136,9 mM, KCl 2,7 mM, CaCl₂·2H₂O 1,8 mM, MgCl₂·6H₂O 1,04 mM, NaH₂PO₄·2H₂O 0,04 mM, NaH₂PO₄·2H₂O 0,04 mM, Glucosa 5,55 mM, NaHCO₃ 11,9 mM). Una hora después, se determinó el peso del asa, el peso del asa tras retirar el fluido de la misma y el área del asa para calcular el peso de líquido restante en el asa por unidad de área.

45 Se usaron los compuestos n.º 1-3 anteriormente descritos y el compuesto n.º 4 (el compuesto descrito en el ejemplo 47) como compuestos de ensayo, mientras que los agentes se disolvieron en solución de Tyrode.

Medición del líquido restante por unidad de área (g/cm²) = (peso del asa - peso del asa tras retirar el fluido de la misma)/área del asa.

50 La absorción de agua se evaluó calculando el efecto regulador del agua (%) de acuerdo con la fórmula a continuación.

Efecto regulador del agua (%) = $100 - \frac{\text{medida del líquido restante por unidad de área obtenida con el agente} - \text{medida de líquido restante media por unidad de área de base}}{\text{medida del líquido restante por unidad de área obtenida con vehículo} - \text{medida de líquido restante media por unidad de área de base}} \times 100$.

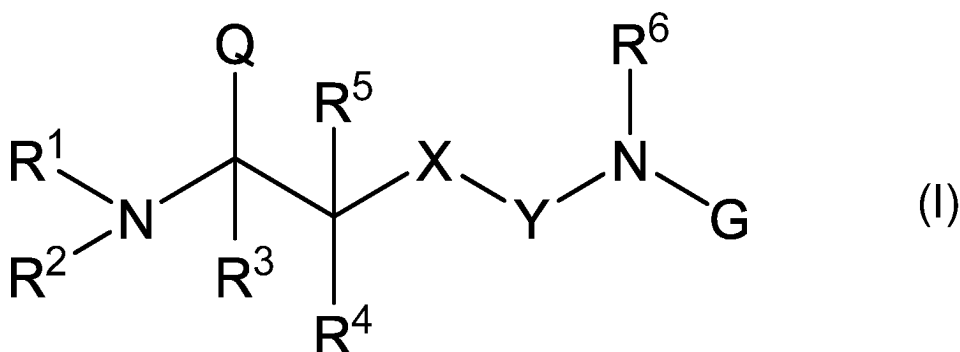
- 5 Los resultados se muestran en las figuras 5-8. Los compuestos 1, 2, 3 y 4 promovieron la absorción de agua de una manera dependiente de la dosis. Por consiguiente, se demostró que el compuesto de la presente invención es útil como agente profiláctico o terapéutico para la diarrea.

Aplicabilidad industrial

- 10 Un compuesto de la presente invención o una sal del mismo y un agente farmacéutico del mismo muestran un efecto agonista de CaSR superior y son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos para una enfermedad que se mejora mediante la activación de CaSR, en particular, hiperparatiroidismo, diarrea, úlcera péptica o similares. Además,
- 15 también puede usarse un compuesto de la presente invención o una sal del mismo como condimento que confiere kokumi.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula (I) o una sal del mismo:



5

en donde, R¹ y R², cada uno independientemente, representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ representa un átomo de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir;

10

R⁴ y R⁵, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir o halógeno;

X representa CR^aR^b, un átomo de oxígeno, NR^c o un átomo de azufre (en donde, R^a y R^b, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halógeno, y R^c representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆);

15

Y representa C=O, SO, SO₂, C=S o C=NR^d (en donde R^d representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y R^d y R⁶ pueden formar integralmente un heteroanillo de 5 o 6 miembros sustituido o sin sustituir);

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir o hidroxilo;

20

G representa fenilo sustituido con R⁷ o piridina sustituida con R⁷ en donde el fenilo sustituido con R⁷ o la piridina sustituida con R⁷ pueden adicionalmente sustituirse con uno o más R⁸;

R⁷ representa sulfo, carboxilo o fosfona;

R⁸ representa alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, nitro, amino, mono-alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, sulfo, carboxilo, fosfona o mono-alquilfosfona C₁₋₆, en donde pueden ser diferentes cuando existe más de un R⁸;

25

Q representa alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, carboxilo, CONR^eR^f, CONHNHR^g, COR^h, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

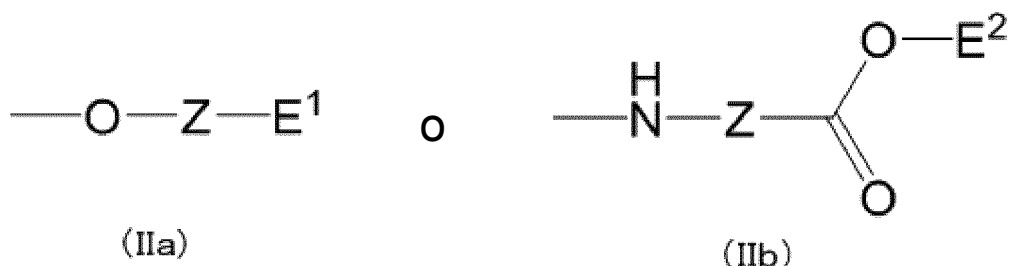
R^e y R^f, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, arilsulfonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, o como alternativa, R^e y R^f pueden formar integralmente un heteroanillo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido pueden tener además uno o más heteroátomos;

30

R^g representa alquilcarbonilo C₁₋₆, benzoílo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y

R^h representa alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, mercapto sustituido o sin sustituir o el siguiente grupo:

35



(en donde Z representa un grupo bivalente de hidrocarburo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir; E¹ representa aciloxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alcocarboniloxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, carboxilo, alcocarbonilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, halógeno, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁₋₆ sustituido o sin sustituir o carbamoílo sustituido o sin sustituir; E² representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y Z y E¹ pueden formar integralmente un anillo),

40

con la condición de que cuando X es metileno o un átomo de oxígeno, Y es C=O, todos los R¹-R⁵ son átomos de

hidrógeno y G es fenilo, entonces, Q es un grupo distinto de carboxilo o COR^h.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

- 5 R¹ y R², cada uno independientemente, representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R³ representa un átomo de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
 R⁴ y R⁵, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halógeno;
 X representa CH₂, un átomo de oxígeno, NH o un átomo de azufre;
 Y representa C=O, SO, SO₂, o C=S;
 10 R⁶ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo;
 G representa fenilo sustituido con R⁷ o piridina sustituida con R⁷, en donde el fenilo sustituido con R⁷ o la piridina sustituida con R⁷ pueden además, sustituirse con uno a tres R⁸;
 R⁷ representa sulfo o carboxilo;
 15 R⁸ representa alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, amino, monoalquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, sulfo, carboxilo, fosfona o mono-alquifosfona C₁₋₆, en donde pueden ser diferentes cuando existe más de un R⁸;
 Q representa un alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, carboxilo, CONR^eR^f, CONHNHR^g, COR^h, arilo o heteroarilo sustituido
 20 con la condición de que cuando X es metileno o un átomo de oxígeno, Y es C=O, todos los R¹-R⁵ son átomos de hidrógeno y G es fenilo, entonces, Q es un grupo distinto de carboxilo o COR^h.

3. Un agente farmacéutico que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores como principio activo.

25 4. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 3, que es para uso como un agente profiláctico o terapéutico para el hiperparatiroidismo.

5. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 3, que es para uso como un agente profiláctico o terapéutico para la diarrea.

30 6. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 3, que es para uso como un agente profiláctico o terapéutico para úlcera péptica.

7. Condimentos que comprenden el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o una sal comestible del mismo como un principio activo.

8. Un aditivo alimentario para impartir kokumi que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una sal comestible del mismo como un principio activo.

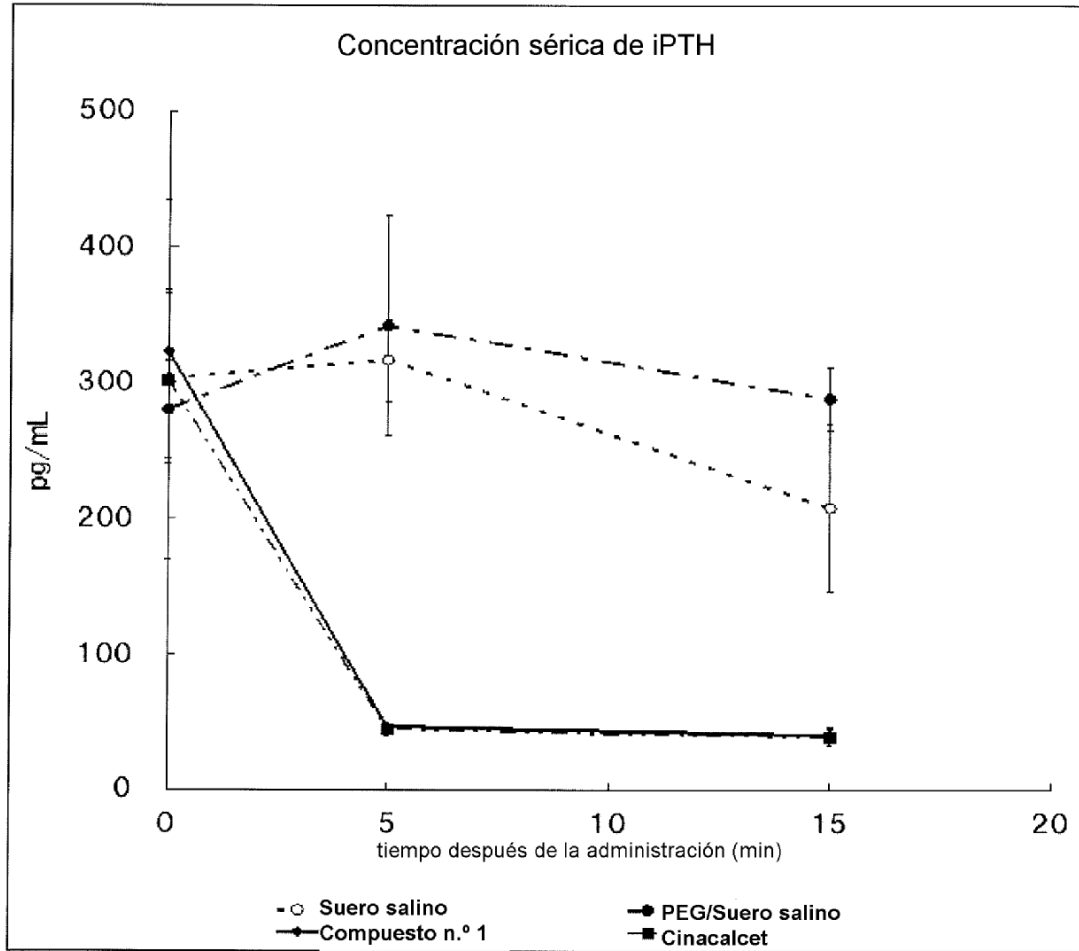
40 9. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o una sal comestible del mismo para condimentar.

10. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o una sal comestible del mismo como un aditivo alimentario.

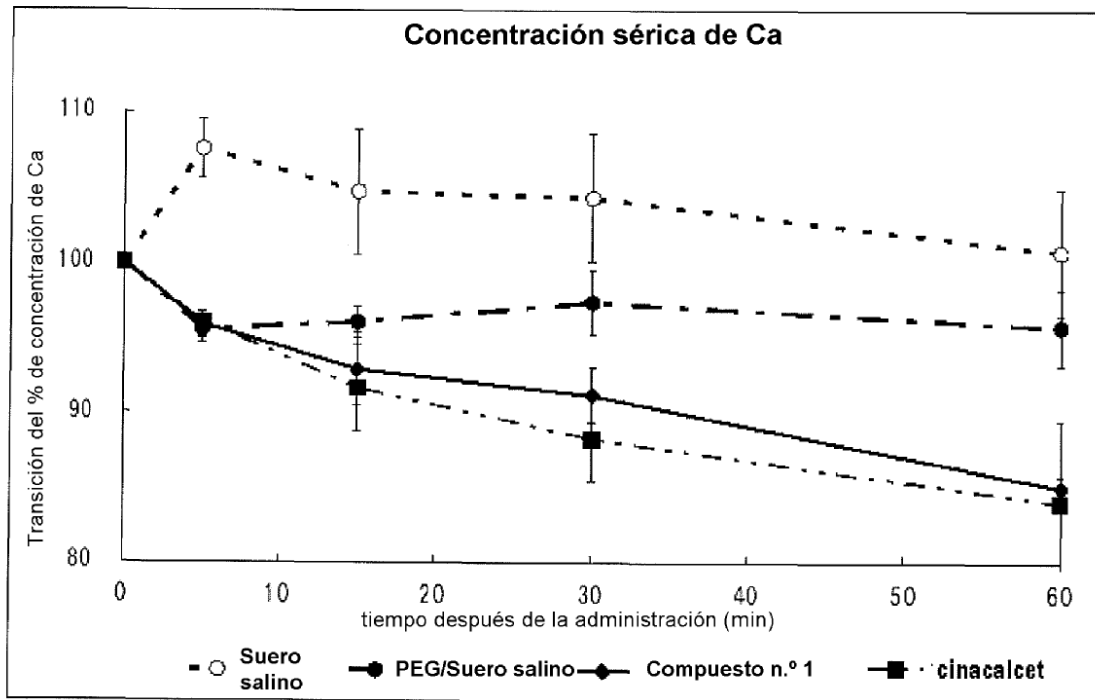
45 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes o una sal de los mismos:

- ácido (2R)-2-amino-3-[[3-sulfofenil]carbamoil]sulfanil]propanoico;
 ácido (2S)-2-amino-3-[[5-cloro-2-hidroxi-3-sulfofenil]carbamoil]amino]propanoico;
 50 ácido (2S)-2-amino-3-[[3-cloro-4-metil-5-sulfofenil]carbamoil]amino]propanoico;
 ácido (2S)-2-amino-3-[[3-cloro-2-metil-5-sulfofenil]carbamoil]amino]propanoico;
 ácido (2S)-2-amino-3-[[3-sulfofenil]carbamoil]amino]propanoico;
 ácido (2S)-2-amino-3-[[3-cloro-2-metil-5-sulfofenil]carbamoil]amino]propanoico;
 ácido (2S)-2-amino-3-[[3-cloro-4-metil-5-sulfofenil]carbamoil]amino]propanoico;
 55 ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(hidroxicarbamoil)butanamida]-5-cloro-2-hidroxibenceno-1-sulfónico;
 ácido 3-[(4S)-4-amino-4-(hidroxicarbamoil)butanamida]-5-cloro-4-metilbenceno-1-sulfónico; y
 ácido (2S)-2-amino-3-[[3-sulfofenil]carbamoil]amino]propanoico.

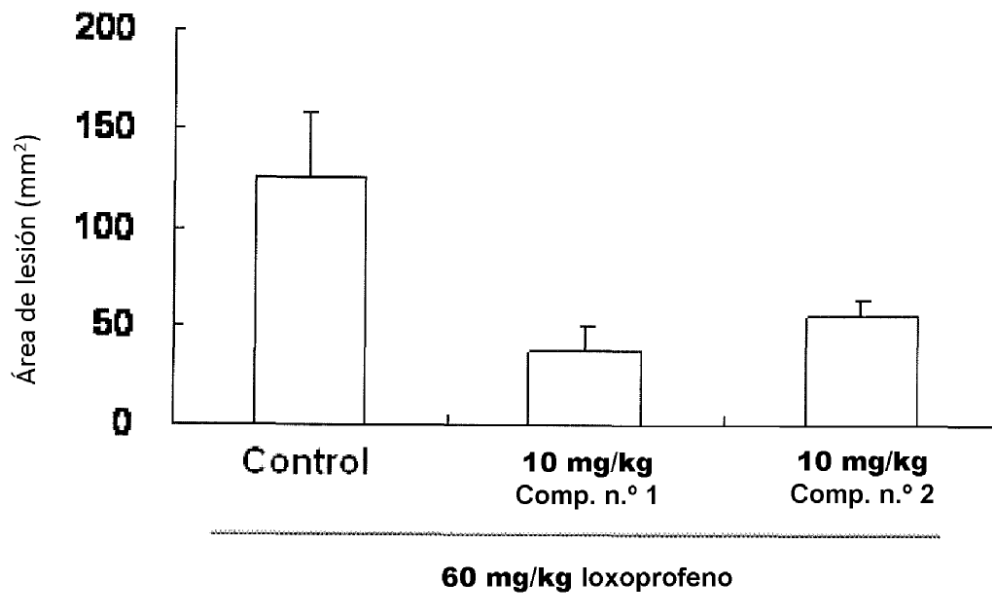
[Fig.1]



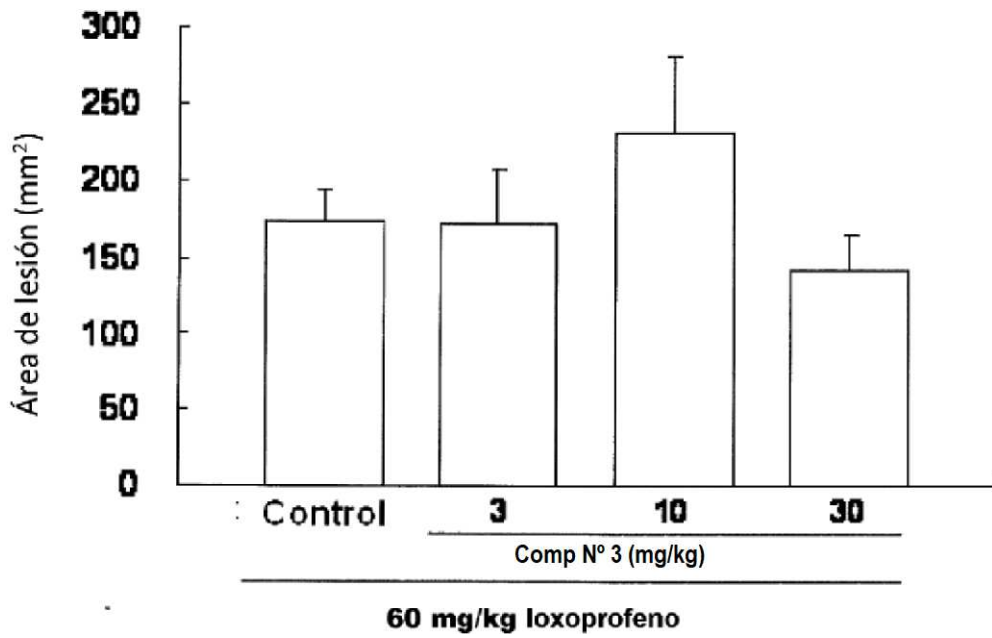
[Fig.2]



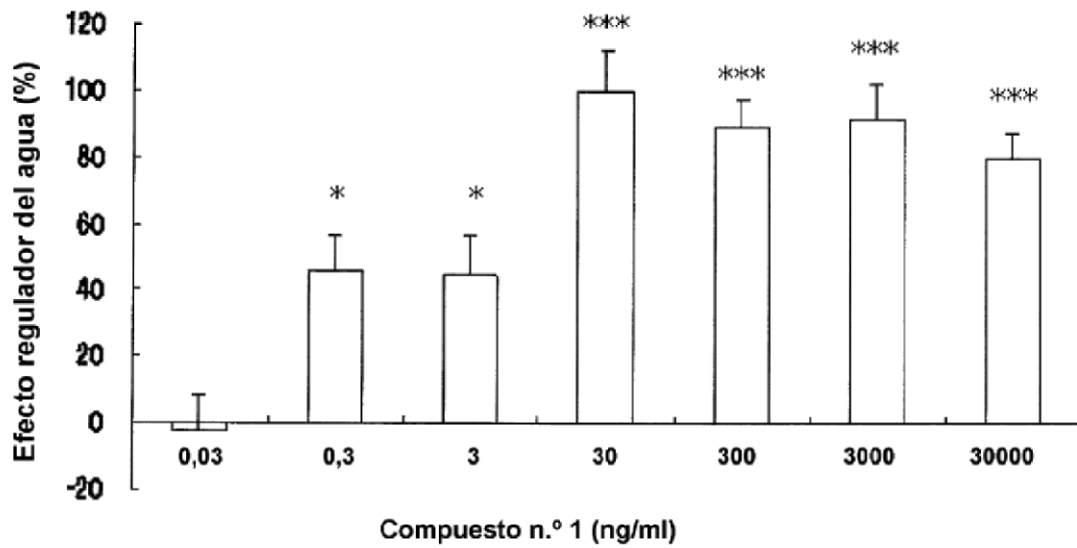
[Fig.3]



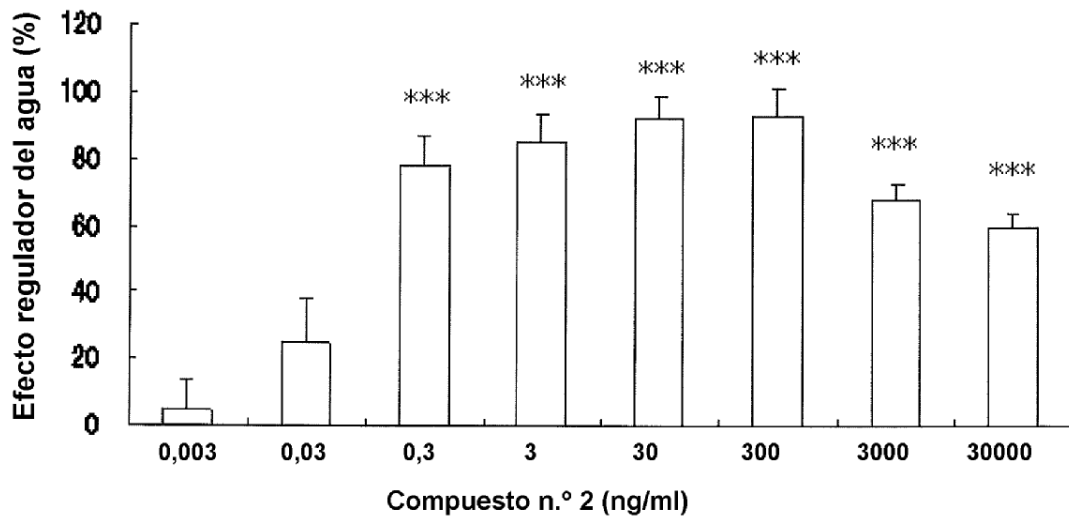
[Fig.4]



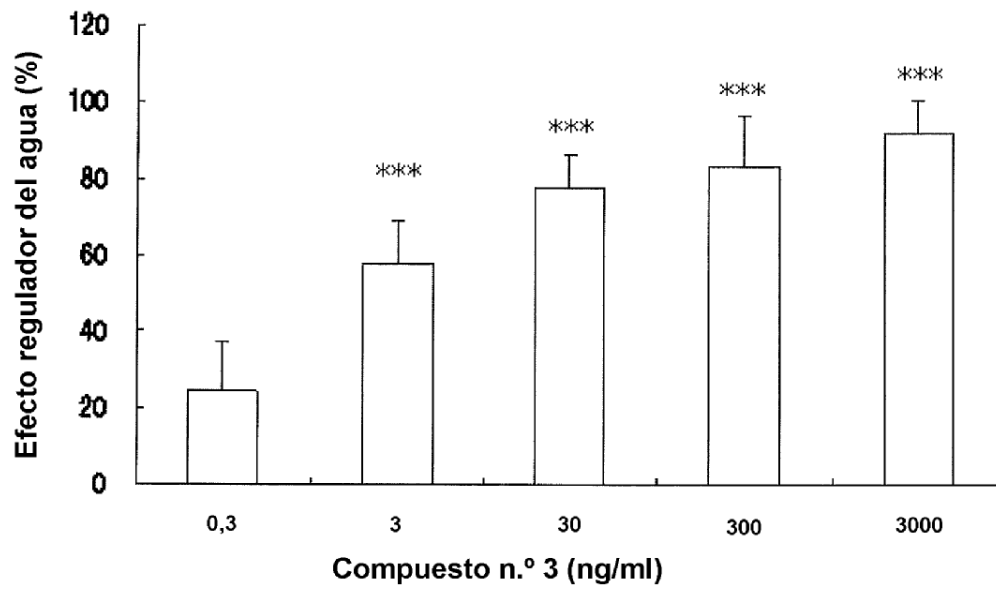
[Fig.5]



[Fig.6]



[Fig.7]



[Fig.8]

