CAVELIER
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-122832- -00007-0000
Fecha: 2013-03-12 17:05:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 992

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia Expediente No. 10122832
Asunto Solicitud de patente para:
COMPUESTOS CICLOALQUIL-BENZOFURANO SUSTITUIDOS CON ACCIÓN ANTAGONISTA DEL GLUCAGÓN
Solicitante **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Fecha de solicitud 4 de octubre de 2010

1. Yo, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio No. **20142** notificado por fijación en lista de 01 de noviembre de 2012. El 28 de enero de 2013 solicité un plazo de 30 días para contestar este Oficio.

2. Mediante oficio No. **20142** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. **Excepción a la patentabilidad**

Las reivindicaciones 20 a 21, han sido eliminadas, con el fin de superar la objeción del Examinador, en cuanto a métodos de tratamiento.

2.2. **Usos o segundos usos**

Las reivindicaciones 17 a 19, y 22 a 23 han sido eliminadas, con el fin de superar la objeción del Examinador, en usos o segundos usos.

2.3. **Título de la solicitud**

Por sugerencia del Examinador, hemos modificado el título de la solicitud a **"COMPUESTOS CICLOALQUIL - BENZOFURANO SUSTITUIDOS CON ACCIÓN ANTAGONISTA DEL GLUCAGÓN"**

2.4. **Claridad en las reivindicaciones**

Con el fin de dar mayor claridad a la solicitud materia de estudio, nos permitimos presentar un nuevo capítulo reivindicatorio (1 a 3), con las modificaciones solicitadas por el Examinador.

Debido a las correcciones anteriores, los compuestos se encuentran ahora suficientemente sustentados y soportados por la descripción y las reivindicaciones se encuentran claramente definidas, estando las deficiencias de los artículos 30 y 28, Decisión 486 de la Comunidad Andina, superadas.

2.5. **Claridad en la descripción**

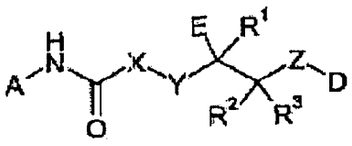
Nos permitimos aclarar, que la solitud en mención se refiere a compuestos y no a secuencias de nucleótidos, como el Examinador menciona.

2.6. **Análisis de nivel inventivo**

El documento D1, no describe todos los sustituyentes mencionados en la presente solicitud, puesto que los compuestos de la presente invención: ácido propanoico de 3–

{[(4–{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil) carbonil] (metil) amino} y el ácido propanóico de 3–{[(4–{[ciclohexil(3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil) carbonil](metil)amino} corresponden con los los de la fórmula (IA´), donde el anillo AB-AC es un benzofurano, R^{A3} es ciclo hexilo o ciclopentilo y R^{A6} es metilo.

El documento D1 (WO03/048109) por ejemplo, describe el compuesto de fórmula:



(I)

Donde A=-$(CH_2)_2$-COOH, X=fenileno, Y=-NH, E=benzofuranil, R^1=H

El compuesto de D1, por lo tanto es **totalmente diferente** en su estructura química en los compuestos de la presente invención en el grupo correspondiente a R^{A3} en la fórmula (IA´), que en la presente aplicación –C(R^2)(R^3)-Z-D (es un metilo sustituido por R^2, R^3 y –Z-D) y el grupo que corresponde a R^{A6} en la fórmula (IA'), en la presente invención es hidrógeno.

El documento D1, por lo tanto no sugiere ni enseña las sustituciones anteriormente, mencionadas, ni los compuestos de la presente invención. Así mismo, los compuestos de D1 no exhiben un efecto superior en la acción antagonista de glucagón, como sí lo hacen los compuestos de la presente invención.

Una persona experta en la técnica a la luz del documento D1, no encontraría ninguna orientación hacia las sustituciones mencionadas en la reivindicación 1 a 3 y en los compuestos respetivamente ejemplificados. La presente invención es por lo tanto, inventiva a la luz de D1, sobre la técnica anterior.

En consecuencia, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se

reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

3. **Modificación de la solicitud en trámite**

Con el objeto de subsanar las objeciones presentadas por su Despacho y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar nuevo capítulo reivindicatorio modificado.

De acuerdo con los argumentos y modificaciones presentados con este escrito, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

4. **Solicitud divisional**

Es nuestro interés, presentar solicitud divisional para la solicitud presentada compuesta por 23 reivindicaciones.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. **20142** toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones
- Formulario para modificaciones.
- Solicitud divisional compuesta por 23 reivindicaciones
- Tasa de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la décima para la solicitud divisional
- Tasa de presentación de la solicitud divisional
- Copia del poder otorgado a mi favor

Señor Director,

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-14656-0841-063-4
RBL\RBL\ID-237670\WPC14656
No. M-2013-237670\RBL

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. **Identificación del Tramite**

☐ **Error material** ☒ **Modificación a una Solicitud en trámite**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. **Datos del solicitante**

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045	Osaka

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. **Datos del apoderado:**

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 10.122.832

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 3 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.
Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

☐ **Modificación al capítulo descriptivo.**

☐ **Modificación al resumen.**

☐ **Modificación a los dibujos.**

☐ **Modificación al solicitante.**

5. Anexos

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

RBL\RBL\NCA\ID-AF237763\WPC14656

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045	Osaka

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

10

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____ De: _____ A: _____	Expediente : **10.122.832** De: _____ A: _____	Expediente_____ De: _____ A: _____

5. **Comprobante de Pago No** 13-0024682 **Fecha :** 2013/03/12
Comprobante de Pago No 13-0024676 **Fecha :** 2013/03/12

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $450.000
- [x] Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $ 390.000
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia Sobrez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

RBL\RBL\NCA\ID-AF237764\WPC14656

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **10.122.832** .La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 20142 notificado por fijación en lista del 01de noviembre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 04 de octubre de 2010 y las prioridades que allí se reivindican el 05 de marzo de 2008 y el 06 de febrero de 2009

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **10.122.832**

REIVINDICACIONES

1. Ácido propanoico de 3–{[(4–{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil) carbonil](metil)amino} o una de sus sales o Ácido propanoico de 3–{[(4–{[ciclohexil(3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil) carbonil] (metil) amino} o una de sus sales.

2. Ácido propanoico de 3–{[(4–{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil) carbonil](metil)amino} o una de sus sales.

3. Ácido 3–{[(4–{[Ciclohexil(3–metil–1–benzofuran–2–il) metil] amino} fenil) carbonil] (metil) amino}propanoico o una de sus sales.

RBL\RBL\ID-237666\WPC14656

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-122832- -00007-0000
Fecha: 2013-03-12 17:05:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 992

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** COMPUESTO HETEROCICLICO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 d e Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-122832- -00007-0000
Fecha: 2013-03-12 17:05:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 992

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045	Osaka

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____	Expediente : **10.122.832**	Expediente_____
De: _____	De: _____	De: _____
A: _____	A: _____	A: _____

5. **Comprobante de Pago No** 13-0024682 **Fecha :** 2013/03/12
Comprobante de Pago No 13-0024676 **Fecha :** 2013/03/12

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $450.000
- ☒ Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $ 390.000
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

RBL\RBL\NCA\ID-AF237764\WPC14656

15

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **10.122.832** .La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 20142 notificado por fijación en lista del 01de noviembre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 04 de octubre de 2010 y las prioridades que allí se reivindican el 05 de marzo de 2008 y el 06 de febrero de 2009

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **10.122.832**

COMPUESTO HETEROCÍCLICO

Campo técnico

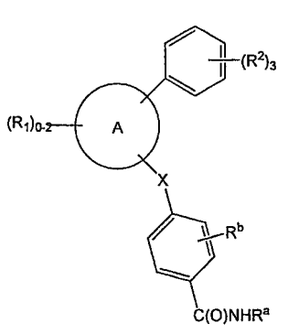
La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico con acción antagonista del glucagón, el cual es útil para la profilaxis o el tratamiento de diabetes y similares.

Antecedentes de la invención

El glucagón es una hormona peptídica de cadena lineal que contiene 29 aminoácidos, la cual es secretada por las células α pancreáticas y promueve la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado. Los pacientes con diabetes, en general, presentan aumento de la secreción y reactividad al glucagón, lo cual es una de las causas de la hiperglucemia. En consecuencia, los antagonistas de receptor de glucagón pueden suprimir el exceso de producción de azúcar por parte del hígado, al cortar las acciones del glucagón y son útiles como fármacos terapéuticos contra la diabetes.

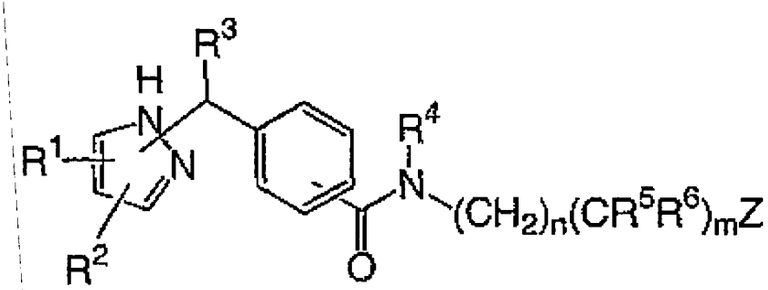
Como antagonistas de glucagón, se conocen los siguientes compuestos.

1) un compuesto representado por la siguiente fórmula:



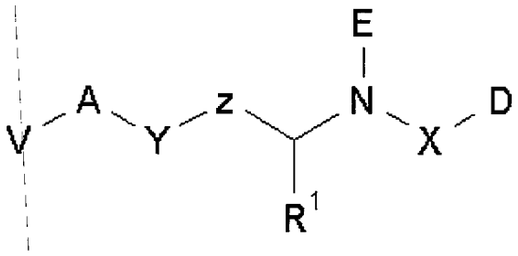
en donde el anillo A es arilo de 6 a 10 miembros, grupo heterocíclico aromático de 6 a 10 miembros, arilo de 6 miembros condensado con un carbociclo de 5 ó 6 miembros; R_1 es, cuando está presente, (a) halógeno, OH, CO_2R^4, SO_pR^5, CN, NO_2, $C(O)NR^6R^7$ o NR^6R^7, (b) alquilo C_{1-6}, C(O)alquilo C_{1-6} o C(O)alquilo C_{1-6} (sustituible con (a)), (c) arilo de 6 a 10 miembros, ariloxi o ariltio o grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros, heterociclil-oxi aromático o heterociclil-tio aromático (cada uno sustituible con (a) o (b); estos grupos también son sustituibles con pirazol, imidazol, tetrazol, pirrol, triazol, tiazol, furano, tiofeno, tiadiazol u oxazol (cada uno sustituible con (a) o (b))); R^2 es H o sustituyente (a) o (b); X es -O-, -S-, $-(C(R^3)_2)_{1-2}-$, $-OC(R^3)_2-$ o $-C(R^3)_2O-$; R^3 es H o alquilo C_{1-10}, alquenilo C2-4, arilo o grupo heterocíclico aromático (sustituible con (a) o (b); uno de R^3 es distinto de H o alquilo C_{1-10}); R^4 es H o alquilo C_{1-6}; R^5 es alquilo C_{1-10}, arilo o aril-alquilo C_{1-10}; R^6 y R^7 son cada uno H o alquilo C_{1-3}; p es 0 ~ 2; R^a es $CH_2CH_2CO_2R^4$, $CH_2CH(OH)CO_2R^4$ o 5-tetrazolilo; y R^b es H o sustituyente (a) o (b)] (documento de patente 1: WO 2006/102067).

2) Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



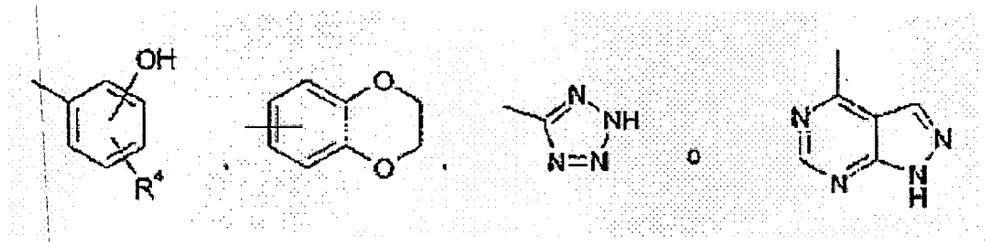
en donde R^1 es (a) alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10} o alquinilo C_{2-10} (cada uno sustituible) o (b) arilo, grupo heterocíclico aromático o grupo heterocíclico no aromático (cada uno sustituible); R^2 es H o R^1; R^3 y R^4 son cada uno H o alquilo C_{1-10}; R^5 es H o F; R^6 es H, OH, F o alquilo C_{1-3} o R^5 y R^6 forman oxo; R^8 es H o alquilo C_{1-10} (sustituible con fenilo, OH, Oalquilo C_{1-6}, CO_2H, CO_2alquilo C_{1-6}, halo); m es 0 - 2; n es 1 - 6; cuando uno de m y n es distinto de 0, Z es COR^8, 5-tetrazolilo o 5-(2-oxo-1,3,4-oxadiazolilo) y cuando m y n son ambos 0, Z es 5-tetrazolilo o 5-(2-oxo-1,3,4-oxadiazolilo)] (documento de patente 2: WO 2004/069158).

3) Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



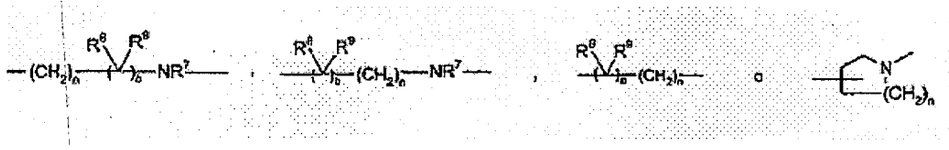
(I)

en donde V es $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-C(O)NR^2OR^3$, $-S(O)_2OR^2$,



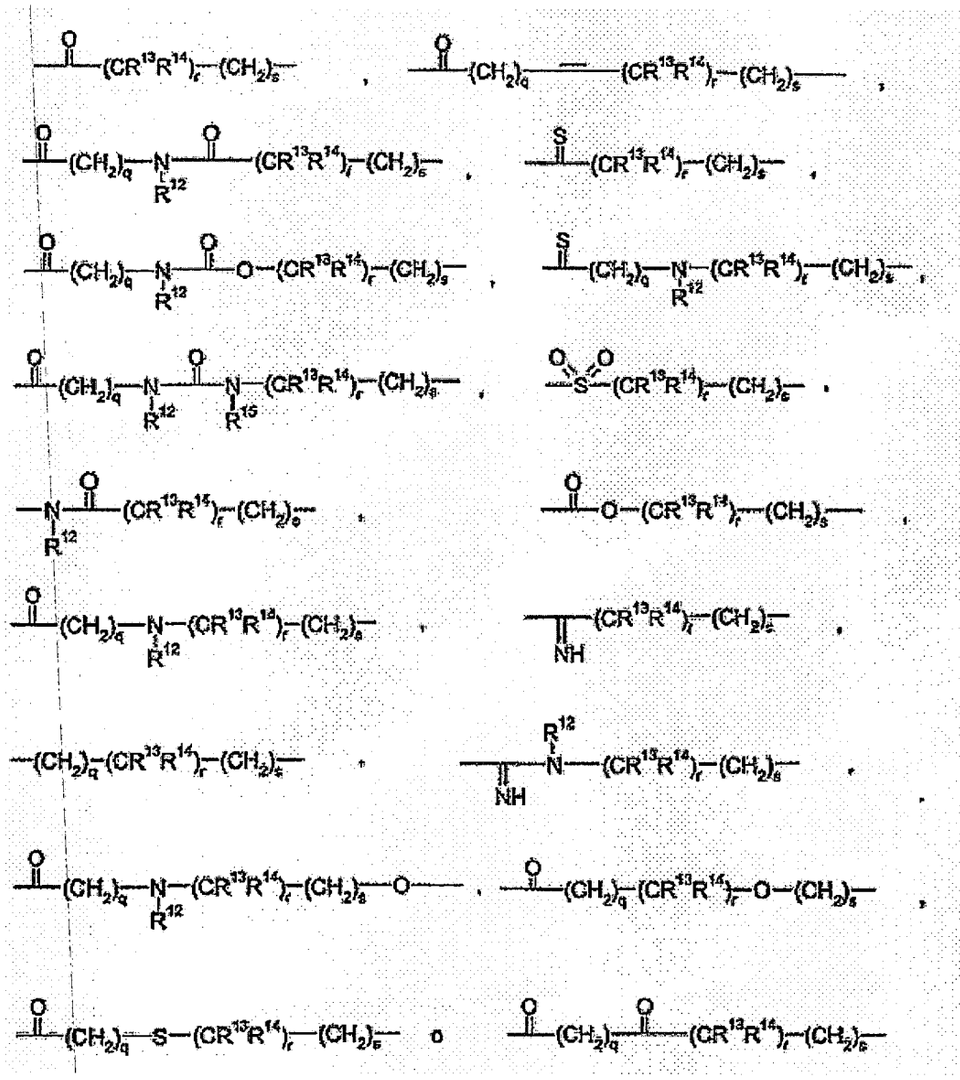
;

R^2 y R^3 son cada uno, de modo independiente, H o alquilo C_{1-6}; R^4 es H, halógeno y similares; A es



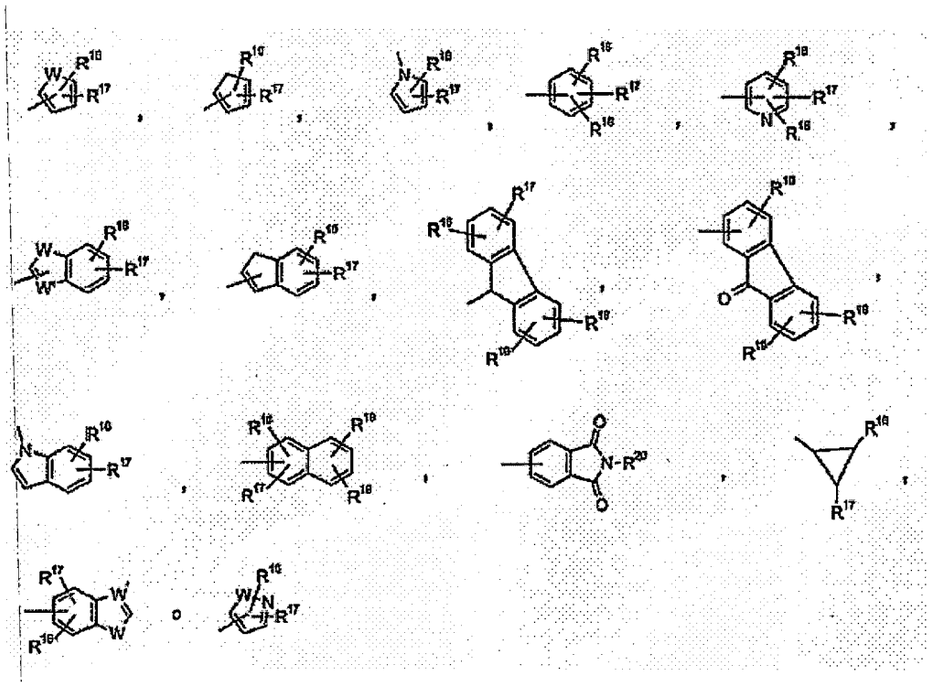
;

b es 0 ó 1; n es 0 - 3; R^7 es H, alquilo C_{1-6} y similares; R^8 y R^9 son cada uno, de modo independiente, H o alquilo C_{1-6}; Y es -C(O)-, $-S(O)_2-$, -O- o un enlace; Z es fenilo, 5 - un heterociclo aromático de 6 miembros (cada uno sustituible con halo, etc.); R^1 es H o alquilo C_{1-6}; X es



;

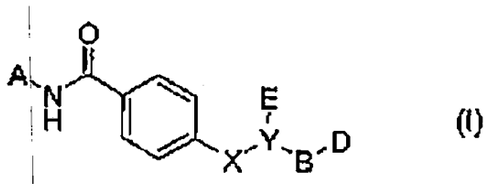
r es 0 ó 1; q y s son cada uno 0 - 3; R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno, de modo independiente, H o alquilo C_{1-6}; D es



;

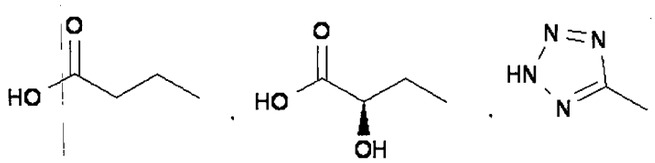
W es -O-, -S-, -$S(O)_2$- o -NR^{20}-; W' is =$CR^{20'}$- o -N=; R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son cada uno, de modo independiente, H, -$C(O)NR^{21}R^{22}$, -$C(O)R^{21}$ y similares; R^{20} y $R^{20'}$ son cada uno H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquil C_{3-8}-alquilo C_{1-6}; R^{21} y R^{22} son cada uno H, $-CF_3$, alquilo C_{1-6}, arilo, grupo heterocíclico aromático y similares; y E es un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido de 3 a 9 miembros (documento de patente 3: WO 00/69810).

4) Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



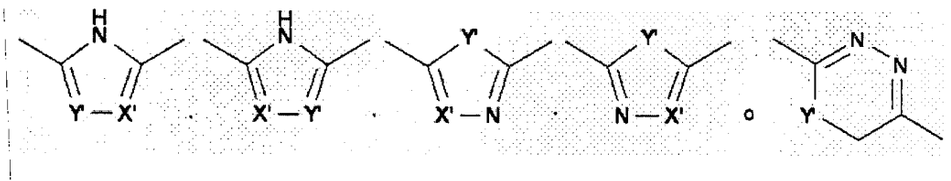
(I)

en donde A es



;

X es un enlace, $-CR^1R^2-$ o $-NR^1-$; Y es $>CR^3-$ o $>N-$; R^1, R^2 y R^3 son cada uno, de modo independiente, H o alquilo C_{1-6} o R^1 y R^2 forman opcionalmente un enlace doble; E es alquilo C_{1-10} o cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquil C_{3-10}-alquilo C_{1-6}, arilo, grupo heterocíclico aromático o aril-alquilo C_{1-6} (estos son cada uno sustituible con halógeno, alquilo C_{1-6}, etc.) y similares; B es

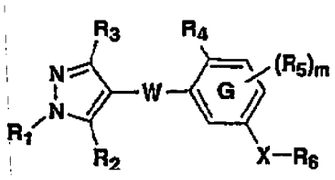


;

X' es $-N=$ o $-CR^8=$; Y' es -S-, -O- o NR^8-; R^8 es H o alquilo C_{1-6} o arilo (son cada uno sustituibles con halógeno, alquilo C_{1-6}, etc.); R^9 es H o alquilo C_{1-6}; D es arilo o grupo heterocíclico aromático (cada uno sustituible con halógeno, alquilo C_{1-10}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo (estos anillos son sustituibles con halógeno, alquilo C_{1-10}, etc.) y similares) (documento de patente 4: WO 2004/002480).

Además, se conocen los siguientes compuestos.

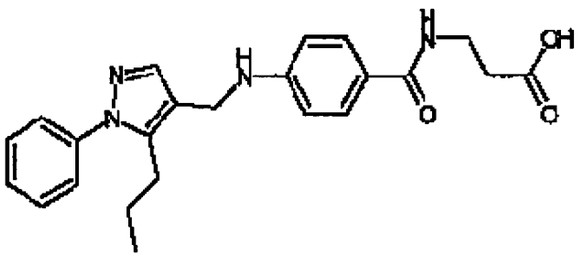
5) Un compuesto representado por la siguiente fórmula



(I),

en donde G es fenilo o piridilo; W es $-NH(C=O)(CHR_8)_r-$, $-CH(R_8)NH-$, $-NHCH(R_8)-$, $-CH_2-O-$ o $-(C=O)O-$; R_8 es H o alquilo; r es 0, 1 ó 2; R_1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente

sustituido, grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido y similares; R_2 es H, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, amino y similares; R_3 es H, $-CF_3$, $-OCF_3$, halógeno, alquilo C1-4 opcionalmente sustituido, $-OR_{11}$ y similares; R_4 es H, alquilo C1-4 opcionalmente sustituido, halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR_{13}$ y similares; R_5 es $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, $-OR_{13}$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ y similares; X es $-(C=O)NH-$, $-NH(C=O)-$, $-NH(C=O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CO_2-$ o un enlace; R_6 es H, alquilo C1-4 opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, fenoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido y similares; R_6 y R_5 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de 5 ó 6 miembros; R_{11}, R_{13} y R_{14} son cada uno, de modo independiente, H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclo aromático opcionalmente sustituido; m es 0, 1, 2 ó 3, que es de utilidad como un agente terapéutico para enfermedades inflamatorias, específicamente el siguiente compuesto



(documento de patente 5: WO 2004/098528).

documento de patente 1: WO 2006/102067

documento de patente 2: WO 2004/069158

documento de patente 3: WO 00/69810

documento de patente 4: WO 2004/002480

documento de patente 5: WO 2004/098528

Descripción de la invención

Problemas por resolver por medio de la invención

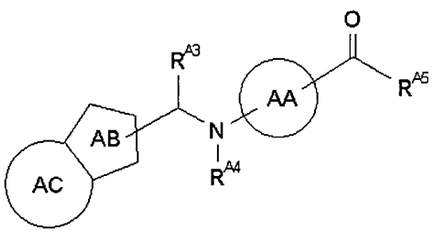
Se deseaba el desarrollo de un compuesto que tuviera una eficacia superior y que fuese de utilidad para la prevención o el tratamiento de diabetes y similares.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores hallaron que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una de sus sales (a veces abreviado como "compuesto (I)" en la presente memoria descriptiva) y un compuesto representado por la fórmula (IA) o una de sus sales (a veces abreviado como "compuesto (IA)" en la presente memoria descriptiva) tienen una superior acción antagonista de glucagón y una superior eficacia como un agente para la terapia y el tratamiento de diabetes y similares. En base a este hallazgo, los presentes

inventores realizaron estudios intensivos y completaron la presente invención.

Conforme a ello, la presente invención se refiere a (1) un compuesto representado por la siguiente fórmula:



(IA)

en donde el anillo AA es un anillo benceno opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo AB es un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo AC es un anillo benceno opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^{A3} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, es un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, es un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{A4} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

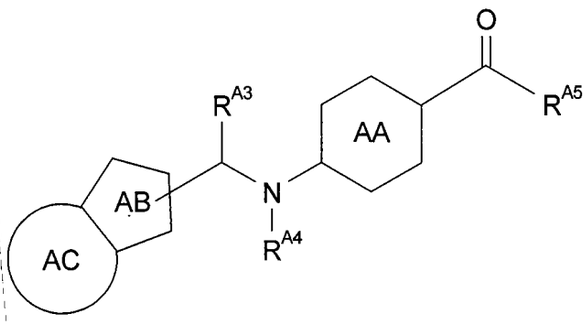
R^{A5} es $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$ o $-NR^{A6}-CR^{A7}R^{A8}-CR^{A9}R^{A10}-COOR^{A11}$;

R^{A6}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9} y R^{A11} son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

R^{A10} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo hidroxi,

o una de sus sales;

(2) el compuesto del punto (1) antes mencionado, en donde la fórmula (IA) es la siguiente fórmula



(IA')

, y

el anillo AA es un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros;

(3) el compuesto del punto (2) antes mencionado, en donde R^{A3} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, es un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^{A4} es un átomo de hidrógeno;

R^{A5} es $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$ o $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$;

R^{A6} es un átomo de hidrógeno o metilo; y

R^{A11} es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo;

(4) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico o una de sus sales;

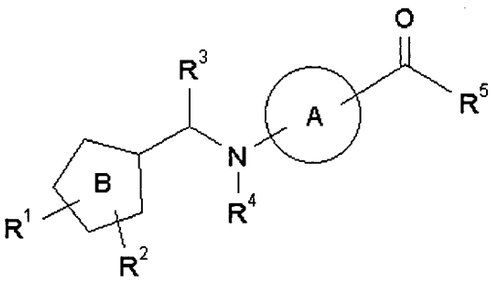
(5) ácido 3-{[(6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil](metil)amino}propanoico o una de sus sales;

(6) ácido 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico o una de sus sales;

(7) ácido 3-[{[4-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico o una de sus sales;

(8) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico o una de sus sales;

(9) un compuesto representado por la siguiente fórmula:



(I)

en donde el anillo A es un anillo benceno opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo B es pirazol;

R^1 y R^2 son cada uno, de modo independiente, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi opcionalmente sustituido o acilo;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, es un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, es un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

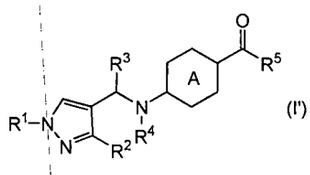
R^5 es $-(CH_2)_3-COOR^{11}$ o $-NR^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-COOR^{11}$;

R^6, R^7, R^8, R^9 y R^{11} son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

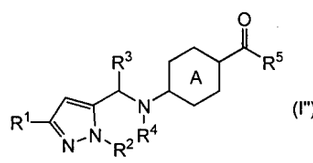
R^{10} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo hidroxi,

excluyendo N-[4-[[(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)metil]amino]benzoil]-β-alanina o una de sus sales;

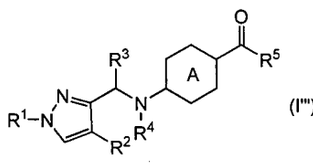
(10) el compuesto del punto (9) antes mencionado, en donde la fórmula (I) es la siguiente fórmula


(I')

o


(I")

o


(I'")

y el anillo A es un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros;

(11) el compuesto del punto (9) antes mencionado, en donde R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, es un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o es un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, es un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 es $-(CH_2)_3-COOR^{11}$ o $-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$;

R^6 es un átomo de hidrógeno o metilo;

R^9 es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo;

R^{10} es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo; y

R^{11} es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo;

(12) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico o una de sus sales;

(13) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico o una de sus sales;

(14) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico o una de sus sales;

(15) un profármaco del compuesto del punto (1) u (9) antes mencionado;

(16) un medicamento que comprende el compuesto del punto (1) u (9) antes mencionado o uno de sus profármacos;

(17) el medicamento del punto (16) antes mencionado que es un antagonista de glucagón;

(18) el medicamento del punto (16) antes mencionado que es un agente supresor de la producción de azúcar;

(19) el medicamento del punto (16) antes mencionado que es un agente para la terapia o el tratamiento de diabetes;

(20) un método de supresión de la producción de azúcar en un mamífero, que comprende la administración del compuesto del punto (1) antes mencionado o uno de sus profármacos o el compuesto del punto (9) antes mencionado o uno de sus profármacos al mamífero;

(21) un método para la profilaxis o el tratamiento de diabetes en un mamífero, que comprende la administración del compuesto del punto (1) antes mencionado o uno de sus profármacos o el compuesto del punto (9) antes mencionado o uno de sus profármacos al mamífero;
(22) uso del compuesto del punto (1) antes mencionado o uno de sus profármacos o el compuesto del punto (9) antes mencionado o uno de sus profármacos para la fabricación de un medicamento para la supresión de la producción de azúcar;
(23) uso del compuesto del punto (1) antes mencionado o uno de sus profármacos o el compuesto del punto (9) antes mencionado o uno de sus profármacos para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de diabetes;
y similares.

Efecto de la invención

Como el compuesto de la presente invención tiene una acción antagonista de glucagón y una superior eficacia (supresión del aumento de glucosa en sangre, acción hipoglucémica y similares), es de utilidad para la prevención o el tratamiento de diabetes y similares.

Descripción detallada de la invención

En la presente memoria descriptiva, el "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C_{1-10}" incluyen metilo, etilo, propilo,

isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C_{1-6}" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C_{1-6} ramificado" incluyen isopropilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquenilo C_{2-10}" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 1-octenilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquenilo C_{2-6}" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 5-hexenilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquinilo C_{2-10}" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 1-octinilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquinilo C_{2-6}" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6}" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquenil C_{2-6}-oxi" incluyen eteniloxi y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C_{3-10}" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,2,1]octilo, biciclo[3,2,2]nonilo, biciclo[3,3,1]nonilo, biciclo[4,2,1]nonilo, biciclo[4,3,1]decilo, adamantilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C_{3-6}" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El grupo cicloalquilo C_{3-6} y el grupo cicloalquilo C_{3-10} pueden formar un grupo de anillo fusionado con un anillo benceno y los ejemplos de tal grupo de anillo fusionado incluyen indanilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquenilo C_{3-10}" incluyen ciclopropenilo (por ejemplo, 2-ciclopropen-1-ilo), ciclobutenilo (por ejemplo, 2-ciclobuten-1-ilo), ciclopentenilo (por ejemplo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo), ciclohexenilo (por ejemplo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo), cicloheptenilo (por ejemplo, 2-ciclohepten-1-ilo), ciclooctenilo (por ejemplo, 2-cicloocten-1-ilo) y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquenilo C_{3-6}" incluyen ciclopropenilo (por ejemplo, 2-ciclopropen-1-ilo), ciclobutenilo (por ejemplo, 2-ciclobuten-1-ilo), ciclopentenilo (por ejemplo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo), ciclohexenilo (por ejemplo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo) y similares.

El grupo cicloalquenilo C_{3-6} y el grupo cicloalquenilo C_{3-10} pueden formar un grupo de anillo fusionado con un anillo benceno y los ejemplos de tal grupo de anillo fusionado incluyen dihidronaftilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalcadienilo C_{4-10}" incluyen 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, 2,5-ciclohexadien-1-ilo y similares.

El grupo cicloalcadienilo C_{4-10} puede formar un grupo de anillo fusionado con un anillo benceno y los ejemplos de tal grupo de anillo fusionado incluyen fluorenilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilo C_{6-14}" incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilo, bifenililo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilo C_{6-10}" incluyen fenilo, naftilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aril C_{6-14}-oxi" incluyen feniloxi y naftiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquilo C_{7-13}" incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo, bifenililmetilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquil C_{7-13}-oxi" incluyen benciloxi y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilalquenilo C_{8-13}" incluyen estirilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico" incluyen los siguientes grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen un grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (con preferencia, de 5 ó 6 miembros) que contiene, como un átomo constitutivo del anillo además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de

nitrógeno y un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático fusionado incluyen un grupo derivado de un anillo fusionado en donde 1 ó 2 anillos seleccionados de un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina), un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (por ejemplo, tiofeno) y un anillo benceno y un anillo correspondiente a un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros son condensados y similares.

Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico aromático incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos tales como furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por

ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (por ejemplo, 1,2,4-triazin-1-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo) y similares;

grupos heterocíclicos aromáticos fusionados tales como quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (por ejemplo, 3-isoquinolilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (por ejemplo, 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofuranilo (por ejemplo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo), benzisoxazolilo (por ejemplo, 7-benzisoxazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (por ejemplo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (por ejemplo, 1H-indazol-3-ilo), pirrolopirazinilo (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), tienopiridinilo (por ejemplo, tieno[2,3-b]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridinilo

(por ejemplo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazolotienilo (por ejemplo, 2H-pirazolo[3,4-b]tiofen-2-ilo), pirazolotriazinilo (por ejemplo, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo) y similares;
y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros, por ejemplo, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (con preferencia 5 ó 6 miembros) que contiene, como un átomo constitutivo del anillo además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (el átomo de azufre está opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno y un grupo heterocíclico no aromático fusionado de 8 a 12 miembros. Los ejemplos del grupo heterocíclico no aromático fusionado incluyen un grupo derivado de un anillo fusionado en donde 1 ó 2 anillos seleccionados de un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina), un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (por ejemplo, tiofeno) y un anillo benceno y un anillo correspondiente al grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros son condensados (opcionalmente, también parcialmente saturados) y similares.

Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico no aromático incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos tales como oxetanilo (por ejemplo, 3-oxetanilo),

pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo), piperidinilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolino), tiomorfolinilo (por ejemplo, tiomorfolino), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo), hexametileniminilo (por ejemplo, hexametilenimin-1-ilo), oxazolidinilo (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo), tiazolidinilo (por ejemplo, tiazolidin-2-ilo), dihidrotiopiranilo (por ejemplo, dihidrotiopiran-3-ilo, dihidrotiopiran-4-ilo), imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo), oxazolinilo (por ejemplo, oxazolin-2-ilo), tiazolinilo (por ejemplo, tiazolin-2-ilo), imidazolinilo (por ejemplo, imidazolin-2-ilo, imidazolin-3-ilo), dioxolilo (por ejemplo, 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), piranilo (por ejemplo, 4-piranilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-oxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1-oxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrofurano-2-ilo), pirazolidinilo (por ejemplo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo), pirazolinilo (por ejemplo, pirazolin-1-ilo),

tetrahidropirimidinilo (por ejemplo, tetrahidropirimidin-1-ilo), dihidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo) y similares;
grupos heterocíclicos no aromáticos fusionados tales como dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), dihidroisoindolilo (por ejemplo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), dihidrobenzodioxinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), dihidrobenzodioxepinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo), tetrahidrobenzofuranilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-ilo), cromenilo (por ejemplo, 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo), dihidrocromenilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-cromen-2-ilo), dihidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroquinolin-4-ilo), tetrahidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo), dihidroftalazinilo (por ejemplo, 1,4-dihidroftalazin-4-ilo) y similares;
y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros" incluyen anillo de 5 ó 6 miembros de entre los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos y los grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos antes mencionados.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos específicos del "heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros" incluyen anillos correspondientes al grupo de anillo de 5 ó 6 miembros de entre los grupos heterocíclicos aromáticos antes mencionados, por ejemplo, furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos específicos del "heterociclo aromático de 5 miembros" incluyen anillos correspondientes a los grupos de anillo de 5 miembros de entre los grupos heterocíclicos aromáticos antes mencionados, por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterociclil-oxi aromático de 4 a 12 miembros" incluyen grupos en donde un grupo oxi está unido con el grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros antes mencionado, por ejemplo, piridiloxi y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterociclil-oxi no aromático de 4 a 12 miembros" incluyen grupos en donde un grupo oxi está unido con el grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros antes mencionado, por ejemplo, tetrahidropiraniloxi, tetrahidrotiopiraniloxi, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiraniloxi y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterociclil-carbonilo aromático de 4 a 12 miembros" incluyen grupos en donde un grupo carbonilo está unido con el grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros antes mencionado, por ejemplo, furilcarbonilo, tienilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, isooxazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, tiazolilcarbonilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterociclil-carbonilo no aromático de 4 a 12 miembros" incluyen grupos en donde un grupo carbonilo está unido con el grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros, por ejemplo, tetrahidrofurilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil C_{1-6}-carbonilo" incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, isobutanoilo, ter-butanoilo, pentanoilo, isopentanoilo, hexanoilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi" incluyen acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, isobutanoiloxi, ter-butanoiloxi, pentanoiloxi, isopentanoiloxi, hexanoiloxi y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6}-carbonil" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquil C_{3-10}-carbonilo" incluyen

ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aril C_{6-14}-carbonilo" incluyen benzoilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil C_{1-6}-tio" incluyen metiltio, etiltio, isopropiltio y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aril C_{6-14}-tio" incluyen feniltio, naftiltio y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquil C_{7-13}-tio" incluyen benciltio y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aril C_{6-14}-sulfonilo" incluyen bencensulfonilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilen C_{1-3}-dioxi" incluyen metilendioxi, etilendioxi y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" incluyen grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, grupo alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, grupo alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, grupo cicloalquenilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, grupo cicloalcadienilo C_{4-10} opcionalmente sustituido y grupo arilo

C_{6-14} opcionalmente sustituido, grupo aralquilo C_{7-13} opcionalmente sustituido, grupo arilalquenilo C_{8-13} opcionalmente sustituido y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidroxi opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de

(1) grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido (con preferencia, grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido),

(2) grupo alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido,

(3) grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido,

(4) grupo cicloalquenilo C_{3-10} opcionalmente sustituido,

(5) grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido,

(6) grupo aralquilo C_{7-13} opcionalmente sustituido,

(7) grupo arilalquenilo C_{8-13} opcionalmente sustituido,

(8) grupo alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido,

(9) grupo heterocíclico opcionalmente sustituido

y similares.

En la presente memoria descriptiva, el grupo alquilo C_{1-6}, grupo alquilo C_{1-10}, grupo alquenilo C_{2-10}, grupo alquinilo C_{2-10} y grupo alquil C_{1-6}-carbonilo del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido", "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido", "grupo alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido", "grupo alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido" y "grupo alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido" tienen opcionalmente 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes en cada una de las posiciones sustituibles.

Los ejemplos de tal sustituyente incluyen el siguiente grupo de sustituyentes A:

(grupo A de sustituyentes)

(1) grupo cicloalquilo C_{3-10};

(2) grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) grupo hidroxi,

(c) grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(d) átomo de halógeno;

(3) grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) grupo hidroxi,

(c) grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(d) átomo de halógeno;

(4) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) grupo hidroxi,

(c) grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(d) átomo de halógeno y

(e) grupo oxo;

(5) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) átomo de halógeno y

(ii) grupo alcoxi C_{1-6},

(b) grupo alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(c) grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(d) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(e) grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(f) grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros;

(6) grupo alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(7) grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno,

(b) grupo alcoxi C_{1-6} y

(c) grupo arilo C_{6-14};

(8) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(9) grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(10) grupo tiocarbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(11) grupo sulfamoilo opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(12) grupo carboxi;

(13) grupo hidroxi;

(14) grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno,

(b) grupo carboxi,

(c) grupo alcoxi C_{1-6},

(d) grupo cicloalquilo C_{3-6},

(e) grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C_{6-14},

(f) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C_{1-6} y grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(g) grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) átomo de halógeno y

(ii) grupo alquilo C_{1-6},

(h) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6},

(i) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(j) grupo alquil C_{1-6}-tio y

(k) grupo hidroxi;

(15) grupo alquenil C_{2-6}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(16) grupo aralquil C_{7-13}-oxi;

(17) grupo aril C_{6-14}-oxi;

(18) grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi;

(19) grupo heterociclil-oxi aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(ii) grupo ciano;

(20) grupo heterociclil-oxi no aromático de 4 a 12 miembros;

(21) grupo aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno y

(b) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(22) grupo heterociclil-carbonilo aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(23) grupo heterociclil-carbonilo no aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(24) grupo mercapto;

(25) grupo alquil C_{1-6}-tio opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno y

(b) grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo;

(26) grupo aralquil C_{7-13}-tio;

(27) grupo aril C_{6-14}-tio;

(28) grupo ciano;

(29) grupo nitro;

(30) átomo de halógeno;

(31) grupo alquilen C_{1-3}-dioxi.

Cuando se usan dos o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, el anillo benceno, grupo arilo C_{6-14}, grupo cicloalquenilo C_{3-10}, grupo cicloalcadienilo C_{4-10}, grupo aralquilo C_{7-13} y grupo arilalquenilo C_{8-13} del "anillo benceno opcionalmente sustituido", "grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquenilo C_{3-10} opcionalmente sustituido", "grupo cicloalcadienilo C_{4-10} opcionalmente sustituido", "grupo aralquilo C_{7-13} opcionalmente sustituido" y "grupo arilalquenilo C_{8-13} opcionalmente sustituido" tienen cada uno opcionalmente 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles.

Los ejemplos de tal sustituyente incluyen el siguiente grupo B de sustituyentes:

(grupo B de sustituyentes)

(1) grupo cicloalquilo C_{3-10};

(2) grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) grupo hidroxi,

(c) grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(d) átomo de halógeno;

(3) grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) grupo hidroxi,

(c) grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(d) átomo de halógeno;

(4) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) grupo hidroxi,

(c) grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
(d) átomo de halógeno y
(e) grupo oxo;
(5) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados de
(a) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(i) átomo de halógeno y
(ii) grupo alcoxi C_{1-6},
(b) grupo alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
(c) grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
(d) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
(e) grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
(f) grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros,
(g) grupo aril C_{6-14}-carbonilo (por ejemplo, benzoilo),
(h) grupo aril C_{6-14}-sulfonilo (por ejemplo, bencensulfonilo) y
(i) grupo aralquilo C_{7-13} (por ejemplo, bencilo);
(6) grupo alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
(7) grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno,

(b) grupo alcoxi C_{1-6} y

(c) grupo arilo C_{6-14};

(8) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(9) grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(10) grupo tiocarbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(11) grupo sulfamoilo opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(12) grupo carboxi;

(13) grupo hidroxi;

(14) grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno,

(b) grupo carboxi,

(c) grupo alcoxi C_{1-6},

(d) grupo cicloalquilo C_{3-6},

(e) grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupo arilo C_{6-14}s,

(f) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C_{1-6} y grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(g) grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) átomo de halógeno y

(ii) grupo alquilo C_{1-6},

(h) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6},

(i) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(j) grupo alquil C_{1-6}-tio y

(k) grupo hidroxi;

(15) grupo alquenil C_{2-6}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(16) grupo aralquil C_{7-13}-oxi;

(17) grupo aril C_{6-14}-oxi;

(18) grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi;

(19) grupo heterociclil-oxi aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(ii) grupo ciano;

(20) grupo heterociclil-oxi no aromático de 4 a 12 miembros;

(21) grupo aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno y

(b) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(22) grupo heterociclil-carbonilo aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(23) grupo heterociclil-carbonilo no aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(24) grupo mercapto;

(25) grupo alquil C_{1-6}-tio opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno y

(b) grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo;

(26) grupo aralquil C_{7-13}-tio;

(27) grupo aril C_{6-14}-tio;

(28) grupo ciano;

(29) grupo nitro;

(30) átomo de halógeno;

(31) grupo alquilen C_{1-3}-dioxi;

(32) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno,

(b) grupo carboxi,

(c) grupo hidroxi,

(d) grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(e) grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} y

(f) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6};

(33) grupo alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno,

(b) grupo carboxi,

(c) grupo hidroxi,

(d) grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(e) grupo alcoxi C_{1-6} y

(f) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6}(s); y

(34) grupo aralquilo C_{7-13} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) grupo hidroxi,

(c) grupo alcoxi C_{1-6} y

(d) átomo de halógeno.

Cuando se usan dos o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, el grupo cicloalquilo C_{3-10} del "grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido" tiene opcionalmente 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen el grupo B de sustituyentes antes mencionado y el grupo oxo. Cuando se usan dos o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, cuando el "grupo heterocíclico" y "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" son grupos heterocíclicos aromáticos, los grupos heterocíclicos aromáticos tienen opcionalmente 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles.

Los ejemplos de tal sustituyente incluyen el grupo B de sustituyentes antes mencionado. Cuando se usan dos o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, cuando el "grupo heterocíclico" y "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros" son grupos heterocíclicos no aromáticos, los grupos heterocíclicos no aromáticos tienen opcionalmente 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles.

Los ejemplos de tal sustituyente incluyen el grupo B de sustituyentes antes mencionado y grupo oxo. Cuando se usan dos o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, el heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros y el heterociclo aromático de 5 miembros del "heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" y "heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido" tienen cada uno opcionalmente 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes en

posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen el grupo B de sustituyentes antes mencionado. Cuando se usan dos o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "acilo" incluyen grupos representado por la fórmulas: $-CO-R^A$, $-CO-OR^A$, $-S(O)_3-R^A$, $-S(O)_2-R^A$, $-S(O)-R^A$, $-CO-NR^{A'}R^{B'}$, $-CS-NR^{A'}R^{B'}$, $-S(O)_2-NR^{A'}R^{B'}$ y similares.

En la fórmula, R^A es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido. $R^{A'}$ y $R^{B'}$ son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o $R^{A'}$ y $R^{B'}$ forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno.

Los ejemplos del te "heterociclo no aromático que contiene nitrógeno" del "heterociclo no aromático opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno" formado por $R^{A'}$ y $R^{B'}$, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, incluyen heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno, como un átomo constitutivo del anillo además de átomo de carbono, al menos un átomo de nitrógeno y también opcionalmente que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre (el átomo de azufre puede estar oxidado) y átomo de nitrógeno. Los ejemplos preferidos de tal heterociclo no aromático que contiene

nitrógeno incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y similares.

El heterociclo no aromático que contiene nitrógeno tiene opcionalmente 1 a 5 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Como tal sustituyente, se pueden mencionar el grupo B de sustituyentes antes mencionado y el grupo oxo. Cuando se usan dos o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos preferidos del "grupo acilo" incluyen

(1) grupo formilo;

(2) grupo carboxi;

(3) grupo alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno,

(b) grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(c) grupo arilo C_{6-14} y

(d) grupo alcoxi C_{1-6};

(4) grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno,

(b) grupo arilo C_{6-14} y

(c) grupo alcoxi C_{1-6};

(5) grupo cicloalquil C_{3-10}-carbonilo;

(6) grupo aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(7) grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) átomo de halógeno,

(ii) grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(iii) grupo arilo C_{6-14},

(iv) grupo alcoxi C_{1-6} y

(v) grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros,

(b) grupo cicloalquilo C_{3-10},

(c) grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) átomo de halógeno,

(ii) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(iii) grupo alcoxi C_{1-6} y

(d) grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros;

(8) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno y

(b) grupo arilo C_{6-14};

(9) grupo aril C_{6-14}-sulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(10) grupo sulfamoilo opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno y

(b) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con grupo oxo;

(11) grupo tiocarbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
(12) grupo heterociclil-carbonilo aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
(13) grupo heterociclil-carbonilo no aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
y similares.

Se explica el compuesto (I).

El anillo A es un anillo benceno opcionalmente sustituido o heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

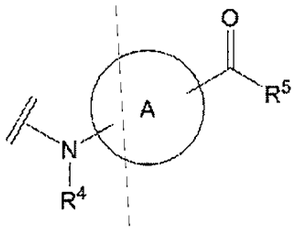
El heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros para el anillo A es con preferencia piridina.

El "anillo benceno" o "heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros" del "anillo benceno opcionalmente sustituido o heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" para el anillo A opcionalmente tiene también 1 a 4 sustituyentes en posiciones sustituibles además de "grupo -NR^4-" y "grupo -CO-R^5".

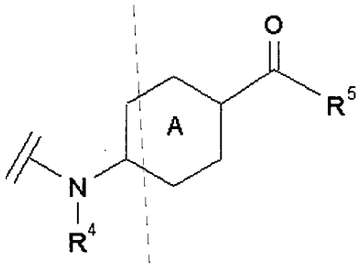
El anillo A es con preferencia un anillo benceno o heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridina), con mayor preferencia benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros (por ejemplo, piridina), con

preferencia particular, un anillo benceno, con un sustituyente distinto del "grupo $-NR^4-$" y el "grupo $-CO-R^5$".

Cuando el anillo A es benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros, la siguiente parte que contiene el anillo A en la fórmula (I):



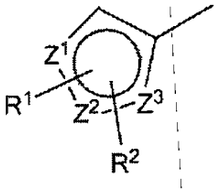
es con preferencia



en donde los símbolos distintos del anillo A son como se definieron con anterioridad.

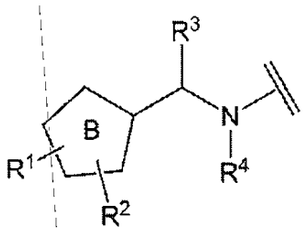
El anillo B es pirazol.

Los ejemplos específicos de pirazol para el anillo B incluyen

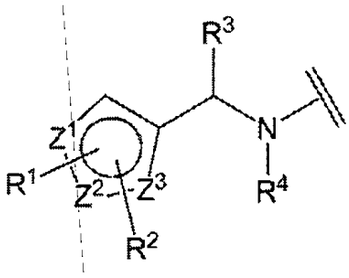


en donde Z^1, Z^2 y Z^3 son: 1) Z^1 y Z^2 son átomos de nitrógeno y Z^3 es un átomo de carbono o 2) Z^2 y Z^3 son átomos de nitrógeno y Z^1 es un átomo de carbono; R^1 y R^2 son como se definieron con anterioridad y estos grupos están sustituidos en cualquier posición sustituible de un anillo pirazol.

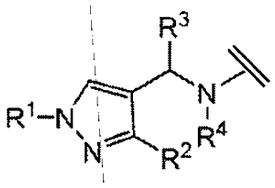
La siguiente parte que contiene el anillo B en la fórmula (I):

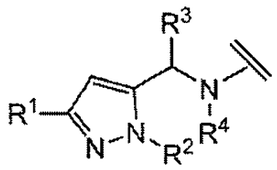


es específicamente

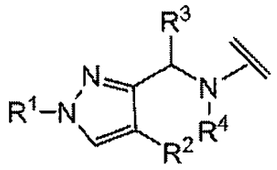


con preferencia

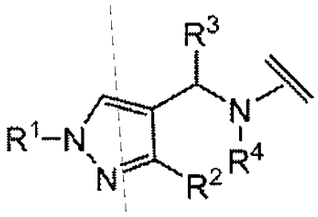




o



con mayor preferencia



en donde cada símbolo en la fórmula es como se definió con anterioridad.

R^1 y R^2 son cada uno, de modo independiente, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi opcionalmente sustituido o acilo.

R^1 es con preferencia

(1) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, 1,1-dimetilpropilo),

(2) grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo) o

(3) grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros aromático (por ejemplo, piridilo),

con mayor preferencia

(1) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, 1,1-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor),

(b) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) y

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(2) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro),

(b) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) y

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) o

(3) grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros aromático (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro),

(b) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) y

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor).

R^2 es con preferencia

(1) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, n-propilo, isopropilo),

(2) grupo hidroxi sustituido con grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, a saber, grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, isopropoxi) o

(3) grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo), con mayor preferencia

(1) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, n-propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro),

(b) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo),

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y

(d) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, morfolino),

(2) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro),

(b) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) y

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) o

(3) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo).

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

El "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^3 es con preferencia un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

R^3 es con preferencia

(1) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (con preferencia, grupo alquilo C_{1-6} ramificado (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 1-etilpropilo)),

(2) grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo) o

(3) grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo, piperidilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo),

con mayor preferencia

(1) grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, grupo alquilo C_{1-6} ramificado (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 1-etilpropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(b) grupo aril C_{6-14}-oxi (por ejemplo, feniloxi),

(c) grupo aralquil C_{7-13}-oxi (por ejemplo, benciloxi),

(d) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

(e) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, piperidilo, morfonilo),

(f) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, isopropilsulfonilo) y

(g) grupo aril C_{6-14}-sulfonilo (por ejemplo, bencensulfonilo),

(2) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo) o

(3) grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo, piperidilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo).

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

R^4 es con preferencia un átomo de hidrógeno.

R^5 es un grupo representado por $-(CH_2)_3-COOR^{11}$ o $-NR^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-COOR^{11}$ en donde R^6, R^7, R^8, R^9 y R^{11} son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} y R^{10} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo hidroxi.

R^6 es con preferencia un átomo de hidrógeno o metilo, con mayor preferencia un átomo de hidrógeno.

R^7 es con preferencia un átomo de hidrógeno.

R^8 es con preferencia un átomo de hidrógeno.

R^9 es con preferencia un átomo de hidrógeno, metilo o etilo, con mayor preferencia un átomo de hidrógeno.

R^{10} es con preferencia un átomo de hidrógeno, metilo o etilo, con mayor preferencia un átomo de hidrógeno.

R^{11} es con preferencia un átomo de hidrógeno, metilo o etilo, con mayor preferencia un átomo de hidrógeno.

R^5 es con preferencia $-NR^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-COOR^{11}$.

De los compuestos (I), se prefiere un compuesto en donde R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, es un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o es un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, es un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 es $-(CH_2)_3-COOR^{11}$ o $-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$;

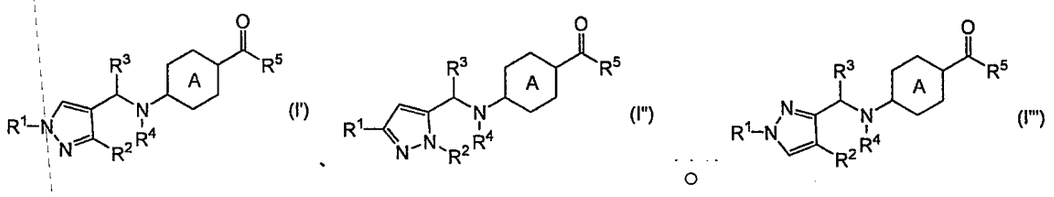
R^6 es un átomo de hidrógeno o metilo;

R^9 es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo;

R^{10} es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo; y

R^{11} es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo.

Cuando el anillo A es un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros, los ejemplos preferidos específicos de la fórmula (I) incluyen las siguientes fórmulas (I'), (I") y (I"')



en donde cada símbolo distinto del anillo A es como se definió con anterioridad; el compuesto representado por las fórmulas (I'), (I") y (I"') antes mencionadas y sus sales están comprendidos en el compuesto (I).

La fórmula (I) es con mayor preferencia la fórmula (I').

Los ejemplos preferidos del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

(Compuesto A)

En la fórmula (I), se prefiere un compuesto en donde el anillo A es un anillo benceno o heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros (con preferencia, piridina);

el anillo B es pirazol;

R^1 es

(1) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, 1,1-dimetilpropilo),

(2) grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo) o

(3) grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros aromático (por ejemplo, piridilo);

R^2 es

(1) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, n-propilo, isopropilo),

(2) grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, isopropoxi) o

(3) grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclohexilo);

R^3 es

(1) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (con preferencia, grupo alquilo C_{1-6} ramificado (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 1-etilpropilo)),

(2) grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo) o

(3) grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo, piperidilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo);

R^4 es un átomo de hidrógeno; y

R^5 es $-(CH_2)_3-COOR^{11}$ o $-NR^6-(CH_2)_2-COOR^{11}$ (con preferencia, $-NR^6-(CH_2)_2-COOR^{11}$)

en donde R^6 es un átomo de hidrógeno o metilo (con preferencia, un átomo de hidrógeno), y

R^{11} es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo (con preferencia, un átomo de hidrógeno);

o una de sus sales.

(Compuesto A-1)

Un compuesto de la fórmula (I), que es un compuesto de la fórmula (I') o (I") (con preferencia, fórmula (I')), en donde, el anillo A es un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros (por ejemplo, piridina);

R^1 es

(1) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, 1,1-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor),

(b) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) y

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(2) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro),

(b) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) y

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) o

(3) grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros aromático (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro),

(b) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) y

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor);

R^2 es

(1) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, n-propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro),

(b) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) y

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(2) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro),

(b) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) y

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) o

(3) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo);

R^3 es

(1) grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, grupo alquilo C_{1-6} ramificado (por ejemplo, isobutilo, 1-etilpropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(b) grupo aril C_{6-14}-oxi (por ejemplo, feniloxi),

(c) grupo aralquil C_{7-13}-oxi (por ejemplo, benciloxi),

(d) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

(e) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, piperidilo, morfonilo),

(f) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, isopropilsulfonilo) y

(g) grupo aril C_{6-14}-sulfonilo (por ejemplo, bencensulfonilo),

(2) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo) o
(3) grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo, piperidilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo);
R^4 es un átomo de hidrógeno; y
R^5 es $-(CH_2)_3-COOH$ o $-NR^6-(CH_2)_2-COOH$, con preferencia $-NR^6-(CH_2)_2-COOH$
en donde R^6 es un átomo de hidrógeno o metilo (con preferencia, átomo de hidrógeno));
o una de sus sales.
(Compuesto A-2)

Un compuesto de la fórmula (I), que es un compuesto de la fórmula (I'), (I") o (I"') (con preferencia, fórmula (I')),
en donde, el anillo A es un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros (por ejemplo, piridina);
R^1 es
(1) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, 1,1-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor),
(b) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) y
(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),
(2) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro),

(b) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) y

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor),

o

(3) grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros aromático (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro),

(b) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) y

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor);

R^2 es

(1) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, n-propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro),

(b) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo),

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y

(d) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, morfolino)

(2) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro),

(b) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) y

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) o

(3) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo);

R^3 es

(1) grupo alquilo C_{1-6}(con preferencia, grupo alquilo C_{1-6} ramificado (por ejemplo, isobutilo, 1-etilpropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(b) grupo aril C_{6-14}-oxi (por ejemplo, feniloxi),

(c) grupo aralquil C_{7-13}-oxi (por ejemplo, benciloxi),

(d) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

(e) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, piperidilo, morfonilo),

(f) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, isopropilsulfonilo) y

(g) grupo aril C_{6-14}-sulfonilo (por ejemplo, bencensulfonilo),

(2) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo) o

(3) grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo, piperidilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo);

R^4 es un átomo de hidrógeno; y

R^5 es $-(CH_2)_3-COOR^{11}$ o $-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$, con preferencia $-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$

en donde R^6 es un átomo de hidrógeno o metilo (con preferencia, un átomo de hidrógeno),

R^9 es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo (con preferencia, un átomo de hidrógeno),

R^{10} es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo (con preferencia, un átomo de hidrógeno),

R^{11} es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo (con preferencia, un átomo de hidrógeno);

o una de sus sales.

(Compuesto A-3)

ácido 3-[({4-[(Ciclohexil{3-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico o una de sus sales (Ejemplo 1);

ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico o una de sus sales (Ejemplo 70); o

ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico o una de sus sales (Ejemplo 76).

El compuesto (IA) se explica a continuación.

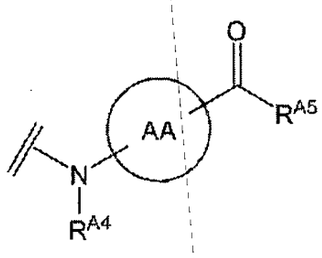
El anillo AA es un anillo benceno opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

El heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros para el anillo AA es con preferencia piridina.

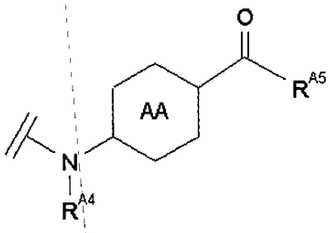
El "anillo benceno" o "heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros" del "anillo benceno opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" para el anillo AA opcionalmente tiene también 1 a 4 sustituyentes en posiciones sustituibles además del "grupo $-NR^{A4}-$" y "grupo $-CO-R^{A5}$".

El anillo AA es con preferencia un anillo benceno o heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridina), con mayor preferencia un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros (por ejemplo, piridina), con preferencia particular, un anillo benceno, que no tiene un sustituyente además del "grupo $-NR^{A4}-$" y el "grupo $-CO-R^{A5}$".

Cuando el anillo AA es un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros, la siguiente parte que contiene el anillo AA en la fórmula (IA)



es con preferencia



en donde cada símbolo distinto del anillo AA es como se definió con anterioridad.

El anillo AB es un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido.

El heterociclo aromático de 5 miembros para el anillo AB es con preferencia pirrol, tiofeno, furano, imidazol o pirazol.

El "heterociclo aromático de 5 miembros" del "heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido" para el anillo AB opcionalmente tiene también 1 ó 2 sustituyentes en posiciones sustituibles además del "grupo $-CH(R^{A3})-$".

El anillo AB es con preferencia heterociclo aromático de 5 miembros (por ejemplo, pirrol, tiofeno, furano, imidazol, pirazol, pirrol) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(b) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo),

(c) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) que opcionalmente tiene 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo)

opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor),

(d) grupo ciano,

(e) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y

(f) átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de bromo).

El anillo AC es un anillo benceno opcionalmente sustituido o heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

El heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros para el anillo AC es con preferencia piridina.

El "anillo benceno" o "heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros" del "anillo benceno opcionalmente sustituido o heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" para el anillo AC opcionalmente tiene también 1 a 4 sustituyentes en posiciones sustituibles.

El anillo AC es con preferencia

(1) un anillo benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor),

(b) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo),

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isobutoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(ii) grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo),

(iii) grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(i') átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro) y
(ii') grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),
(iv) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, oxetanilo, tetrahidrofurilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),
(v) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
(vi) grupo alquil C_{1-6}-tio (por ejemplo, metiltio) y
(vii) grupo hidroxi,
(d) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro),
(e) grupo aralquil C_{7-13}-oxi (por ejemplo, benciloxi),
(f) grupo heterociclil-oxi no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, tetrahidropiraniloxi, tetrahidrotiopiraniloxi, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiraniloxi),
(g) grupo heterociclil-oxi aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, piridiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(i) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) y
(ii) grupo ciano,
(h) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo),
(i) grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo)

opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y

(ii) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(j) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, morfolino, tiomorfolino),

(k) grupo aralquilo C_{7-13} (por ejemplo, bencilo),

(l) grupo ciano,

(m) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados de

(i) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(ii) grupo alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo),

(iii) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),

(iv) grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo),

(v) grupo aril C_{6-14}-carbonilo (por ejemplo, benzoilo),

(vi) grupo aril C_{6-14}-sulfonilo (por ejemplo, bencensulfonilo) y

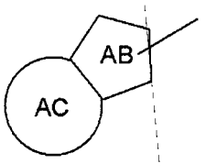
(vii) grupo aralquilo C_{7-13} (por ejemplo, bencilo) y

(n) grupo aril C_{6-14}-sulfonilo (por ejemplo, bencensulfonilo) o

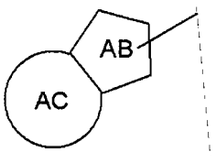
(2) heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridina) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor),
(b) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo),
(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(i) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
(ii) grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo),
(d) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo),
(e) grupo aralquil C_{7-13}-oxi (por ejemplo, benciloxi) y
(f) grupo heterociclil-oxi no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, tetrahidropiraniloxi).

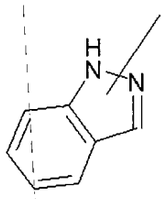
En la fórmula (IA), la parte representada por



es un grupo derivado de un anillo bicíclico formado por el anillo AB y el anillo AC que tiene un lado de cada anillo en común (es decir, condensado). Aquí, el lado del anillo AB y el lado del anillo AC incluida en la formación del anillo bicíclico están unidos en la misma multiplicidad. Por ejemplo, cuando en la fórmula (IA), la parte representada por



es un grupo representado por



,

el anillo AB es "pirazol" y el anillo AC es "benceno".

En el anillo fusionado formado por el anillo AC y el anillo AB, el "grupo $-CH(R^{A3})-$" está presente en cualquier posición unible en el anillo AB.

R^{A3} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

El "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^{A3} es con preferencia un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

R^{A3} es con preferencia

(1) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (con preferencia, grupo alquilo C_{1-6} ramificado (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 1-etilpropilo)),

(2) grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo) o

(3) grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo, piperidilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo),

con mayor preferencia

(1) grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, butilo, hexilo, grupo alquilo C_{1-6} ramificado (por ejemplo,

isopropilo, isobutilo, 1-etilpropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(b) grupo aril C_{6-14}-oxi (por ejemplo, feniloxi),

(c) grupo aralquil C_{7-13}-oxi (por ejemplo, benciloxi),

(d) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

(e) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, piperidilo, morfonilo),

(f) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, isopropilsulfonilo),

(g) grupo aril C_{6-14}-sulfonilo (por ejemplo, bencensulfonilo) y

(h) grupo alquil C_{1-6}-tio (por ejemplo, metiltio),

(2) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo),

(3) grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo, piperidilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) o

(4) arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo).

R^{A4} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

R^{A4} es con preferencia un átomo de hidrógeno.

R^{A5} es un grupo representado por $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$ o $-NR^{A6}-CR^{A7}R^{A8}-CR^{A9}R^{A10}-COOR^{A11}$, en donde R^{A6}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9} y R^{A11} son cada

uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} y R^{A10} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo hidroxi.

R^{A6} es con preferencia un átomo de hidrógeno o metilo, con mayor preferencia un átomo de hidrógeno.

R^{A7} es con preferencia un átomo de hidrógeno.

R^{A8} es con preferencia un átomo de hidrógeno.

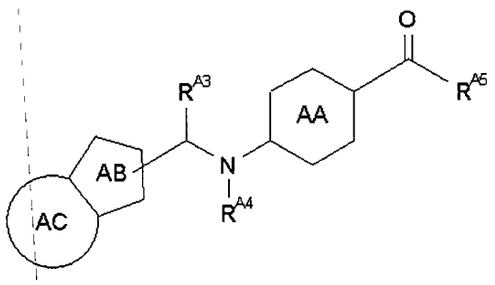
R^{A9} es con preferencia un átomo de hidrógeno.

R^{A10} es con preferencia un átomo de hidrógeno.

R^{A11} es con preferencia un átomo de hidrógeno, metilo o etilo, con mayor preferencia un átomo de hidrógeno.

R^{A5} es con preferencia $-NR^{A6}-CR^{A7}R^{A8}-CR^{A9}R^{A10}-COOR^{A11}$.

Cuando el anillo AA es un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros, los ejemplos preferidos específicos de la fórmula (I) incluyen la siguiente fórmula (IA')



(IA')

(en donde cada símbolo distinto del el anillo AA es como se definió con anterioridad).

Un compuesto representado por la fórmula (IA') antes mencionada y una de sus sales están incluidos en el compuesto (IA).

De los compuestos representados por la fórmula (IA') antes mencionada, se prefiere un compuesto en donde

R^{A3} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, es un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^{A4} es un átomo de hidrógeno;

R^{A5} es $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$ o $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$;

R^{A6} es un átomo de hidrógeno o metilo; y

R^{A11} es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo.

Los ejemplos preferidos del compuesto (IA) incluyen los siguientes compuestos.

(Compuesto AA)

En la fórmula (IA), se prefiere un compuesto en donde el anillo AA es un anillo benceno o heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridina);

el anillo AB es un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, pirrol, tiofeno, furano, imidazol, pirazol);

el anillo AC es un anillo benceno opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, piridina);

R^{A3} es

(1) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (con preferencia, grupo alquilo C_{1-6} ramificado (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 1-etilpropilo)),

(2) grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclohexilo) o

(3) grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo, piperidilo,

tetrahidrotiopiranilo, 1-oxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo);

R^{A4} es un átomo de hidrógeno; y

R^{A5} es $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$ o $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$, con preferencia $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$

en donde R^{A6} es un átomo de hidrógeno o metilo (con preferencia, un átomo de hidrógeno),

R^{A11} es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo (con preferencia, un átomo de hidrógeno);

o una de sus sales.

(Compuesto AA-1)

Un compuesto de la fórmula (IA), que es un compuesto de la fórmula (IA'), en donde

el anillo AA es un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros (por ejemplo, piridina);

el anillo AB es heterociclo aromático de 5 miembros (por ejemplo, tiofeno, furano, imidazol, pirazol) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),

(b) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo) y

(c) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo);

el anillo AC es

(1) un anillo benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor),

(b) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo),

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y

(d) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor) o

(2) heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridina) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor),

(b) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo),

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y

(d) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor);

R^{A3} es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, grupo alquilo C_{1-6} ramificado (por ejemplo, isobutilo, 1-etilpropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(b) grupo aril C_{6-14}-oxi (por ejemplo, feniloxi),

(c) grupo aralquil C_{7-13}-oxi (por ejemplo, benciloxi),

(d) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

(e) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, piperidilo, morfonilo),

(f) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, isopropilsulfonilo) y

(g) grupo aril C_{6-14}-sulfonilo (por ejemplo, bencensulfonilo),

(2) a grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo) o

(3) grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo, piperidilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo);

R^{A4} es un átomo de hidrógeno; y

R^{A5} es $-(CH_2)_3-COOH$ o $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOH$, con preferencia $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOH$

en donde R^{A6} es un átomo de hidrógeno o metilo (con preferencia, un átomo de hidrógeno);

o una de sus sales.

(Compuesto AA-2)

Un compuesto de la fórmula (IA), que es un compuesto de la fórmula (IA'), en donde

el anillo AA es un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros (por ejemplo, piridina);

el anillo AB es heterociclo aromático de 5 miembros (por ejemplo, tiofeno, furano, imidazol, pirazol) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(b) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo) y

(c) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo);

el anillo AC es

(1) un anillo benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor),
(b) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo),
(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(i) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
(ii) grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo),
(d) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor),
(e) grupo aralquil C_{7-13}-oxi (por ejemplo, benciloxi) y
(f) grupo heterociclil-oxi no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, tetrahidropiraniloxi) o
(2) heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridina) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(a) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor),
(b) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo),
(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(i) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
(ii) grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo),
(d) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor),
(e) grupo aralquil C_{7-13}-oxi (por ejemplo, benciloxi) y
(f) grupo heterociclil-oxi no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, tetrahidropiraniloxi);

R^{A3} es

(1) grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, grupo alquilo C_{1-6} ramificado (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 1-etilpropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(b) grupo aril C_{6-14}-oxi (por ejemplo, feniloxi),

(c) grupo aralquil C_{7-13}-oxi (por ejemplo, benciloxi),

(d) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

(e) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, piperidilo, morfonilo),

(f) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, isopropilsulfonilo) y

(g) grupo aril C_{6-14}-sulfonilo (por ejemplo, bencensulfonilo),

(2) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo) o

(3) grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo, piperidilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo);

R^{A4} es un átomo de hidrógeno; y

R^{A5} es $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$ o $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$, con preferencia $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$

en donde R^{A6} es un átomo de hidrógeno o metilo (con preferencia, un átomo de hidrógeno) y R^{A11} es un átomo de

hidrógeno, metilo o etilo (con preferencia, un átomo de hidrógeno));

o una de sus sales.

(Compuesto AA-3)

Un compuesto de la fórmula (IA), que es un compuesto de la fórmula (IA'), en donde

el anillo AA es un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros (por ejemplo, piridina);

el anillo AB es un heterociclo aromático de 5 miembros (por ejemplo, pirrol, tiofeno, furano, imidazol, pirazol, pirrol) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(b) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo),

(c) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) que opcionalmente tiene 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor),

(d) grupo ciano,

(e) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y

(f) átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de bromo);

el anillo AC es

(1) anillo benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor),
(b) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo),
(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isobutoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(i) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),
(ii) grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo),
(iii) grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(i') átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro) y
(ii') grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),
(iv) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, oxetanilo, tetrahidrofurilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),
(v) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
(vi) grupo alquil C_{1-6}-tio (por ejemplo, metiltio) y
(vii) grupo hidroxi,
(d) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro),
(e) grupo aralquil C_{7-13}-oxi (por ejemplo, benciloxi),
(f) grupo heterociclil-oxi no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, tetrahidropiraniloxi, tetrahidrotiopiraniloxi, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiraniloxi),

(g) grupo heterociclil-oxi aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, piridiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) y

(ii) grupo ciano,

(h) grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo),

(i) grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y

(ii) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(j) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, morfolino, tiomorfolino),

(k) grupo aralquilo C_{7-13} (por ejemplo, bencilo),

(l) grupo ciano,

(m) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados de

(i) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(ii) grupo alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo),

(iii) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),

(iv) grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo),

(v) grupo aril C_{6-14}-carbonilo (por ejemplo, benzoilo),

(vi) grupo aril C_{6-14}-sulfonilo (por ejemplo, bencensulfonilo) y

(vii) grupo aralquilo C_{7-13} (por ejemplo, bencilo) y

(n) grupo aril C_{6-14}-sulfonilo (por ejemplo, bencensulfonilo) o

(2) heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridina) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor),

(b) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexilo),

(c) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y

(ii) grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo),

(d) átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo),

(e) grupo aralquil C_{7-13}-oxi (por ejemplo, benciloxi) y

(f) grupo heterociclil-oxi no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, tetrahidropiraniloxi);

R^{A3} es

(1) grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, butilo, hexilo, grupo alquilo C_{1-6} ramificado (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 1-etilpropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(b) grupo aril C_{6-14}-oxi (por ejemplo, feniloxi),

(c) grupo aralquil C_{7-13}-oxi (por ejemplo, benciloxi),

(d) grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con el grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

(e) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (por ejemplo, piperidilo, morfonilo),

(f) grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, isopropilsulfonilo),

(g) grupo aril C_{6-14}-sulfonilo (por ejemplo, bencensulfonilo) y

(h) grupo alquil C_{1-6}-tio (por ejemplo, metiltio),

(2) grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo),

(3) grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo, piperidilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) o

(4) arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo);

R^{A4} es un átomo de hidrógeno; y

R^{A5} es $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$ o $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$, con preferencia, $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$

en donde R^{A6} es un átomo de hidrógeno o metilo (con preferencia, un átomo de hidrógeno) y R^{A11} es un átomo de

hidrógeno, metilo o etilo (con preferencia, un átomo de hidrógeno);

o una de sus sales.

(Compuesto AA-4)

ácido 3-{[(4-{[Ciclohexil(3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico o una de sus sales (Ejemplo A41);

ácido 3-{[(6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil](metil)amino}propanoico o una de sus sales Ejemplo A53);

ácido 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico o una de sus sales (Ejemplo A73);

ácido 3-[{[4-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico o una de sus sales (Ejemplo A78); o

ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico o una de sus sales (Ejemplo A83).

Como sales de los compuestos (I) y (IA), se prefieren las sales farmacológicamente aceptables correspondientes. Los ejemplos de dicha sal incluyen una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica, una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico, una sal con aminoácidos ácidos o básicos y similares.

Los ejemplos de preferencia de una sal con una base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sal de aluminio; sal de amonio y similares.

Los ejemplos de preferencia de la sal con la base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina [tris(hidroximetil)metilamina], ter-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina y similares.

Los ejemplos de preferencia de la sal con ácido inorgánico incluyen las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ejemplos de preferencia de la sal con ácido orgánico incluyen las sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los ejemplos de preferencia de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

Los ejemplos de preferencia de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

El término profármaco del compuesto (I) o (IA) significa un compuesto que es convertido en el compuesto (I) o (IA) en la condición fisiológica del organismo viviente por una reacción con una enzima, un ácido gástrico o similares, es decir, por oxidación, reducción, hidrólisis enzimática, etc.; por hidrólisis con ácido gástrico, etc.

Los ejemplos de los profármacos del compuesto (I) y compuesto (IA) incluyen un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) y el compuesto (IA) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) y el compuesto (IA) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranoilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o ter-butilación); un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxi en el compuesto (I) y el compuesto (IA) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxi en el compuesto (I) y el compuesto (IA) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación); un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) y el compuesto (IA) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) y el compuesto (IA) a una etilesterificación, fenilesterificación, carboximetilesterificación, dimetilaminometilesterificación,

pivaloiloximetilesterificación, etoxicarboniloxietilesterificación, ftalidilesterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificación, ciclohexiloxicarboniletilesterificación o metilamidación etc.) y similares. Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I) y el compuesto (IA) de acuerdo con un método conocido *per se*.

Un profármaco del compuesto (I) y el compuesto (IA) también puede ser uno que es convertido en el compuesto (I) y el compuesto (IA) en una condición fisiológica, tal como las descritas en el documento IYAKUHIN no KAIHATSU, Development de Pharmaceuticals, Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, Publicado por HIROKAWA SHOTEN, 1990.

Los compuestos (I) y (IA) y sus profármacos correspondientes (en ocasiones abreviados colectivamente como "el compuesto de la presente invención" en la presente memoria descriptiva) incluyen estereoisómeros tales como isómeros cis, trans y similares, formas óptimamente activas tales como racematos, compuestos R y compuestos S y similares. Según el tipo de anillo tal como anillo A y similares, los isómeros se pueden producir por conformación y dichos isómeros también se incluyen en el compuesto de la presente invención.

El compuesto de la presente invención se puede rotular con un isótopo (por ejemplo, ^{2}H, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I) y similares. El compuesto de la presente invención puede ser un hidrato, no hidrato, solvato o no solvato.

El compuesto de la presente invención tiene baja toxicidad y se puede usar como agente para la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades mencionadas más adelante en un mamífero (por ejemplo, humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, caballo, cerdo, mono) directamente o en la forma de una composición farmacéutica al mezclarlo con un portador farmacéuticamente aceptable y similares.

Aquí, los ejemplos de los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas usadas convencionalmente como excipiente, lubricante, aglutinante o desintegrante para las formas de dosificación sólida; como solvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, agente amortiguador o suavizante para la preparación líquida, y similares. De ser necesario, también se pueden usar aditivos de la preparación tales como conservadores, antioxidantes, colorantes, edulcorantes y similares.

Los ejemplos preferidos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábiga, pululano, ácido silícico anhidro liviano, silicato de aluminio sintético y aluminometasilicato de magnesio.

Los ejemplos preferidos de lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

Los ejemplos preferidos de aglutinante incluyen almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga,

metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Los ejemplos preferidos de desintegrante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, ácido silícico anhidro liviano e hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

Los ejemplos preferidos de solvente incluyen agua para inyección, salmuera fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semilla de algodón.

Los ejemplos preferidos de agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

Los ejemplos preferidos de agente de suspensión incluyen agentes tensioactivos tales como estearíltrietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo y similares; polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; polisorbatos y aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno.

Los ejemplos preferidos de agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

Los ejemplos preferidos de amortiguador incluyen amortiguadores tales como fosfato, acetato, carbonato, citrato y similares.

Los ejemplos preferidos de agente suavizante incluyen alcohol bencílico.

Los ejemplos preferidos de conservante incluyen paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos preferidos de antioxidante incluyen sulfito, ascorbato y similares.

Los ejemplos preferidos de colorante incluyen colores de alquitrán alimenticios acuosos (por ejemplo, colores alimenticios tales como Food Red No. 2 y No. 3, Food Yellow No. 4 y No. 5, Food Blue No. 1 y No. 2, etc.), colorantes de laca insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio de los colores de alquitrán alimenticios acuosos antes mencionados) y colorantes naturales (por ejemplo, β-caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo).

Los ejemplos preferidos de agente edulcorante incluyen sacarina de sodio, glicirrizinato de dipotasio, aspartamo y estevia.

Los ejemplos de la forma de dosificación de la composición farmacéutica antes mencionada incluyen preparaciones orales tales como comprimidos (inclusive de comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos de

película, comprimidos sublinguales, comprimidos de desintegración oral), cápsulas (inclusive de cápsulas blandas, microcápsulas), gránulos, polvos, grageas, jarabes, emulsiones, suspensiones, películas (por ejemplo, películas orales desintegrables) y similares; y agentes parenterales tales como inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, infusiones por goteo), preparaciones externas (por ejemplo, preparaciones dérmicas, ungüentos), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales), pellets, preparaciones nasales, preparaciones pulmonares (inhalantes), gotas oculares y similares. Estas se pueden administrar con seguridad por las vías oral o parenteral (por ejemplo, las administraciones tópica, rectal, intravenosa).

Estas preparaciones pueden ser preparaciones de liberación controlada (por ejemplo, microcápsulas de liberación sostenida) tales como preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, y similares.

Una composición farmacéutica se puede producir por un método convencionalmente usado en el campo técnico de la preparación farmacéutica, por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea japonesa y similares.

Si bien el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica varía según la forma de dosificación, la dosis del compuesto de la presente invención y similares, es, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 100 % en peso.

Durante la producción de una preparación oral, se puede aplicar un recubrimiento según sea necesario con el fin de enmascarar el sabor, la propiedad entérica o la durabilidad.

Los ejemplos de la base de recubrimiento que se usan para cobertura incluyen base de recubrimiento de azúcar, base de recubrimiento de película acuosa, base de recubrimiento de película entérica y base de recubrimiento de película de liberación sostenida.

Como base de recubrimiento de azúcar, se usa sacarosa. Además, se puede usar uno o más tipos seleccionados de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba y similares en combinación.

Los ejemplos de base de recubrimiento de película acuosa incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, etc.; polímeros sintéticos tales como dietilaminoacetato de polivinilacetal, copolímero E de aminoalquilmetacrilato [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona etc.; y polisacáridos tales como pululano, etc.

Los ejemplos de base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, etc.; polímeros acrílicos tales como copolímero L de ácido metacrílico [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero LD de ácido metacrílico [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero S de ácido metacrílico

[Eudragit S (nombre comercial)], etc.; y sustancias que aparecen en la naturaleza tales como lacas, etc.

Los ejemplos de base de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa, etc.; y polímeros de acrílico tales como copolímero RS de aminoalquilmetacrilato [Eudragit RS (nombre comercial)], copolímero-suspensión de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)], etc.

Las bases de recubrimiento antes mencionadas se pueden usar después de mezcladas con dos o más tipos de ellas en las proporciones adecuadas. Para el recubrimiento se puede usar, por ejemplo, un agente protector liviano tal como óxido de titanio, trióxido de dihierro y similares.

El compuesto de la presente invención muestra baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, carcinogenicidad y similares) y escasos efectos secundarios. En consecuencia, se puede usar como agente para la profilaxis o el tratamiento o un diagnóstico de diversas enfermedades en un mamífero (por ejemplo, humano, bovino, caballo, perro, gato, mono, ratón, rata).

El compuesto de la presente invención tiene superior acción antagonista de glucagón.

El compuesto de la presente invención puede mejorar el estado que incluye promover la función del glucagón (por ejemplo, exceso de producción de azúcar por parte del hígado, exceso de secreción de hormona del crecimiento, exceso de supresión de la motilidad gástrica, y similares), por

ejemplo, al cortar la acción del glucagón. En consecuencia, el compuesto de la presente invención puede ser útil como antagonista de glucagón, un agente supresor de la producción de azúcar, un agente preventivo o terapéutico para enfermedades que incluyen la promoción de la acción de glucagón y similares.

Específicamente, el compuesto de la presente invención se puede usar como agente preventivo o terapéutico para obesidad, diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, diabetes del obeso), hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoHDL-emia, hiperlipemia posprandial), hipertensión, insuficiencia cardiaca, complicaciones diabéticas [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cardiomiopatía diabética, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, infecciones (por ejemplo, infección respiratoria, infección de vías urinarias, infección gastrointestinal, infecciones de los tejidos blandos dérmicos, infección de miembros inferiores), gangrena diabética, xerostomía con hipacusia, hipacusia, trastorno cerebrovascular, trastorno de la circulación de sangre periférica], síndrome metabólico (patología que contiene tres o más seleccionados de hiper-triglicerid(TG)emia, hipo-HDL-colesterol (HDL-C)emia, hipertensión, obesidad abdominal y deterioro de la tolerancia a la glucosa), sarcopenia y similares.

Para los criterios de diagnóstico de diabetes, la Sociedad de Diabetes de Japón informó nuevos criterios de diagnóstico en 1999.

De acuerdo con este informe, la diabetes es una condición que muestra cualquiera de un nivel de glucosa sanguínea en ayunas (concentración de glucosas de plasma intravenoso) no inferior a 126 mg/dl, un nivel de prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral (75 g OGTT) a las 2 h (concentración de glucosa en plasma intravenoso) no inferior a 200 mg/dl y un nivel de glucosa sanguínea no en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) no inferior a 200 mg/dl. Una condición no incluida en la diabetes antes mencionada y diferente de "una condición que presenta un nivel de glucosa sanguínea en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) inferior a 110 mg/dl o un nivel de prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral (75 g OGTT) a las 2 h (concentración de glucosa en plasma intravenoso) inferior a 140 mg/dl" (tipo normal) se denomina "tipo *borderline*".

Además, la ADA (American Diabetes Association) en 1997 y la OMS en 1998 informaron nuevos criterios de diagnóstico de diabetes.

De acuerdo con estos informes, la diabetes es una condición que presenta un nivel de glucosa sanguínea en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) no inferior a 126 mg/dl y un nivel de prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral (concentración de glucosa en plasma intravenoso) no inferior a 200 mg/dl.

De acuerdo con los informes antes mencionados, deterioro de tolerancia de glucosa es una condición que presenta un nivel de glucosa sanguínea en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) inferior a 126 mg/dl y un nivel de prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral (concentración de glucosa en plasma intravenoso) no inferior a 140 mg/dl e inferior a 200 mg/dl. De acuerdo con el informe de ADA, una condición que presenta un nivel de glucosa sanguínea en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) no inferior a 110 mg/dl e inferior a 126 mg/dl se denomina IFG (Deterioro de glucosa en ayunas). De acuerdo con el informe de la OMS, entre las IFG (Deterioro de glucosa en ayunas), una condición que presenta un nivel de prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral (concentración de glucosa en plasma intravenoso) inferior a 140 mg/dl se denomina IFG (Deterioro de glucemia en ayunas).

El compuesto de la presente invención también se puede usar como agente para la profilaxis o el tratamiento de diabetes, de tipo *borderline*, deterioro de tolerancia de glucosa, IFG (Deterioro de glucosa en ayunas) e IFG (Deterioro de glucemia en ayunas), tal como se determinó de acuerdo con los nuevos criterios de diagnóstico antes mencionados. Además, el compuesto de la presente invención puede prevenir el progreso del tipo *borderline*, el deterioro de tolerancia de glucosa, IFG (Deterioro de glucosa en ayunas) o IFG (Deterioro de glucemia en ayunas) a diabetes.

Además, el compuesto de la presente invención también se puede usar como agente preventivo o terapéutico para

osteoporosis, caquexia (por ejemplo, carcinocaquexia, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa, caquexia en enfermedad cardiaca o caquexia inducida por síndrome de inmunodeficiencia adquirida), hígado graso, síndrome de ovario poliquístico, enfermedades renales (por ejemplo, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome de nefrosis, nefroesclerosis hipertensiva, trastorno renal de estadio terminal), distrofia muscular, infarto de miocardio, angina pectoris, trastorno cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), isquemia, coronariopatía, infarto de miocardio no de onda Q (IM no de onda Q), insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular, arritmia cardiaca, claudicación intermitente, enfermedad obstructiva de arterias periféricas (por ejemplo, trastorno arterial periférico), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ansiedad, demencia, síndrome de resistencia a insulina, síndrome X, hiperinsulinemia, trastorno de percepción en hiperinsulinemia, tumores (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer epitelial, cáncer glandular), síndrome de intestino irritable, diarrea aguda o crónica, enfermedad inflamatoria (por ejemplo, artritis reumatoidea crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, artritis gotosa, inflamación posterior a cirugía o traumatismo, tumefacción, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (incluso esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, pancreatitis,

enteritis, enfermedad inflamatoria intestinal (incluso colitis inflamatoria), colitis ulcerativa, lesión de la mucosa gástrica (incluso lesión de la mucosa gástrica causada por aspirina), enfermedad de Lyme, artritis por rubéola, artritis psoriásica, conjuntivitis, gastritis, tiroiditis crónica, hepatitis crónica activa, enfermedad de Crohn, sinovitis, espondilitis anquilosante), lesión de la mucosa del intestino delgado, malabsorción, disfunción testicular, síndrome de obesidad visceral, sarcopenia, degeneración macular, anemia hipoplásica, trombocitopenia, esclerosis múltiple, enfermedad periodontal, formación de queloide, sarcoidosis pulmonar, miastenia gravis, síndrome de Reiter, influenza, malaria cerebral, silicosis, enfermedad de resorción ósea, fiebre, dolor muscular, enfermedades óseas relacionadas con mieloma múltiple, enfermedades neurodegenerativas debidas a traumatismo, lesión cerebral traumática, gigantismo, reacción injerto versus huésped, rechazo de trasplante, condición patológica cutánea (por ejemplo, formación de tejido cicatrizal, eczema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, urticaria, esclerodermia, psoriasis), alergia o enfermedades respiratorias (por ejemplo, asma, síndrome de distrés respiratorio, fiebre de heno, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica (por ejemplo, enfermedades pulmonares obstructiva crónica (EPOC)), inflamación relacionada con enfermedades autoinmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, síndrome de deficiencia poliglandular, enfermedad de Graves, enfermedad infecciosa (por ejemplo,

sepsis, shock séptico, shigellosis, por *Helicobacter pylori*), enfermedad viral (por ejemplo, infección por virus herpes simple, infección por citomegalovirus, infección por virus de Epstein-Barr, infección por virus de inmunodeficiencia humana, infección por virus de hepatitis tipo A, tipo B y tipo C, enfermedad angiogenética (por ejemplo, tumores sólidos, neovasculización ocular, hemangioma, edema, analgesia, dolor (por ejemplo, dolor neuromuscular, cefalea, dolor causado por cáncer o cirugía, dolor de muelas, dolor artrítico), síndrome de intestino irritable, leucemia, enfermedades del sistema nervioso central (por ejemplo, debido a isquemia cerebral, infarto cerebral, edema cerebral y similares), fibrosis renal, fibrosis hepática, fibrosis de próstata, fibrosis pulmonar y similares.

Además, el compuesto de la presente invención también se puede usar como mejorador de la función de motilidad gastrointestinal.

El compuesto de la presente invención también se puede usar para la prevención secundaria y la supresión de la progresión (por ejemplo, la prevención secundaria y la supresión de la progresión de eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio y similares) de las diversas enfermedades antes mencionadas.

Si bien el sujeto de la administración del compuesto de la presente invención no está particularmente limitado, se prefiere un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, humano y similares).

Si bien la dosis del compuesto de la presente invención varía según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad blanco, los síntomas y similares, por ejemplo, para la administración oral a un paciente diabético adulto, generalmente es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, con preferencia 0,05 a 30 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal para una dosis, la cual se prefiere administrar de una a 3 veces por día.

Con el objeto de mejorar la acción del compuesto de la presente invención o disminuir la dosis del compuesto y similares, el compuesto se puede usar en combinación con medicamentos tales como agentes terapéuticos para diabetes, agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para hiperlipidemia, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, diuréticos, agentes antitrombóticos y similares (en adelante abreviados como fármaco concomitante). El momento de la administración del compuesto de la presente invención y el del fármaco concomitante no están limitados y se pueden administrar en forma simultánea o gradual al sujeto de la administración. Además, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar como dos clases de preparaciones que contienen los respectivos ingredientes activos o como una única preparación que contiene ambos ingredientes activos.

La dosis del fármaco concomitando puede ser determinada en forma apropiada sobre la base de la dosis empleada clínicamente. Además, la proporción de la mezcla del

compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden determinar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de la administración, la vía de administración, la enfermedad blanco, la condición patológica, la combinación y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de la administración es un humano, el fármaco concomitante se puede usar en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

Los ejemplos de agente terapéutico para diabetes incluyen preparaciones de insulina [por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraída de páncreas bovino o porcino; preparaciones de insulina human sintetizados mediante técnicas de ingeniería genética que utilizan *Escherichia coli* o una levadura; insulina zinc; insulina protamina zinc; un fragmento o un derivado de insulina (por ejemplo, INS-1, etc.)], preparación oral de insulina), sensibilizador de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una de sus sales correspondientes (con preferencia clorhidrato), TAK-379, rosiglitazona o una de sus sales correspondientes (con preferencia maleato), tesaglitazar, ragaglitazar, muraglitazar, edaglitazona, metaglidaseno, Naveglitazar, AMG-131, THR-0921), inhibidor de α-glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanida (por ejemplo, metformina, buformina o una de sus sales correspondientes (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogo de insulina [sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida,

glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o una sal de hidrato de calcio correspondiente, secretagogo de insulina dependiente de glucosa (por ejemplo, TAK-875)], inhibidor de dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, alogliptina, vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, T-6666, TS-021), β3-agonista (por ejemplo, AJ-9677), GPR40-agonista, agonista de receptor GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendina-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH_2, CJC-1131], agonista de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadiato de sodio), inhibidor de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidor de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón), inhibidor de SGLUT (cotransprotador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095), inhibidor de 11β-hidroxisteroidedeshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498), adiponectina o uno de sus agonistas, inhibidor de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos mejoradores de resistencia a leptina, agonistas de receptor de somatostatina, activadores de glucocinasa (por ejemplo, Ro-28-1675), GIP (péptido insulinotrópico dependiente de glucosa) y similares.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para las complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosarreductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112), factor neurotrófico y uno de sus fármaco incrementadotes (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, promotor de la producción y secreción de neurotrofina descrito en el documento WO01/14372

(por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), TAK-583, promotor de la regeneración nerviosa (por ejemplo, Y-128), inhibidor de PKC (por ejemplo, ruboxistaurinmesilato), inhibidor de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, piratoxantina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina, piridoxamina), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatador cerebral (por ejemplo, tiapurida, mexiletina), agonistas de receptor de somatostatina (por ejemplo, BIM23190), inhibidor de cinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1) y similares.

Los ejemplos de agente terapéutico para la hiperlipidemia incluyen compuestos de estatinas (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina o una de sus sales correspondientes (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de escualenosintasa (por ejemplo, acetato de lapaquistat o una de sus sales correspondientes), compuesto de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), inhibidor de ACAT (por ejemplo, Avasimibe, Eflucimibe), resina de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármaco de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol), icosapentato de etilo, fitosterol (por ejemplo, soisterol, gamma orizanol (γ-orizanol)) y similares.

Los ejemplos de agente antihipertensivo incluyen inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, delaprilo), antagonistas de

angiotensina II (por ejemplo, candesartancilexetilo, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, ácido 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico, TAK-491), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina), abridor de canal de potasio (por ejemplo, levcromacalim, L-27152, AL 0671, NIP-121), clonidina y similares.

Los ejemplos de agente antiobesidad incluyen agentes antiobesidad de acción central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas de receptor de MCH (por ejemplo, SB-568849; SNAP-7941; compuestos descritos en los documentos WO01/82925 y WO01/87834); antagonista de neuropéptido Y (por ejemplo, CP-422935); antagonistas de receptor de cannabinoides (por ejemplo, SR-141716, SR-147778); antagonista de ghrelina; inhibidor de 11β-hidroxiesteroidedeshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498)), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), β3 agonista (por ejemplo, AJ-9677, AZ40140), péptidos anorécticos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar)), agonista de colecistocinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849), limitador del apetito (por ejemplo, P-57) y similares.

Los ejemplos de diuréticos incluyen derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de teobromina sodio, salicilato de teobromina calcio), preparaciones de tiazidas (por ejemplo,

etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno), inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida), agentes de clorobencenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbide, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida y furosemida y similares.

Los ejemplos de agente antitrombótico incluyen heparina (por ejemplo, heparina de sodio, heparina de calcio, dalteparina de sodio (dalteparina de sodio)), warfarina (por ejemplo, warfarina de potasio), fármaco antitrombina (por ejemplo, aragatroban, dabigatran), agente trombolítico (por ejemplo, uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibición de la agregación plaquetaria (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, cilostazol), icosapentato de etilo, beraprost sodio, clorhidrato de sarpogrelato, E5555, SHC 530348, prasugrel), inhibidor de FXa (por ejemplo, TAK-442, rivaroxaban, apixaban, DU-176b, YM150) y similares.

Los fármacos concomitantes antes mencionados pueden ser una combinación de dos o más tipos en una relación apropiada.

Los métodos de producción del compuesto de la presente invención se explican a continuación.

El compuesto de la presente invención se puede producir de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, los

métodos descritos en detalle a continuación o un método análogo a ellos.

En los siguientes métodos de producción, los compuestos de material de inicio pueden estar en la forma de sales y los ejemplos de dichas sales incluyen los similares a las sales del compuesto (I) y el compuesto (IA).

El compuesto obtenido en cada etapa de las siguientes fórmulas se puede usar para la siguiente reacción directamente en la forma de la mezcla de reacción o un producto crudo o se puede aislar y purificar por medios conocidos de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción por solventes, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares y usar para la siguiente reacción.

Cuando los compuestos de las siguientes fórmulas están disponibles en el comercio, se pueden usar directamente dichos productos disponibles en el comercio.

En cada una de las siguientes reacciones, cuando el compuesto de material de inicio tiene un grupo amino, un grupo carboxi o un grupo hidroxi como sustituyente, sicho grupo puede ser protegido mediante un grupo protector de uso general en la química de los péptidos y similares. En este caso, el grupo protector se retira según necesidad después de la reacción para dar el compuesto objetivo.

Los ejemplos de grupo protector de amino incluyen un grupo formilo, un alquil C_{1-6}-carbonilo, un grupo alcoxi C_{1-6} carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquil C_{7-10}-

carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo aralquiloxi C_{7-14}-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo), un grupo tritilo, un grupo ftaloilo, un grupo N,N-dimetilaminometileno, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), un grupo alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo nitro.

Los ejemplos de grupo protector de carboxi incluyen un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo aralquilo C_{7-11} (por ejemplo, bencilo), un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), un grupo alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo) y similares.

Los ejemplos de grupo protector de hidroxi incluyen un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo), un grupo formilo, un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquil C_{7-10} -carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo 2-tetrahidropiranilo, un grupo 2-tetrahidrofuranoilo, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), un grupo alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3

sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo nitro.

Los grupos protectores antes mencionados se pueden eliminar de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980) y similares. Específicamente, se usa un método que utiliza un ácido, una base, rayos ultravioletas, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialquilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo y similares) y similares, un método de reducción y similares.

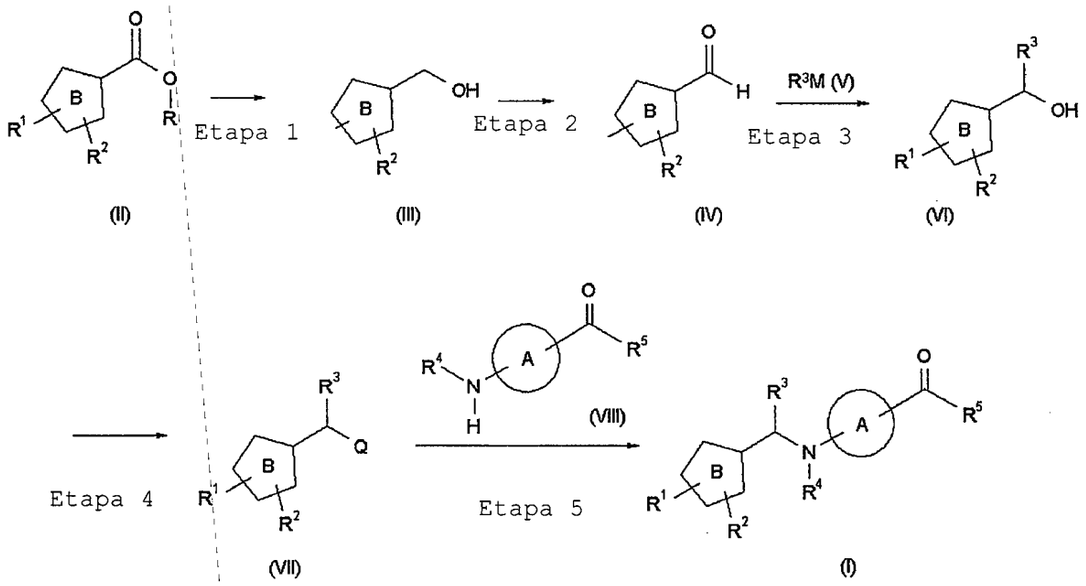
En cada una de las siguientes reacciones, la introducción del sustituyente y la conversión del grupo funcional también se pueden llevar a cabo mediante la aplicación de un método conocido per se al material de inicio, intermediario y/o producto resultante.

Los ejemplos de reacción de conversión de sustituyente incluyen métodos conocido per se, por ejemplo, la conversión a carboxi por hidrólisis de éster, la conversión a carbamoilo por amidación de carboxi, la conversión a hidroximetilo por reducción de carboxi, la conversión a compuesto alcohol por reducción o alquilación de carbonilo, aminación reductora de carbonilo, oximación de carbonilo, acilación, ureación, sulfonilación o alquilación de amino, sustitución y aminación de halógeno activo por amina, aminación de nitro por reducción, alquilación de hidroxi, sustitución y aminación de hidroxi; alquilación de átomo de nitrógeno del anillo de

heterociclo que contiene nitrógeno, introducción de sustituyentes por reacción de acoplamiento (por ejemplo, reacción de acoplamiento de arilo); sustitución de halógeno por amina, alcohol o tiol; y similares.

El compuesto (I) puede ser producido, por ejemplo, mediante un método presentado en el siguiente Esquema de Reacción 1.

Esquema de reacción 1



en donde R es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, n-hexilo); Q es un grupo saliente (por ejemplo, grupo metansulfoniloxi, grupo p-toluensulfoniloxi, átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo)); R^3M es compuesto de metal orgánico (mencionado posteriormente) y otros símbolos como se definieron anteriormente.

Etapa 1

El compuesto (III) se puede producir al someter al compuesto del material de partida (II) a una reacción de

reducción. Esta reacción de reducción se puede realizar usando un agente reductor y de acuerdo con un método convencional.

Los ejemplos del agente reductor incluyen compuestos de hidrógeno metálico tal como hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH) y similares; compuestos de complejo de hidrógeno metálico tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de aluminio y sodio y demás y similares.

La cantidad del agente reductor que se usa es, en general, 1 - 20 moles por 1 mol de compuesto (II).

Esta reacción se realiza con preferencia en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, ter-butanol y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter ter-butilmetílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares; ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico y similares; agua; y

similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 48 h, con preferencia 15 min - 24 h.

La temperatura de reacción es, en general, -100 °C a 150 °C, con preferencia -20 °C a 100 °C.

El compuesto (II) que se usa como material de partida se puede sintetizar de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método de síntesis descrito en los documentos WO 2007/89031, EP94154, WO2003/99793 o EP1176140 o un método análogo a este.

Etapa 2

El compuesto (IV) se puede producir al someter el compuesto (III) a una reacción de oxidación. La reacción de oxidación se puede realizar usando un oxidante y de acuerdo con un método convencional.

Los ejemplos del oxidante incluyen dióxido de manganeso activo, clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), peryodinano de Dess-Martin, dimetilsulfóxido-anhídrido ácido (por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético), dimetilsulfóxido-cloruro de tionilo, dimetilsulfóxido-cloruro de sulfurilo, dimetilsulfóxido-cloruro de oxalilo, dimetilsulfóxido-cloro y dimetilsulfóxido-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en presencia de ácido (por ejemplo, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido dicloroacético) y similares.

La cantidad del oxidante usado es, en general, 1 - 20 moles por 1 mol de compuesto (III).

Esta reacción se realiza con preferencia en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; cetonas tales como acetona, metiletilcetona y similares; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; ácidos minerales tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico y similares; agua; y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 48 h, con preferencia 15 min - 24 h.

La temperatura de reacción es, en general, -100 °C a 150 °C, con preferencia -20 °C a 100 °C.

Etapa 3

El compuesto (VI) se puede producir por la reacción del compuesto (IV) con el compuesto metálico orgánico (V).

Esta reacción se realiza en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado

siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una proporción apropiada.

Los ejemplos del compuesto metálico orgánico (V) incluyen reactivo de Grignard (por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula: R^3MgBr), reactivo orgánico de litio (por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula: R^3Li), reactivo orgánico de zinc (por ejemplo, a compuesto representado por la fórmula: $(R^3)_2Zn$), en donde R^3 es como se definió anteriormente) y similares. Dicho compuesto se puede producir de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en "Jikken Kagaku Kouza (The Chemical Society of Japan ed.), 4a Edición, vol. 25, Synthesis by Organic Metal Reagent" pp. 9-449, Maruzen Press 1992 o un método análogo a este.

La cantidad del compuesto metálico orgánico (V) que se usa es, en general, aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol de compuesto (IV).

La temperatura de reacción es, en general, -80 °C a 100 °C, con preferencia -20 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,5 - 20 h.

Etapa 4

El compuesto (VII) se puede producir por la conversión del grupo hidroxi del compuesto (VI) a un grupo saliente.

Dicha conversión a un grupo saliente se puede realizar de acuerdo con un método convencional, por ejemplo, por la reacción con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base apropiada o por la reacción con cloruro de tionilo.

Los ejemplos de base usada en esta reacción incluyen N,N-diisopropiletilamina (DIEA), trietilamina (TEA), piridina, N,N-dimetilanilina y similares.

La cantidad del cloruro de metansulfonilo o cloruro de tionilo que se usa es, en general, aproximadamente 1 - 50 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (VI).

La cantidad de base que se usa es, en general, aproximadamente 1 - 50 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (VI).

Esta reacción se realiza en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden usar éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, -50 - 150 °C, con preferencia -10 - 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,5 - 20 h.

Etapa 5

El compuesto (I) se puede producir por la reacción del compuesto (VII) con el compuesto (VIII) (por ejemplo, 3-{((4-aminofenil)carbonil)amino}propanoato de etilo) en presencia de una base. Cuando sea necesario, el grupo éster del aducto obtenido se puede hidrolizar.

Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; carbonatos ácidos de metal alcalino tales como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio y similares; alcóxidos de metal alcalino que tienen 1 a 6 átomos de carbono tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; hidruros metálicos tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio y demás y similares.

Esta reacción se realiza con preferencia en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, alcoholes tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol ter-butílico y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico, dimetiléter de etilenglicol y similares; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo y similares;

hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos tal como n-hexano, benceno, tolueno y similares; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfolano; hexametilfosforamida; y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

En esta reacción, se puede agregar 1 cantidad equivalente a una cantidad de exceso grande (con preferencia 1 - 10 equivalentes) de yoduro de metal alcalino tal como yoduro de sodio y similares como un promotor de reacción al compuesto (VII).

La cantidad del compuesto (VIII) que se usa es, en general, aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol de compuesto (VII).

La cantidad de base que se usa es, en general, 1 - 10 equivalentes molares, con preferencia 1 - 5 equivalentes molares, por 1 mol de compuesto (VII).

La temperatura de reacción es, en general, -30 - 200 °C, con preferencia 0 - 150 °C.

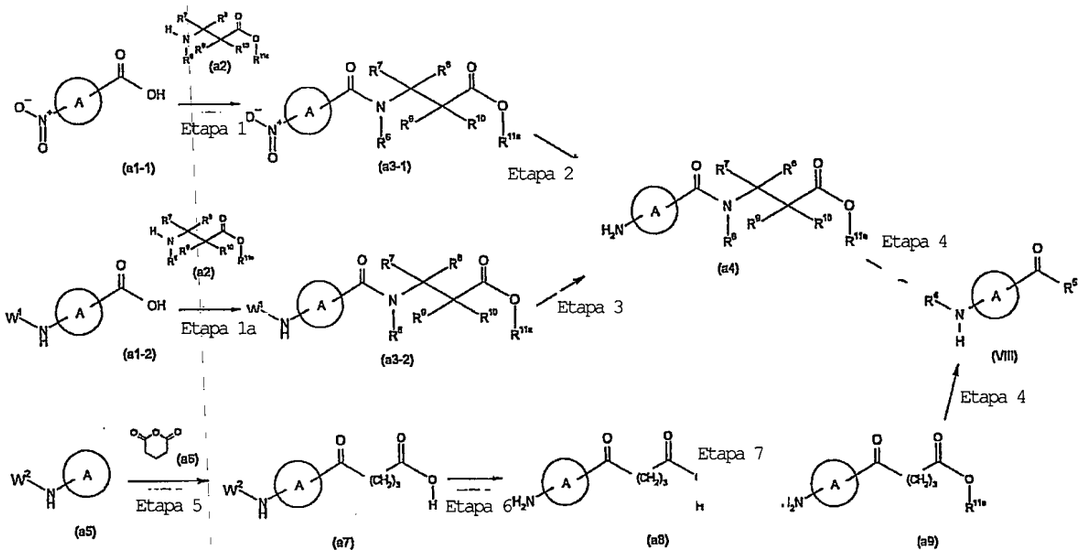
El tiempo de reacción es, en general, 0,5 - 20 h.

El grupo éster se puede hidrolizar de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera edición, Wiley-Interscience (1999) o un método análogo a este.

Los métodos de producción del compuesto material de partidas y sus derivados reactivos usados para los métodos mencionados anteriormente se explican a continuación.

El compuesto (VIII) se puede producir de acuerdo con, por ejemplo, el siguiente esquema de reacción 2.

Esquema de reacción 2



en donde W^1 y W^2 son de modo independiente un grupo protector de amino, R^{11a} es un grupo alquilo C_{1-6} y otros símbolos como se definieron anteriormente.

Etapa 1

En esta reacción, el compuesto (a1-1) se condensa con el compuesto (a2) para dar el compuesto (a3-1).

La reacción de condensación se puede realizar de acuerdo con un método convencional, por ejemplo, un método de acoplamiento de péptidos general. Los ejemplos del método incluyen un método que incluye condensación directa del compuesto (a1-1) y el compuesto (a2) usando un agente de condensación, un método que incluye la reacción de un

derivado reactivo del compuesto (a1-1) con el compuesto (a2) y similares.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen los reactivos de condensación de carbodiimida tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIPC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), sus clorhidratos y similares; reactivos de condensación con ácido fosfórico tales como cianofosfato de dietilo, difenilfosforilazida y similares; carbonildiimidazol, tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio, hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y similares.

Los ejemplos del solvente usado para la reacción de condensación incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; agua; y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una proporción apropiada.

La cantidad del compuesto (a2) que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 3 moles, por 1 mol de compuesto (a1-1).

La cantidad del agente de condensación que se usa es, en general, 0,1 - 10 moles, con preferencia 0,3 - 3 moles, por 1 mol de compuesto (a1-1).

Cuando se usa un reactivo de condensación de carbodiimida como el agente de condensación, se puede mejorar la eficiencia de reacción usando un promotor de condensación adecuado (por ejemplo, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiftalimida) según corresponda.

Cuando se usa HATU o un reactivo de condensación de ácido fosfórico como el agente de condensación, se puede mejorar la eficiencia de reacción usando una base de orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares.

La cantidad del promotor de condensación o base de amina orgánica que se usa es, en general, 0,1 - 10 moles, con preferencia 0,3 - 3 moles, por 1 mol de compuesto (a1-1), respectivamente.

La temperatura de reacción es, en general, -30 - 120 °C, con preferencia -10 - 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,5 - 60 h.

Los ejemplos del derivado reactivo del compuesto (a1-1) incluyen haluro ácido (por ejemplo, cloruro ácido, bromuro ácido), imidazolida, anhídrido ácido mixto (por ejemplo, anhídrido con carbonato de metilo, carbonato de etilo o carbonato de isobutilo) y similares.

Por ejemplo, cuando se usa un haluro ácido, la reacción se realiza generalmente en presencia de una base y en un solvente que no influencia adversamente la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen aminas tales como trietilamina, piridina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina y similares; sal de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato ácido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; y similares.

Los ejemplos del solvente que se pueden mencionar que no influencian adversamente la reacción incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; hidrocarburos halogenados tal como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; agua; y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una proporción apropiada.

Cuando la amida anteriormente mencionada se usa como solvente, la reacción también se puede realizar en ausencia de una base.

La cantidad del compuesto (a2) que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de haluro ácido de compuesto (a1-1).

La cantidad de base que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de haluro ácido de compuesto (a1-1).

La temperatura de reacción es, en general, -30 °C - 120 °C, con preferencia -10 - 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,5 - 30 h.

Cuando se usa un anhídrido ácido mixto, el compuesto (a1-1) se hace reaccionar con clorocarbonato (por ejemplo, clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de isobutilo) en presencia de una base y luego se hace reaccionar con el compuesto (a2).

Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen los anteriormente mencionados, los ejemplificados como base usada para la reacción de un haluro ácido del compuesto (a1-1) con el compuesto (a2) y similares.

La cantidad del compuesto (a2) que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (a1-1).

La cantidad del clorocarbonato que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (a1-1).

La cantidad de base que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 3 moles, por 1 mol de compuesto (a1-1).

La temperatura de reacción es, en general, -30 °C - 120 °C, con preferencia -10 - 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,5 - 20 h.

Cuando se usa imidazolida, el compuesto (a1-1) se hace reaccionar con, por ejemplo, N,N'-carbonildiimidazol (CDI) para dar la imidazolida correspondiente, que se hace reaccionar adicionalmente con el compuesto (a2).

La cantidad del compuesto (a2) que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (a1-1).

La cantidad de N,N'-carbonildiimidazol (CDI) que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (a1-1).

La temperatura de reacción es, en general, -30 °C - 120 °C, con preferencia -10 - 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,5 - 20 h.

Como compuesto (a1-1) y compuesto (a2), se dispone de productos disponibles en el comercio o se pueden producir usando un compuesto disponible en el comercio de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 1a

El compuesto (a3-2) de la misma manera que en la etapa 1 y usando el compuesto (a1-2) y el compuesto (a2).

Como compuesto (a1-2), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir usando un compuesto disponible en el comercio de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 2

El compuesto (a4) se puede producir al someter el compuesto (a3-1) a una reacción de reducción en presencia de un catalizador metálico y una fuente de hidrógeno. Dicha reacción de reducción se puede realizar de acuerdo con un método convencional en un solvente que no influencia adversamente la reacción.

Los ejemplos del catalizador metálico usado para esta reacción incluyen paladio-carbono, negro de paladio, cloruro de paladio, óxido de platino, negro de platino, platino-paladio, Raney-níquel, cobalto Raney y similares.

Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen gas hidrógeno, ácido fórmico, sal ácido fórmico amina, sal fosfinato, hidrazina y similares.

Los ejemplos del solvente que no influencia adversamente la reacción incluyen metanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilacetamida y similares.

La cantidad del catalizador metálico que se usa es, en general, 0,001 - 1000 moles, con preferencia 0,01 - 100 moles, por 1 mol de compuesto (a3-1).

La temperatura de reacción es, en general, -70 - 150 °C, con preferencia -20 - 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,1 - 100 h, con preferencia 0,1 - 40 h.

Esta reacción también se puede realizar en presencia de un agente reductor en un solvente que no influencia adversamente la reacción.

Los ejemplos del agente reductor incluyen óxido férrico, zinc, estaño y similares y el compuesto (a4) se puede producir por la reacción descripta en "Jikken Kagaku Kouza (The Chemical Society of Japan ed.), 4a edición, vol. 20, Organic Synthesis II Alcohol and Amine" pp. 279-280, Maruzen Press 1992 o un método análogo a este.

Etapa 3

El compuesto (a4) se puede producir por la eliminación del grupo protector (W^1) del compuesto (a3-2) por un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera edición, Wiley-Interscience (1999) o un método análogo a este.

Etapa 4

El compuesto (VIII) se puede producir al someter el compuesto (a4) o compuesto (a9) a una reacción de aminación reductora.

La reacción de aminación reductora se puede realizar por un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en "Jikken Kagaku Kouza (The Chemical Society of Japan ed.), 4t Edición, vol. 20. Organic Synthesis II Alcohol and Amine" pp. 300-302, Maruzen Press 1992; el método descrito en Reductions in Organic Chemistry Segunda edición, American Chemical Society (1996), pp. 187-189; o un método análogo a este.

Etapa 5

El compuesto (a7) se puede sintetizar por la reacción de Friedel-Crafts usando el compuesto (a5) y anhídrido glutárico (a6) y por el método de síntesis descrito en, por ejemplo, el documento WO 2004/45616 o un método análogo a este.

Etapa 6

El compuesto (a8) se puede producir por la eliminación del grupo protector de compuesto (a7) por un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera edición, Wiley-Interscience (1999) o un método análogo a este.

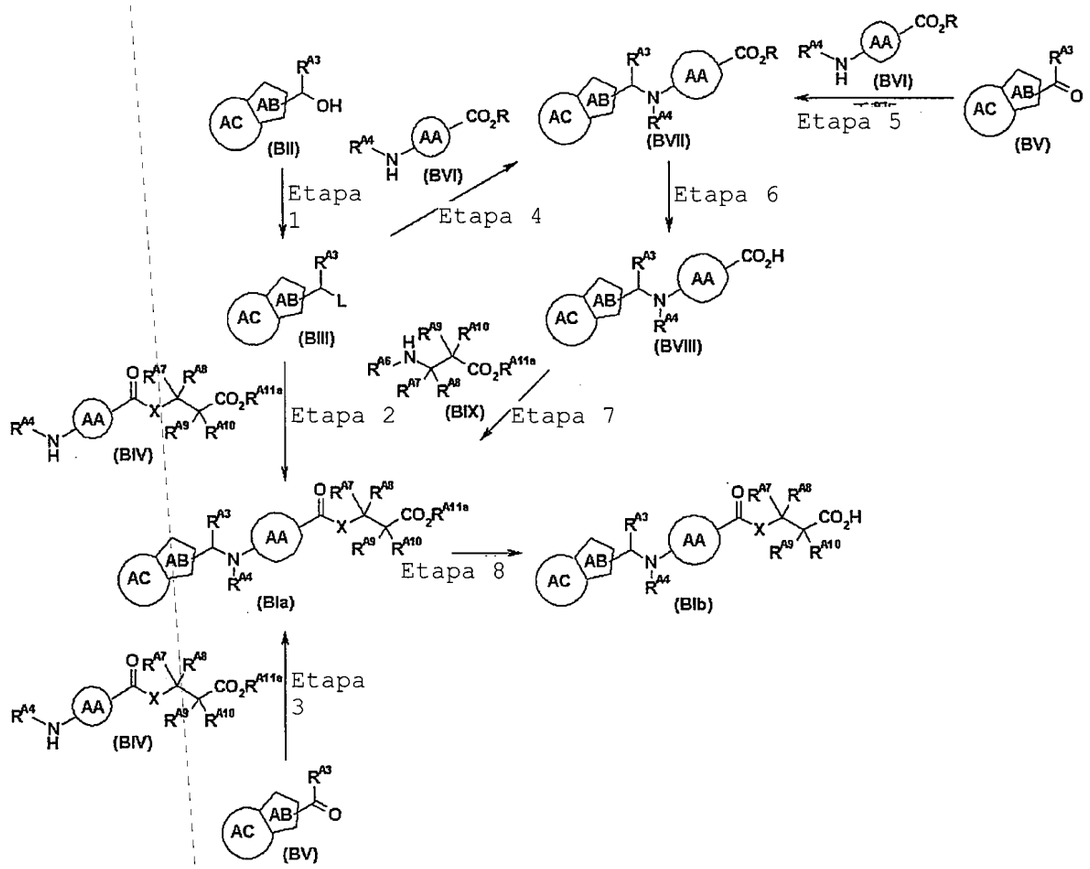
Etapa 7

El compuesto (a9) se puede producir por esterificación del compuesto (a8) por un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera edición, Wiley-Interscience (1999) o un método análogo a este.

El compuesto (IA) se puede producir, por ejemplo, por el método mostrado en el siguiente esquema de reacción A1.

En el siguiente esquema de reacción A1, el compuesto (BIa) incluye un compuesto (IA) en donde R^{A11} es el grupo alquilo C_{1-6} y el compuesto (BIb) incluye un compuesto (IA) en donde R^{A11} es un átomo de hidrógeno.

Esquema de reacción A1



en donde X es CH_2 o NR^{A6}, R^{A11a} es un grupo alquilo C_{1-6}, L es un grupo saliente (por ejemplo, grupo metansulfoniloxi, grupo p-toluensulfoniloxi, átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo)) y otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Etapa 1

El compuesto (BIII) se puede producir, por ejemplo, por conversión del grupo hidroxi del compuesto (BII) a un grupo saliente. Dicha conversión a un grupo saliente se puede realizar de acuerdo con un método convencional, por ejemplo, reacción con cloruro de metansulfonilo, cloruro de fosforilo o cloruro de tionilo en presencia de una base apropiada.

Los ejemplos de la base incluyen N,N-diisopropiletilamina (DIEA), trietilamina (TEA), piridina, N,N-dimetilanilina y similares.

La cantidad de base que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (BII).

La cantidad del cloruro de metansulfonilo, cloruro de fosforilo o cloruro de tionilo que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (BII).

Esta reacción se puede realizar en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tal como cloroformo, diclorometano y similares;

hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, -80 - 200 °C, con preferencia -10 - 150 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 20 h, con preferencia 15 min - 24 h.

El compuesto (BII) se puede producir por la reacción mencionada a continuación.

Etapa 2

El compuesto (BIa) se puede producir, por ejemplo, por la reacción del compuesto (BIII) con el compuesto (BIV) en presencia de una base.

Los ejemplos de base incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; carbonatos ácidos de metal alcalino tales como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio y similares; alcóxidos de metal alcalino que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; hidruros metálicos tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio y similares; y similares.

La cantidad de base que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (BIII).

Esta reacción se realiza con preferencia en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol ter-butílico y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico, dimetiléter de etilenglicol y similares; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y similares; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos tales como n-hexano, benceno, tolueno y similares; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfolano; hexametilfosforamida; y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

En esta reacción, se pueden añadir yoduro de metal alcalino tal como yoduro de sodio, yoduro de potasio y similares como promotor de la reacción, en a proporción de generalmente 1 - 20 moles, con preferencia 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (BIII).

La cantidad del compuesto (BIV) que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 3 moles, por 1 mol de compuesto (BIII).

La temperatura de reacción es, en general, -80 °C - 200 °C, con preferencia 0 °C - 150 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 48 h, con preferencia 15 min - 24 h.

El compuesto (BIV) se puede producir por la reacción mencionada a continuación.

Etapa 3

El compuesto (BIa) se puede producir por un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Reductions in Organic Chemistry Segunda Edición, American Chemical Society (1996), pp. 187-189; Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, (2000), pp. 145-146 y similares o un método análogo a este, al someter el compuesto (BV) y compuesto (BIV) a una reacción de aminación reductora.

El compuesto (BV) se puede producir por la reacción mencionada a continuación.

Etapa 4

El compuesto (BVII) se puede producir, por ejemplo, por la reacción del compuesto (BIII) con el compuesto (BVI) en presencia de una base de acuerdo con el método de producción del compuesto (BIa) a partir del compuesto (BIII).

Como compuesto (BVI), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 5

El compuesto (BVII) se puede producir al someter el compuesto (BV) y el compuesto (BVI) a una reacción de aminación reductora de acuerdo con el método de producción de, por ejemplo, el compuesto (BIa) a partir del compuesto (BV).

Etapa 6

El compuesto (BVIII) se puede producir por la hidrólisis del éster del compuesto (BVII) por un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera edición, Wiley-Interscience (1999) o un método análogo a este.

Etapa 7

El compuesto (BIa) se puede producir por, por ejemplo, condensación del compuesto (BVIII) y el compuesto (BIX).

La reacción de condensación se puede realizar de acuerdo con un método convencional, por ejemplo, un método general de acoplamiento de péptidos. Los ejemplos de dicho método incluyen un método que incluye la condensación directa del compuesto (BVIII) y el compuesto (BIX) usando un agente de condensación o un método que incluye la reacción de un derivado reactivo del compuesto (BVIII) con el compuesto (BIX) y similares.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen reactivos de condensación de carbodiimida tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIPC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y sus clorhidratos y similares; reactivos de condensación con

ácido fosfórico tal como cianofosfato de dietilo, difenilfosforilazida y similares; carbonildiimidazol, 2-tetrafluoroborato de cloro-1,3-dimetilimidazolio, O-(7-hexafluorofosfato de azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y similares.

Los ejemplos del solvente usado para la condensación directa usando un agente de condensación incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; hidrocarburos halogenados tal como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, éter ter-butilmetílico y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; agua; y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

La cantidad del agente de condensación que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (BVIII).

Cuando se usa reactivo de condensación de carbodiimida como el agente de condensación, se puede mejorar la eficiencia de la reacción con el uso de un promotor de condensación adecuado (por ejemplo, 1-hidroxi-7-

azabenzotriazol, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiftalimida) según corresponda.

Cuando se usa HATU o reactivo de condensación con ácido fosfórico como el agente de condensación, se puede mejorar la eficiencia de la reacción con el uso de una base de amina orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares.

La cantidad del promotor de condensación o base de amina orgánica que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (BVIII), respectivamente.

La cantidad del compuesto (BIX) que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (BVIII).

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 60 h, con preferencia 15 min - 24 h.

La temperatura de reacción es, en general, -50 - 150 °C, con preferencia -10 - 100 °C.

Los ejemplos del derivado reactivo del compuesto (BVIII) incluyen haluro ácido (por ejemplo, cloruro ácido, bromuro ácido), imidazolida, anhídrido ácido mixto (por ejemplo, anhídridos con carbonato de metilo, carbonato de etilo, carbonato de isobutilo y similares) y similares.

Cuando se usa un haluro ácido como derivado reactivo del compuesto (BVIII), la reacción se realiza generalmente en presencia de una base en un solvente inerte para la reacción.

Los ejemplos de base incluyen aminas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina,

N,N-dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina y similares; sales de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato ácido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; y similares.

La cantidad de base que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de haluro ácido de compuesto (BVIII).

Los ejemplos del solvente usado para esta reacción incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, éter ter-butilmetílico y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; agua; y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una proporción apropiada. Cuando se usa la amida anteriormente mencionada como un solvente inerte para la reacción, la reacción también se puede realizar en ausencia de la base.

La cantidad del compuesto (BIX) que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de haluro ácido de compuesto (BVIII).

La temperatura de reacción es, en general, -30 °C - 150 °C, con preferencia -10 - 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 48 h, con preferencia 15 min - 24 h.

Cuando se usa anhídrido ácido mixto como derivado reactivo del compuesto (BVIII), el compuesto (BVIII) se hace reaccionar con clorocarbonato (por ejemplo, clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de isobutilo) en presencia de una base y luego reacciona con el compuesto (BIX).

Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen los ejemplificados como la base usada para la reacción anteriormente mencionada de haluro ácido de compuesto (BVIII) con el compuesto (BIX).

La cantidad del clorocarbonato que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (BVIII).

La cantidad de base que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (BVIII).

La cantidad del compuesto (BIX) que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (BVIII).

La temperatura de reacción es, en general, -30 °C - 120 °C, con preferencia -10 - 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 48 h, con preferencia 15 min - 24 h.

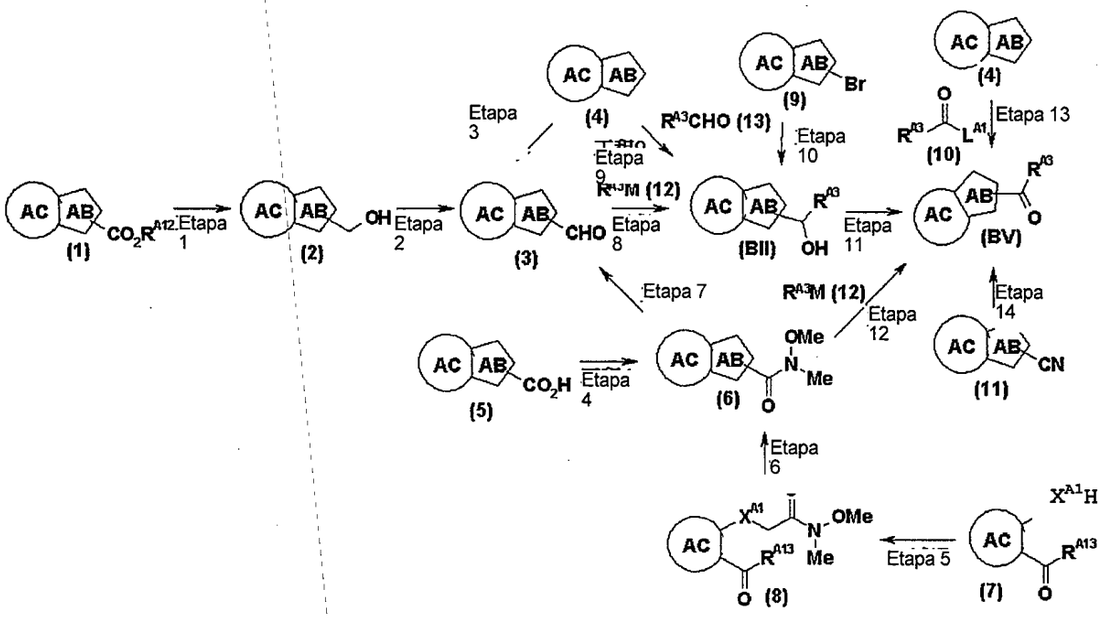
Como el compuesto (BIX), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 8

El compuesto (BIb) se puede producir, por ejemplo, por la hidrólisis del éster del compuesto (BIa) de acuerdo con el método de producción del compuesto (BVIII).

El Compuesto (BII) y compuesto (BV) los cuales son compuestos de material de inicio de Esquema de reacción A1 se puede producir, por ejemplo, por el método mostrado en el siguiente esquema de reacción A2.

Esquema de reacción A2



en donde X^{A1} es NR^{A14}, O o S; R^{A12} es un grupo alquilo C_{1-6}; R^{A13} y R^{A14} son de modo independiente un átomo de hidrógeno o un sustituyente que tiene opcionalmente el anteriormente

mencionado anillo AB; $R^{A3}M$ es el compuesto de metal orgánico (mencionado posteriormente); L^{A1} es un grupo saliente (por ejemplo, átomo de halógeno tal como cloro, bromo y similares) y otros símbolos como se definieron anteriormente.

Etapa 1

El compuesto (2) se puede producir al someter el compuesto (1) a una reacción de reducción. La reacción de reducción se puede realizar de acuerdo con un método convencional usando un agente reductor.

Los ejemplos del agente reductor incluyen compuestos de hidrógeno metálico tal como hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH) y similares; compuestos de complejo de hidrógeno metálico tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de aluminio y sodio, borohidruro de calcio y similares; y similares.

La cantidad del agente reductor que se usa es, en general, 1 - 20 moles, con preferencia 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (1).

Esta reacción se realiza con preferencia en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, ter-butanol y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos

alifáticos tales como hexano, heptano y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter ter-butilmetílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares; agua; y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 48 h, con preferencia 15 min - 24 h.

La temperatura de reacción es, en general, -100 °C - 150 °C, con preferencia -20 °C - 100 °C.

Como compuesto (1), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 2

El compuesto (3) se puede producir, por ejemplo, por someter el compuesto (2) a una reacción de oxidación. La reacción de oxidación se puede realizar de acuerdo con un método convencional y usando un oxidante.

Los ejemplos del oxidante incluyen dióxido de manganeso activo, clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), peryodinano de Dess-Martin, dimetilsulfóxido-anhídrido ácido (por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético), dimetilsulfóxido-cloruro de tionilo, dimetilsulfóxido-cloruro de sulfurilo, dimetilsulfóxido-cloruro de oxalilo, dimetilsulfóxido-cloro y dimetilsulfóxido-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en presencia de ácido (por ejemplo, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido dicloroacético) y similares.

La cantidad del oxidante que se usa es, en general, 1 - 100 moles, con preferencia 1 - 50 moles, por 1 mol de compuesto (2).

Esta reacción se realiza con preferencia en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, ter-butilmetileter y similares; cetonas tales como acetona, metiletilcetona y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; ácidos minerales tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico y similares, agua; y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 48 h, con preferencia 15 min - 24 h.

La temperatura de reacción es, en general, -100 - 150 °C, con preferencia -20 - 100 °C.

Etapa 3

El compuesto (3) se puede producir, por ejemplo, por el tratamiento del compuesto (4) con una base y la reacción del compuesto con un agente de formilación.

Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen, compuestos orgánicos de litio tales como n-butil-litio, sec-butil-litio, ter-butil-litio y similares y amidas alcalinas tales como diisopropilamida de litio, tris(trimetilsilil)amida de litio y similares.

La cantidad de base que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (4).

Los ejemplos del agente de formilación incluyen N,N-dimetilformamida, N-formilpiperidina, ortoformiato de etilo y similares.

La cantidad del agente de formilación que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (4).

Esta reacción se realiza con preferencia en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico, dimetiléter de etilenglicol y similares; hidrocarburos tales como n-hexano, n-pentano y similares; y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 48 h, con preferencia 15 min - 24 h.

La temperatura de reacción es, en general, -100 - 100 °C, con preferencia -80 - 50 °C.

Como compuesto (4), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 4

El compuesto (6) se puede producir por condensación del compuesto (5) y N,O-dimetilhidroxilamina de acuerdo con el método de producción, por ejemplo, del compuesto (B1a) a partir del compuesto (BVIII).

Como compuesto (5), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 5

El compuesto (8) se puede producir por la reacción, por ejemplo, del compuesto (7) con 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida en presencia de una base de acuerdo con el método de producción del compuesto (B1a) a partir del compuesto (BIII).

Como el compuesto (7), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 6

El compuesto (6) se puede producir, por ejemplo, por la reacción del compuesto (8) con una base.

Los ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; carbonatos ácidos de metal alcalino tales como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio y similares; alcóxidos de metal alcalino que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; hidruros metálicos tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio y similares; bases orgánicas tal como 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (DABCO) y similares; y similares.

La cantidad de base que se usa es, en general, 1 - 10 moles, de preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (8).

Esta reacción se realiza con preferencia en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol ter-butílico y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter

dietílico, dimetoxietano, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico, dimetiléter de etilenglicol y similares; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos tales como n-hexano, benceno, tolueno y similares; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfolano; hexametilfosforamida; y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, -80 °C - 200 °C, con preferencia 0 °C - 150 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 48 h, con preferencia 15 min - 24 h.

Etapa 7

El compuesto (3) se puede producir por someter, por ejemplo, el compuesto (6) a una reacción de reducción de acuerdo con el método de producción del compuesto (2).

Etapa 8

El compuesto (BII) se puede producir por la reacción, por ejemplo, del compuesto (3) con el compuesto metálico orgánico (12).

Los ejemplos del compuesto metálico orgánico (12) incluyen reactivo de Grignard (por ejemplo, un compuesto

representado por la fórmula: R^3MgBr), reactivo orgánico de litio (por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula: R^3Li), reactivo orgánico de zinc (por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula: $(R^3)_2Zn$), en donde R^3 es como se definió anteriormente y similares.

Dicho compuesto metálico orgánico se puede producir por un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en "Jikken Kagaku Kouza (The Chemical Society of Japan ed.), 4a edición, vol. 25, Synthesis by Organic Metal Reagent" pp. 9-449, Maruzen Press 1992 o un método análogo a este.

La cantidad del compuesto metálico orgánico (12) que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (3).

Esta reacción se realiza en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 48 h, con preferencia 15 min - 24 h.

La temperatura de reacción es, en general, -100 - 200 °C, con preferencia -80 - 150 °C.

Etapa 9

El compuesto (BII) se puede producir, por ejemplo, por el tratamiento del compuesto (4) con una base y la reacción del compuesto con el compuesto (13).

Los ejemplos de la base incluyen a las similares a la base descripta en la etapa 3.

La cantidad de base y compuesto (13) que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (4).

Esta reacción se realiza con preferencia en un solvente inerte para la reacción. Los ejemplos del solvente incluyen los similares al solvente descrito en la etapa 3.

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 48 h, con preferencia 15 min - 24 h.

La temperatura de reacción es, en general, -100 - 100 °C, con preferencia -80 - 50 °C.

Como compuesto (13), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 10

El compuesto (BII) se puede producir por el tratamiento, por ejemplo, del compuesto (9) con una base y luego reacciona con el compuesto con el compuesto (13).

Los ejemplos de la base incluyen compuestos orgánicos de litio tal como n-butil-litio, sec-butil-litio, ter-butil-litio y similares.

La cantidad de base y compuesto (13) que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (9).

Esta reacción se realiza con preferencia en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico, dimetiléter de etilenglicol y similares; hidrocarburos tales como n-hexano, n-pentano y similares; y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 48 h, con preferencia 15 min - 24 h.

La temperatura de reacción es, en general, -100 - 100 °C, con preferencia -80 - 50 °C.

Como compuesto (9), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 11

El compuesto (BV) se puede producir, por ejemplo, al someter el compuesto (BII) a una reacción de oxidación de acuerdo con etapa 2.

Etapa 12

El compuesto (BV) se puede producir por la reacción del compuesto (6) con el compuesto metálico orgánico (12) de acuerdo con, por ejemplo, la etapa 8.

Etapa 13

El compuesto (BV) se puede producir por la reacción de Friedel-Crafts del compuesto (4) y el compuesto (10)

Si bien esta reacción se realiza con preferencia por la adición de un catalizador ácido, cuando sea necesario, se puede realizar sin la adición de un catalizador ácido.

Los ejemplos del catalizador ácido usado para la reacción incluyen ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico anhidro, ácido polifosfórico y similares, ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro, trietilaluminio, cloruro de dietilaluminio, cloruro de zinc y demás y similares. Con preferencia, se usan ácido polifosfórico, cloruro de aluminio, cloruro de dietilaluminio, cloruro de zinc y similares como catalizadores ácidos.

Un catalizador ácido se puede usar en cualquier cantidad equivalente, generalmente 0,1 - 50 moles, con preferencia 1 - 20 moles, por 1 mol de compuesto (4). N algunos casos, también se puede usar un catalizador ácido como un solvente.

La cantidad del compuesto (10) que se usa es, en general, 1 - 20 moles, con preferencia 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (4).

Esta reacción se puede realizar sin solvente o después de disolver o suspender en un solvente inerte para la

reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar hidrocarburos tales como n-hexano, benceno, tolueno y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico, dimetiléter de etilenglicol, 1,2-dicloroetano y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; nitrohidrocarburos tales como nitrometano, nitrobenceno y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfolano; hexametilfosforamida; disulfuro de carbono; y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 48 h, con preferencia 15 min - 24 h.

La temperatura de reacción es, en general, -100 - 300 °C, con preferencia 0 - 200 °C.

Como compuesto (10), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

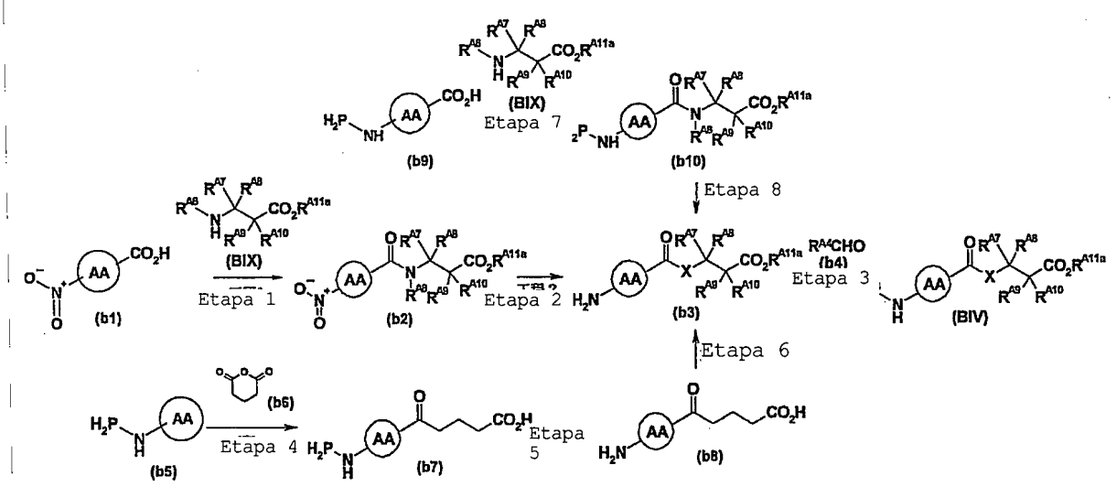
Etapa 14

El compuesto (BV) se puede producir, por ejemplo, por la reacción del compuesto (11) con un reactivo metálico orgánico de acuerdo con etapa 8.

Como el compuesto (11), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

El compuesto (BIV) que es un compuesto material de partida en Esquema de reacción A1 se puede producir, por ejemplo, por un método que se muestra en el siguiente esquema de reacción A3.

Esquema de reacción A3



en donde P es un grupo protector de amino y otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Etapa 1

El compuesto (b2) se puede producir, por ejemplo, por la condensación del compuesto (b1) y el compuesto (BIX) de acuerdo con el método de producción del compuesto (B1a) a partir del compuesto (BVIII).

Como compuesto (b1), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 2

El compuesto (b3) se puede producir al someter el compuesto (b2) a una reacción de reducción en presencia de un catalizador metálico y una fuente de hidrógeno. Dicha reacción de reducción se puede realizar de acuerdo con un método convencional en un solvente que no influencia adversamente la reacción.

Los ejemplos del catalizador metálico incluyen paladio-carbón, negro de paladio, cloruro de paladio, óxido de platino, negro de platino, platino-paladio, Raney-níquel, Cobalto Raney y similares.

Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen gas hidrógeno, ácido fórmico, sal amina de ácido fórmico, sal fosfinato, hidrazina y similares.

Los ejemplos del solvente que no influencia adversamente la reacción incluye metanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilacetamida y similares.

La cantidad del catalizador metálico que se usa es, en general, 0,001 - 1000 moles, con preferencia 0,01 - 100 moles, por 1 mol de compuesto (b2).

La temperatura de reacción es, en general, -70 - 150 °C, con preferencia -20 - 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,1 - 100 h, con preferencia 0,1 - 40 h.

Esta reacción también se puede realizar en presencia de un agente reductor en un solvente que no influencia adversamente la reacción.

Como agente reductor, se puede mencionar óxido férrico, zinc, estaño y similares y el compuesto (b3) se puede producir de acuerdo con la reacción descripta en "Jikken Kagaku Kouza (The Chemical Society of Japan ed.), 4t Edición, vol. 20. Organic Synthesis II Alcohol and Amine" pp. 279-280, Maruzen Press 1992 o un método análogo a este.

La cantidad del agente reductor que se usa es, en general, 0,1 - 20 moles por 1 mol de compuesto (b2).

Los ejemplos del solvente que no influencia adversamente la reacción incluye alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, ter-butanol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter ter-butilmetílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de ter-butilo y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares; y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, -70 - 150 °C, con preferencia -20 - 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,1 - 100 h, con preferencia 0,1 - 40 h.

Etapa 3

El compuesto (BIV) se puede producir, por ejemplo, por la reacción de aminación reductora de compuesto (b3) y compuesto (b4) de acuerdo con el método de producción del compuesto (B1a) a partir del compuesto (BV).

Como compuesto (b4), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 4

Compuesto (b7) se puede producir por Friedel-Crafts reacción de compuesto (b5) y anhídrido glutárico (b6) por el método de síntesis descrito en el documento WO 2004/45616 o un método análogo a este.

Como compuesto (b5), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 5

El compuesto (b8) se puede producir por la eliminación del grupo protector a partir del compuesto (b7) por un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera edición, Wiley-Interscience (1999) o un método análogo a este.

Etapa 6

El compuesto (b3) (R^{A7}, R^{A8}, R^{A9} y R^{A10} son átomos de hidrógeno) se puede producir por la esterificación de compuesto (b8) por un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera edición, Wiley-Interscience (1999) o un método análogo a este.

Etapa 7

El compuesto (b10) se puede producir, por ejemplo, por la condensación del compuesto (b9) y el compuesto (BIX) de acuerdo con el método de producción del compuesto (B1a) a partir del compuesto (BVIII).

Como compuesto (b9), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 8

El compuesto (b3) se puede producir, por ejemplo, por la eliminación del grupo protector a partir del compuesto (b10) de acuerdo con el método de la etapa 5.

De los compuestos (IA), un compuesto representado por la siguiente fórmula (BIa-1) [el compuesto (BIa-1)] se puede producir de acuerdo con el siguiente esquema de reacción A4.

Esquema de reacción A4



en donde R^{AA1} es un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros (grupo unido por medio de un átomo de carbono del anillo), un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (grupo unido por medio de un átomo de carbono del anillo) o un grupo ciano y otros símbolos como se definieron anteriormente.

Etapa 1

El compuesto (BIa-1) se puede producir, por ejemplo, por la reacción del compuesto (BIa-2) con un reactivo metálico orgánico o cianuro metálico en presencia de un catalizador metálico.

Los ejemplos del catalizador metálico incluyen catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio (II), tris(dibenzilidenacetona)dipaladio (0), bis(dibenzilidenacetona)paladio (0), tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano, bis(tris-ter-butilfosfino)paladio (0) etc.); catalizador de níquel (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfino)níquel (0), dicloro[1,2-bis(difenilfosfino)etano]níquel (II), dicloro[1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel (II), dicloro[1,4-bis(difenilfosfino)butano]níquel (II) etc.).

La cantidad del catalizador metálico que se usa es, en general, 0,01 - 1 mol, con preferencia 0,03 - 0,5 moles, por 1 mol de compuesto (BIa-2).

Los ejemplos del reactivo metálico orgánico incluyen ácido borónico, éster de boronato, reactivo de Grignard, reactivo de organoestaño, reactivo de organozinc y similares.

Los ejemplos del cianuro metálico incluyen cianuro de zinc y similares.

La cantidad del reactivo metálico orgánico o cianuro metálico que se usa es, en general, 1 - 100 moles, con preferencia 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (BIa-2).

Esta reacción se puede realizar en presencia de una base según corresponda.

Los ejemplos de dicha base incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; carbonatos ácidos de metal alcalino tales como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio y similares; alcóxido de metal alcalino que tiene un número de carbono de 1 a 6 tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad de base que se usa es, en general, 1 - 100 moles, con preferencia 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (BIa-2).

Esta reacción se puede realizar en presencia de un ligando según corresponda.

Los ejemplos de dichos ligandos incluyen ligando de fósforo (por ejemplo, trifenilfosfina, 1,3-

bis(difenilfosfino)propano, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, etc.).

La cantidad del ligando que se usa es, en general, 0,01 - 2 moles, con preferencia 0,02 - 1 mol, por 1 mol de compuesto (BIa-2).

Esta reacción se realiza con preferencia en un solvente inerte para la reacción.

Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, ter-butanol y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico, dimetiléter de etilenglicol y similares; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos tales como n-hexano, benceno, tolueno y similares; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfolano; hexametilfosforamida; agua y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

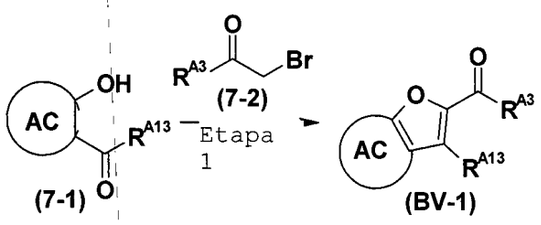
La temperatura de reacción es, en general, -100 - 180 °C, con preferencia -80 °C - 150 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,1 h - 48 h, con preferencia 0,1 h - 24 h.

El compuesto (BIa-2) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método de producción del compuesto (BIa) en Esquema de reacción A1.

De los compuestos (BV) descritos en el Esquema de reacción A2, un compuesto representado por la siguiente la fórmula (BV-1) [compuesto (BV-1)] se puede producir de acuerdo con el siguiente esquema de reacción A5.

Esquema de reacción A5



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

Etapa 1

El compuesto (BV-1) se puede producir, por ejemplo, por la reacción del compuesto (7-1) con el compuesto (7-2) en presencia de una base.

Los ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; carbonatos ácidos de metal alcalino tales como

carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio y similares; alcóxidos de metal alcalino que tienen 1 a 6 átomos de carbono tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; hidruros metálicos tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio y hidruro de calcio; bases orgánicas tal como 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (DABCO) y demás, y similares.

La cantidad de base que se usa es, en general, 1 - 50 moles, con preferencia 1 - 20 moles, por 1 mol de compuesto (7-1).

La cantidad del compuesto (7-2) que se usa es, en general, 1 - 10 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (7-1).

Esta reacción se realiza con preferencia en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol ter-butílico y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico, dimetiléter de etilenglicol y similares; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos tales como n-hexano, benceno,

tolueno y similares; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfolano; hexametilfosforamida y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, -80 °C - 200 °C, con preferencia 0 °C - 150 °C.

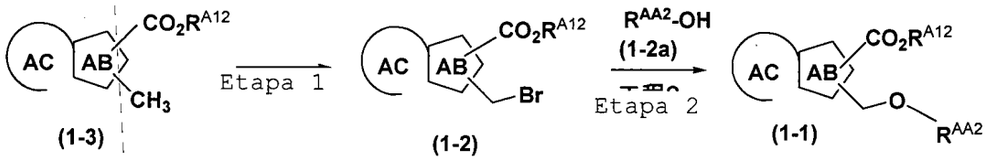
El tiempo de reacción es, en general, 10 min - 48 h, con preferencia 15 min - 24 h.

Compuesto (7-1) se puede producir por un método conocido per se o un método análogo a este.

Compuesto (7-2) se puede producir por un método conocido per se o un método análogo a este.

De los compuestos (1), un compuesto representado por la siguiente fórmula (1-1) [compuesto (1-1)] se puede producir de acuerdo con el siguiente esquema de reacción A6.

Esquema de reacción A6



en donde R^{AA2} es un grupo alquilo C_{1-6} y otros símbolos como se definieron anteriormente.

Etapa 1

El compuesto (1-2) se puede producir, por ejemplo, por la bromación del compuesto (1-3).

Los ejemplos de reactivo de bromación incluyen N-bromoamidas tales como N-bromosuccinimida, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y similares.

La cantidad del reactivo de bromación que se usa es, en general, 1 - 100 moles, con preferencia 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (1-3).

Esta reacción se puede realizar en copresencia de un iniciador radical, según corresponda.

Los ejemplos de dicho iniciador radical incluyen azobisisobutironitrilo, peróxido de benzoilo y similares.

La cantidad del iniciador radical que se usa es, en general, 0,001 - 10 moles, con preferencia 0,01 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (1-3).

Esta reacción se realiza con preferencia en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y demás y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, -100 - 180 °C, con preferencia -80 °C - 150 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,1 h - 48 h, con preferencia 0,1 h - 24 h.

Compuesto (1-3) se puede producir por un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 2

El compuesto (1-1) se puede producir, por ejemplo, por la reacción del compuesto (1-2) con un alcóxido de metal alcalino.

En forma alternativa, el compuesto (1-1) también se puede producir, por ejemplo, por la reacción del compuesto (1-2) con el compuesto (1-2a) en presencia de una base.

Los ejemplos del alcóxido de metal alcalino incluyen metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de sodio, etóxido de potasio y similares.

La cantidad de alcóxido de metal alcalino que se usa es, en general, 1 - 50 moles, con preferencia 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (1-2).

Los ejemplos de la base incluyen carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; carbonatos ácidos de metal alcalino tales como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio y similares; hidruros metálicos tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio y hidruro de calcio y similares.

La cantidad de base que se usa es, en general, 1 - 50 moles, con preferencia 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (1-2).

La cantidad del compuesto (1-2a) que se usa es, en general, 1 - 50 moles, con preferencia 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (1-2).

Esta reacción se realiza con preferencia en un solvente inerte para la reacción. Dicho solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol ter-butílico y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico, dimetiléter de etilenglicol y similares; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos tales como n-hexano, benceno, tolueno y similares; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfolano; hexametilfosforamida y similares. Se pueden usar dos o más clases de estos solventes en una mezcla en una proporción apropiada.

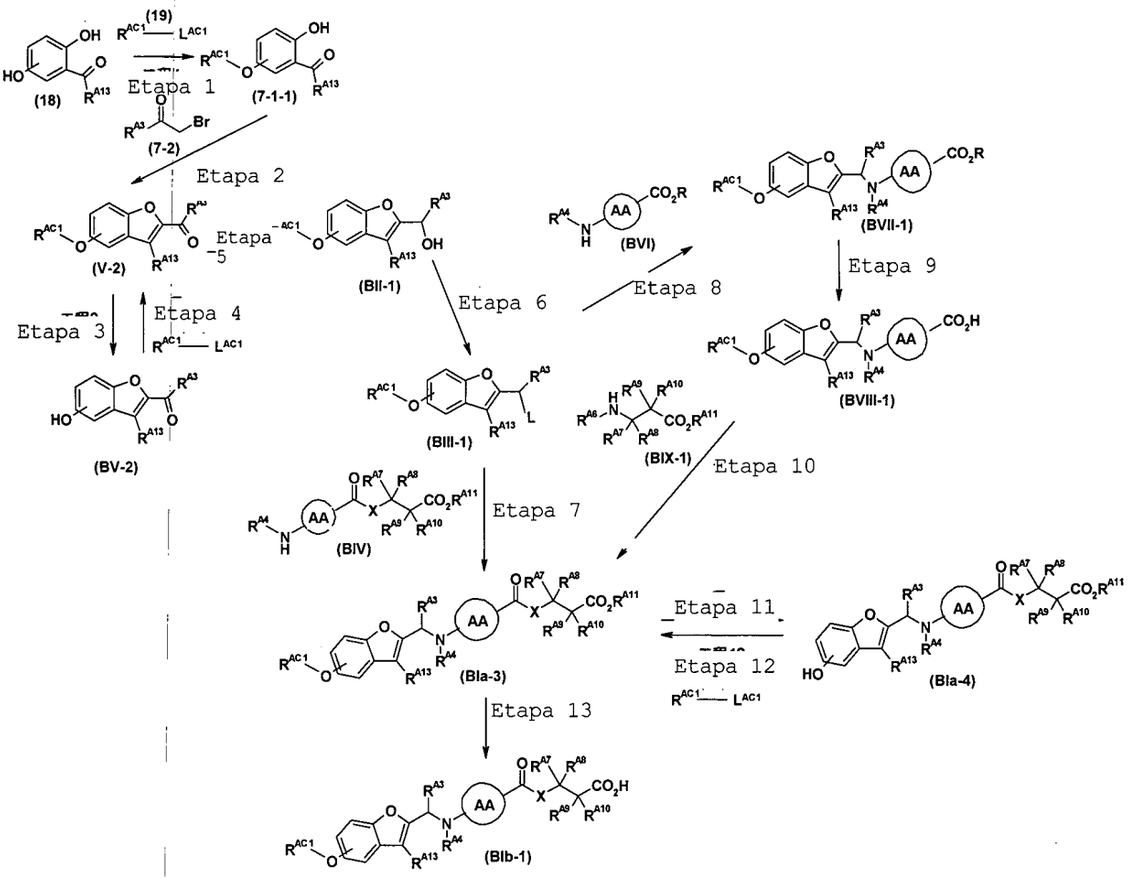
En esta reacción, se pueden añadir yoduros de metal alcalino tales como yoduro de sodio, yoduro de potasio y similares como promotor de la reacción en una cantidad de generalmente 1 - 50 moles, con preferencia 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (1-2).

La temperatura de reacción es, en general, -80 °C - 200 °C, con preferencia 0 °C - 150 °C. El tiempo de reacción es, en general, 0,1 h - 48 h, con preferencia 0,1 h - 24 h.

El compuesto (1-2a) se puede producir por un método conocido per se o un método análogo a este.

En el compuesto (BIa) del Esquema de reacción A1, un compuesto representado por la siguiente fórmula (BIa-3) [compuesto (BIa-3)] y un compuesto representado por la fórmula (BIa-4) [compuesto (BIa-4)] y en el compuesto (BIb) de Esquema de reacción A1, un compuesto representado por la siguiente fórmula (BIb-1) [compuesto (BIb-1)] se puede producir, por ejemplo, por los métodos mostrados en el siguiente esquema de reacción A7.

Esquema de reacción A7



en donde R^{AC1} es

(1) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno,

(b) grupo carboxi,

(c) grupo alcoxi C_{1-6},

(d) grupo cicloalquilo C_{3-6},

(e) grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C_{6-14},

(f) grupo amino opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados del grupo alquilo C_{1-6} y grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(g) grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) átomo de halógeno y

(ii) grupo alquilo C_{1-6},

(h) grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros, grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6},

(i) grupo alquilsulfonilo C_{1-6},

(j) grupo alquiltio C_{1-6} y

(k) grupo hidroxi;

(2) grupo aralquilo C_{7-13};

(3) grupo arilo C_{6-14};

(4) grupo alquil C_{1-6}-carbonilo;

(5) grupo heterocíclico aromático de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(ii) grupo ciano;

(6) grupo heterociclil-oxi no aromático de 4 a 12 miembros o un grupo hidroxi,

y otros símbolos como se definieron anteriormente.

Los ejemplos del "grupo saliente" para L^{AC1} incluyen átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, grupo bencensulfoniloxi, grupo p-toluensulfoniloxi, grupo metansulfoniloxi, grupo trifluorometansulfoniloxi y similares.

Etapa 1

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (7-1-1) se puede producir por la reacción del compuesto (18) con el compuesto (19).

Cuando L^{AC1} es un grupo saliente, esta reacción se realiza en presencia de una base en un solvente que no influencia adversamente la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen aminas tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina y similares; sales de metal alcalino tales como carbonato ácido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de tripotasio y similares; hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares; hidróxido de metal alcalinotérreo tal como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario y similares; hidruros metálicos tal como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxido C_{1-6} de metal alcalino tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y demás y similares.

La cantidad de base que se usa es, en general, 1 - 1000 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (18).

La cantidad del compuesto (19) que se usa es, en general, 1 - 1000 moles, con preferencia 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (18).

Los ejemplos de solvente que no influencia adversamente la reacción incluyen éteres tales como éter dietílico,

tetrahidrofurano, dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; cetonas tales como acetona y similares; acetonitrilo; agua. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, -80 °C a 150 °C, con preferencia -10 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,5 - 20 h.

Cuando L^{AC1} es un grupo hidroxi, esta reacción se realiza por un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Synthesis, página 1 (1981) o un método análogo a este. Es decir, esta reacción se realiza generalmente en presencia de un compuesto orgánico de fósforo y electrófilo en un solvente que no influencia adversamente la reacción.

Los ejemplos de compuesto orgánico de fósforo incluye trifenilfosfina, tributilfosfina y similares.

Los ejemplos de electrófilo incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-azodicarbonildipiperidina y similares.

La cantidad del compuesto orgánico de fósforo y electrófilo que se usa es, en general, 1 - 1000 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (18).

La cantidad del compuesto (19) que se usa es, en general, 1 - 1000 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (18).

Como solvente que no influencia adversamente la reacción, se pueden mencionar los similares a los mencionados anteriormente.

La temperatura de reacción es, en general, -80 - 150 °C, con preferencia -10 - 100 °C.

El compuesto (18) y el compuesto (19) se pueden producir de acuerdo con un método conocido per se.

Etapa 2

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (7-1-1) se hace reaccionar con el compuesto (7-2) en presencia de una base para dar compuesto (V-2).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el Esquema de reacción A5, etapa 1.

El compuesto (7-2) se puede producir de acuerdo con un método conocido per se.

Etapa 3

En esta etapa, por ejemplo, R^{AC1} del compuesto (V-2) se elimina para dar el compuesto (BV-2).

Cuando R^{AC1} es un grupo bencilo, esta reacción se puede realizar, por ejemplo, en presencia de un catalizador metálico tal como paladio-carbón, negro de paladio, complejo de paladio-carbón etilendiamina, cloruro de paladio, óxido de platino, negro de platino, platino-paladio, Raney-níquel, cobalto Raney y similares y una fuente de hidrógeno en un solvente que no influencia adversamente la reacción.

La cantidad del catalizador metálico que se usa es, en general, 0,001 - 1000 moles, con preferencia 0,01 - 100 moles, por 1 mol de compuesto (V-2).

Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen gas hidrógeno, ácido fórmico, sal de amina ácido fórmico, sal fosfinato, hidrazina y similares.

Los ejemplos del solvente que no influencia adversamente la reacción incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, butanol, isobutanol, ter-butanol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter ter-butilmetílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares; acetato de etilo, ácido acético y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, 0 - 120 °C, con preferencia 10 - 80 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,5 - 100 h.

Etapa 4

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (V-2) se puede producir por la reacción del compuesto (BV-2) con el compuesto (19). Esta etapa se realiza de la misma manera que en esta reacción, etapa 1.

Etapa 5

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (BII-1) se puede producir al someter el compuesto (V-2) a una reacción de reducción. Esta reacción se realiza de la misma manera que en Esquema de reacción 1, etapa 1.

Etapa 6

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (BIII-1) se puede producir por la conversión del grupo hidroxi del compuesto (BII-1) al grupo saliente (L). Esta reacción se realiza de la misma manera que en Esquema de reacción A1, etapa 1.

Etapa 7

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (BIa-3) se puede producir por la reacción del compuesto (BIII-1) con el compuesto (BIV) en presencia de una base. Esta reacción se realiza de la misma manera que en Esquema de reacción A1, etapa 2.

Etapa 8

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (BVII-1) se puede producir por la reacción del compuesto (BIII-1) con el compuesto (BVI) en presencia de una base. Esta reacción se realiza de la misma manera que en Esquema de reacción A1, etapa 4.

Etapa 9

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (BVIII-1) se puede producir por hidrólisis del éster del compuesto (BVII-1). Esta reacción se realiza de la misma manera que en Esquema de reacción A1, etapa 6.

Etapa 10

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (BIa-3) se puede producir por la condensación del compuesto (BVIII-1) y el compuesto (BIX-1). Esta reacción se realiza de la misma manera que en el Esquema de reacción A1, etapa 7.

Como compuesto (BIX-1), se puede usar un producto disponible en el comercio o se puede producir a partir de un compuesto disponible en el comercio por un método conocido per se o un método análogo a este.

Etapa 11

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (BIa-4) se puede producir por eliminación de R^{AC1} a partir del compuesto (BIa-3). Esta etapa se realiza de la misma manera que en esta reacción, etapa 3.

Etapa 12

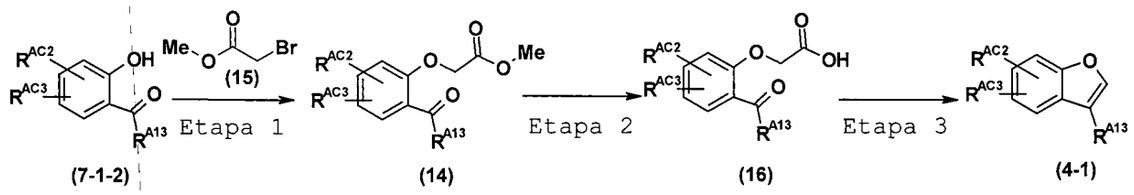
En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (BIa-3) se puede producir por la reacción del compuesto (BIa-4) con el compuesto (19). Esta etapa se realiza de la misma manera que en esta reacción, etapa 1.

Etapa 13

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (BIb-1) se puede producir por hidrólisis del éster del compuesto (BIa-3) de acuerdo con el método de producción del compuesto (BVIII).

El compuesto (4-1) que es un compuesto de material de partida de Esquema de reacción A2 se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método mostrado en el siguiente esquema de reacción A8.

Esquema de reacción A8



en donde R^{AC2} y R^{AC3} son un sustituyente que tiene opcionalmente el anillo anteriormente mencionado y otros símbolos como se definieron anteriormente.

Etapa 1

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (14) se puede producir por la reacción del compuesto (7-1-2) con el compuesto (15) en condiciones básicas. Esta reacción se realiza de la misma manera que en el Esquema de reacción A5, etapa 1.

Etapa 2

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (16) se puede producir por hidrólisis del éster del compuesto (14) de acuerdo con el método de producción del compuesto (BVIII) en el Esquema de reacción A1.

Etapa 3

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (4-1) se puede producir por la reacción del compuesto (16) en anhídrido acético.

En esta etapa, se puede usar acetato de sodio como un aditivo.

La cantidad de acetato de sodio que se usa es, en general, 1 - 1000 moles, con preferencia 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (16).

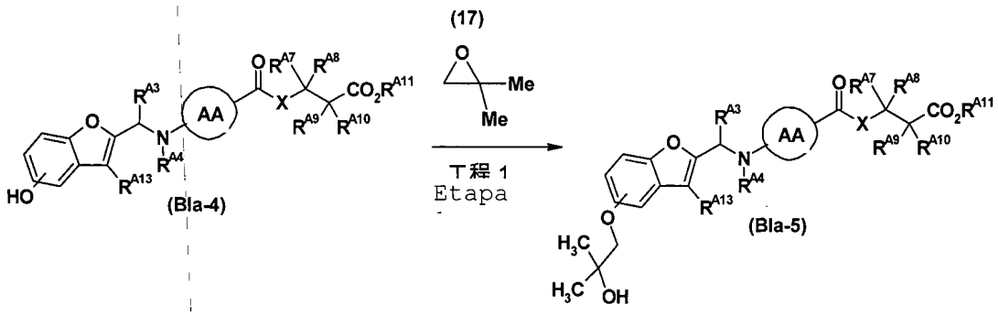
La temperatura de reacción es, en general, -80 - 200 °C, con preferencia -10 - 150 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,5 - 20 h.

El compuesto (7-1-2) y el compuesto (15) se puede producir de acuerdo con un método conocido per se.

En el compuesto (BIa-3) del Esquema de reacción A7, un compuesto representado por la siguiente fórmula (BIa-5) [compuesto (BIa-5)] se puede producir, por ejemplo, por el método mostrado en el siguiente esquema de reacción A9.

Esquema de reacción A9



en donde los símbolos son como se definieron anteriormente.

Etapa 1

En esta etapa, por ejemplo, el compuesto (BIa-5) se puede producir por la reacción del compuesto (BIa-4) con el compuesto (17).

Esta reacción se realiza en presencia de una base en un solvente que no influencia adversamente la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen aminas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina y similares; sales de metal alcalino tales como carbonato ácido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario y similares; hidruros metálicos tal como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos C_{1-6} de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y demás y similares.

La cantidad de base que se usa es, en general, 1 - 50 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (BIa-4).

La cantidad del compuesto (17) que se usa es, en general, 1 - 50 moles, con preferencia 1 - 5 moles, por 1 mol de compuesto (BIa-4).

En esta reacción, también se puede añadir yoduro de sodio o yoduro de potasio al solvente.

La cantidad de yoduro de sodio o yoduro de potasio que se usa es, en general, 1 - 100 moles, con preferencia 1 - 10 moles, por 1 mol de compuesto (BIa-4).

Los ejemplos del solvente que no influencia adversamente la reacción incluye éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares;

hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; cetonas tales como acetona y similares; acetonitrilo; agua. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es, en general, 0 - 150 °C, con preferencia 0 - 100 °C.

El tiempo de reacción es, en general, 0,5 - 100 h.

El compuesto (BIa-4) se puede producir de acuerdo con el Esquema de reacción A7.

El compuesto (17) se puede producir de acuerdo con un método conocido per se.

El compuesto (I) obtenido de este modo y el compuesto (IA) se pueden aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Además, cuando el compuesto (I) y el compuesto (IA) se obtienen como compuestos libres, estos se pueden convertir en sales objeto por un método conocido per se o un método análogo a este. Cuando se obtienen como sales, se pueden convertir en formas libres u otras sales objeto por un método conocido per se o un método análogo a este.

Cuando el compuesto (I) o el compuesto (IA) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, estos también están abarcados en el compuesto (I) y

el compuesto (IA) y se pueden obtener como un solo producto de acuerdo con los métodos de síntesis y separación conocidos *per se*. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) y el compuesto (IA) tienen un isómero óptico, un isómero óptico resuelto a partir de este compuesto también está abarcado en el compuesto (I) y compuesto (IA).

El isómero óptico se puede preparar de acuerdo con un método conocido per se. En forma específica, se usa un intermediario de síntesis ópticamente activo o el producto racemato final se somete a resolución óptica de acuerdo con un método convencional para dar un isómero óptico.

El método de resolución óptica puede ser un método conocido *per se*, tal como un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereómero, etc.

1) Método de recristalización fraccionada

Un método en donde se forma una sal de un racemato con compuesto ópticamente activo (por ejemplo, (+) ácido mandélico, (-)ácido mandélico, (+)ácido tartárico, (-)ácido tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, zinconina, (-)-zinconidina, brucina, etc.), que se separa por un método de recristalización fraccionada y si se desea, una etapa de neutralización para dar un isómero óptico libre.

2) Método de columna quiral

Un método en donde se aplica un racemato o una de sus sales a una columna para la separación de un isómero óptico (una columna quiral) para permitir la separación. En el caso de una cromatografía líquida, por ejemplo, se aplica una

mezcla de isómeros ópticos a una columna quiral tal como ENANTIO-OVM (fabricado por Tosoh Corporation), serie CHIRAL (fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y similares y desarrollados con agua, varios buffer (por ejemplo, buffer fosfato, etc.) y solventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina etc.) solos o en una mezcla para separar el isómero óptico. En el caso de una cromatografía gaseosa, por ejemplo, se usa una columna quiral tal como CP-Chirasil-DeX CB (fabricado por GL Sciences Inc.) y similares para permitir la separación.

3) Método de diastereómeros

Un método en donde se prepara una mezcla racémica en una mezcla diastereomérica por reacción química con un reactivo ópticamente activo, que se obtiene en una sustancia única con un medio de separación típica (por ejemplo, un método de recristalización fraccionada, un método de cromatografía etc.) y similares y se somete a un tratamiento químico tal como hidrólisis y similares para separar un residuo del reactivo ópticamente activo, por el cual se obtiene un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) o el compuesto (IA) contiene un grupo hidroxi o amino primario o secundario en una molécula, el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacético], ácido (-)-mentoxiacético etc.) y similares se someten a una reacción de condensación para dar diastereómeros el compuesto éster o el compuesto amida, respectivamente. Cuando el compuesto (I) tiene un grupo

carboxilo, este compuesto y una amina ópticamente activa o un alcohol ópticamente activo se someten a la reacción de condensación para dar diastereómeros del compuesto amida o el compuesto éster, respectivamente. El diastereómero separado se convierte en un isómero óptico del compuesto original por hidrólisis ácida o hidrólisis de base.

Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle a continuación por referencia a los Ejemplos, Ejemplos experimentales y Ejemplos de formulación, que no se interpretan como limitativo.

El espectro ^{1}H-RMN se midió usando tetrametilsilano como el estándar interno y Varian Gemini 200 (200 MHz), 300 (300 MHz), espectrómetros Bruker 300 (300 MHz) y todos los valores δ se muestran en ppm. A menos que se especifique de otro modo, los valores numéricos mostrados para los solventes mixtos son relaciones de mezcla de volumen de solventes respectivos. A menos que se especifique de otro modo, % significa % en peso. Además, a menos que se especifique de otro modo, la relación de solvente de elución en cromatografía de gel de sílice significa una relación de mezcla de volumen. La temperatura ambiente (temperatura ambiente) en la presente memoria descriptiva es una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

Cada símbolo de los Ejemplos significa lo siguiente.

DMSO: dimetilsulfóxido,

$CDCl_3$: cloroformo deuterado,

s: singulete,

d: doblete,

t: triplete,

q: cuarteto,

dd: doblete doble,

dt: triplete doble,

quint: quinteto,

m: multiplete,

brs: ancho,

J: constante de acoplamiento

Los análisis LC/MS de los Ejemplos se realizaron en las siguientes condiciones.

Dispositivo de medición: Sistema LC/MS Waters

HPLC: Agilent HP1100

MS: Micromass ZMD

columna: CAPCELL PAK c18UG120 S-3 μm, 1,5×35 mm (fabricada por Shiseido Co., Ltd.)

solvente: SOLUCIÓN A; 0,05% de solución de ácido trifluoroacético acuoso, SOLUCIÓN B; 0,04% de solución de ácido trifluoroacético y acetonitrilo

ciclo de gradiente: 0 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 90/10), 2,00 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 5/95), 2,75 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 5/95), 2,76 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 90/10), 3,60 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 90/10)

volumen de inyección: 2 μL,

velocidad de flujo: 0,5 mL/min,

método de detección: UV 220 nm,

método de ionización en condiciones MS: ESI

La purificación por HLPC preparativa de los Ejemplos se realizó en las siguientes condiciones.

instrumento: Gilson Inc., sistema de purificación de alto rendimiento

columna: YMC CombiPrep ODS-A S-5 μm, 50×20 mm o CombiPrep Hidrosfere C18 S-5 μm, 50×20 mm

solvente: SOLUCIÓN A; 0,1% de solución acuosa de ácido trifluoroacético, SOLUCIÓN B; 0,1% de solución de ácido trifluoroacético y acetonitrilo

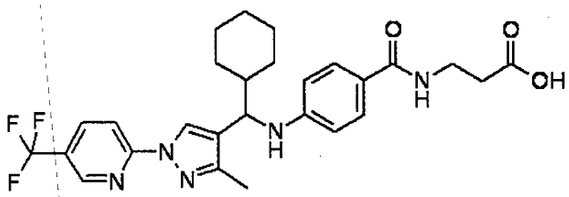
ciclo de gradiente: 0 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 95/5), 1,00 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 95/5), 5,20 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 5/95), 6,40 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 5/95), 6,50 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 95/5), 6,60 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 95/5) o 0 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 98/2), 1,00 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 98/2), 5,00 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 0/100), 6,40 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 0/100), 6,50 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 98/2), 6,60 min. (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 98/2)

velocidad de flujo: 20 mL/min,

método de detección: UV 220 nm

Ejemplo 1

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 3-[(4-nitrobenzoil)amino]propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-nitrobenzoico (16,7 g), clorhidrato de éster etílico de β-alanina (18,4 g), monidrato de 1-hidroxibenzotriazol (18,4 g), trietilamina (16,7 mL) y N,N-dimetilformamida (200 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (23,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y carbonato ácido de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. La recristalización en acetato de etilo-hexano dio el compuesto objeto del título (26,6 g, 100%) en forma de cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,68 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,76 (q, J = 6,1 Hz, 2 H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,03 (br. s., 1 H), 7,93 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 8,29 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

(2) 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

Una mezcla de 3-[(4-nitrobenzoil)amino]propanoato de etilo (26,6 g) sintetizada con anterioridad, paladio sobre carbón al 5% (8,9 g), tetrahidrofurano (150 mL) y etanol (150

mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El paladio sobre carbón al 5% se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. La recristalización en acetato de etilo-éter diisopropílico dio el compuesto objeto del título (22,6 g, 95%) en forma de cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,63 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,70 (q, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,94 (br. s., 2 H), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

(3) 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de acetoacetato de metilo (30,0 g) y dimetilformamida dimetilacetal (34,7 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h y la mezcla se dejó enfriar. Etanol (500 mL) y monohidrato de hidrazina (12,6 mL) se añadieron a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla se dejó enfriar y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (22,3 g, 61%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,56 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,96 (s, 1H).

(4) 3-metil-1-[5-(trifluorometil)-piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (5,3 g) sintetizada con anterioridad en dimetilformamida (70 mL) se añadió hidruro de sodio (1,9 g,

60% en aceite) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. Se agregó 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (7,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:10, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (3,3 g, 31%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 7,97 - 8,17 (m, 2 H), 8,63 - 8,74 (m, 1 H), 9,00 (s, 1 H).

(5) 3-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 3-metil-1-[5-(trifluorometil)-piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,3 g) sintetizado con anterioridad se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y la solución se añadió gota a gota a una solución (20 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,45 g) en tetrahidrofurano a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y cuidadosamente se añadió agua (0,45 mL) gota a gota. Por otra parte, se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el residuo se lavó con tetrahidrofurano (30 mL). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió

en tolueno (50 mL), se añadió dióxido de manganeso (8,8 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h en condiciones de deshidratación. Después de enfriar, se filtró dióxido de manganeso y el residuo se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (2,6 g, 87%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,57 (s, 3 H), 7,97 - 8,17 (m, 2 H), 8,63 - 8,74 (m, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H).

(6) ciclohexil{3-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol

A una solución de 3-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,6 g) sintetizada con anterioridad en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió gota a gota solución 1 M de bromuro de ciclohexilmagnesio-tetrahidrofurano (15 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (2,0 g, 36%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,93 (m, 11 H), 2,36 (s, 3 H), 3,62 (br. s., 1 H), 4,44 (dd, J = 7,2, 3,4 Hz, 1 H), 7,91 - 8,07 (m, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H).

(7) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

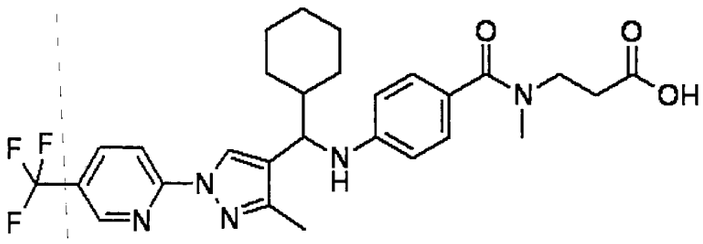
A una solución (10 mL) de ciclohexil{3-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,75 g) sintetizada con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió cloruro de tionilo (0,24 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (15 mL) y se agregaron yoduro de sodio (0,63 g), carbonato de sodio (0,45 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,75 g) sintetizado en el Ejemplo 1, (2). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche y se dejó enfriar. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título en una forma de éster etílico (876 mg). Esto se disolvió en etanol (4 mL), se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (4 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. El etanol se evaporó a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1 N (4 mL) añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,78 g, 70%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81 - 2,23 (m, 11 H), 2,34 (s, 3 H), 2,50 - 2,68 (m, 2 H), 3,43 - 3,74 (m, 2 H), 4,20 (d, J

= 6,4 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,68 (br. s., 1 H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,86 - 8,05 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H).

Ejemplo 2

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) 3-[metil(4-nitrobenzoil)amino]propanoato de etilo

Usando 3-(metilamino)propanoato de etilo (13,1 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (28,0 g, 100%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,51-2,78 (m, 2 H), 2,99-3,10 (m, 3H), 3,46-3,86 (m, 2 H), 4,03-4,28 (m, 2 H), 7,50-7,65 (m, 2 H), 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

(2) 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

De la misma manera que en el Ejemplo 1(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (26,6 g, 90%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,64 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,74 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,85 (br. s., 2 H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,59-6,72 (m, 2 H), 7,23-7,28 (m, 2 H).

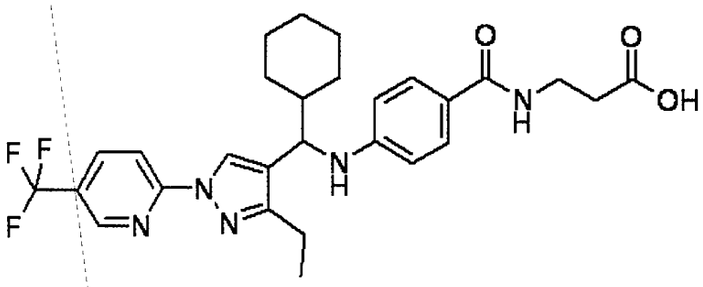
(3) Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

Usando ciclohexil{3-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,75 g) sintetizado en el Ejemplo 1(6) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,80 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1 (7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,74 g, 65%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 2,23 (m, 11 H), 2,37 (s, 3 H), 2,62 - 2,78 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,58 - 3,84 (m, 2 H), 4,21 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,90 - 8,00 (m, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H).

Ejemplo 3

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-etil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 3-etil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-oxopentanoato de metilo (2,6 g) y dimetilformamida dimetilacetal (2,8 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h y se dejó enfriar. Etanol (50 mL) y monohidrato de hidrazina (1,1 mL) se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(3) para dar un producto crudo de 3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo. Esto se disolvió en dimetilformamida (30 ml), se añadieron carbonato de potasio (4,2 g) y 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (3,6 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. De la misma manera que en el Ejemplo 1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (4,7 g, 79%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 3,00 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 7,99 - 8,18 (m, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H).

(2) 3-etil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 3-etil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (4,7 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar

el compuesto objeto del título (1,1 g, 26%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 3,00 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,98 - 8,23 (m, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H).

(3) ciclohexil{3-etil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol

El 3-etil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,1 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (1,1 g, 79%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,80 - 2,21 (m, 14 H), 2,73 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,44 (dd, J = 7,2, 3,4 Hz, 1 H), 7,87 - 8,16 (m, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-etil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

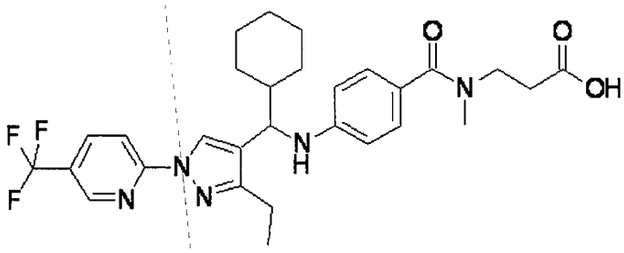
Usando ciclohexil{3-etil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,55 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,37 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1 (7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,32 g, 38%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 - 2,00 (m, 11 H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,38 - 2,58 (m, 2 H), 2,70 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,39 - 3,69 (m, 2 H), 4,22 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,47

(d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,68 (br. s., 1 H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,85 - 8,08 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H).

Ejemplo 4

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-etil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

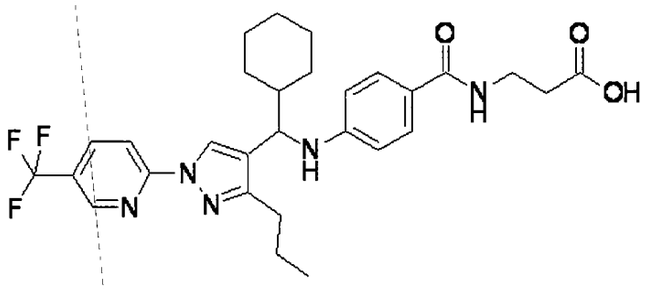


Usando ciclohexil{3-etil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,55 g) sintetizado en el Ejemplo 3(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,39 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,35 g, 41%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 - 2,06 (m, 11 H), 1,35 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,60 - 2,81 (m, 4 H), 3,05 (s, 3 H), 3,72 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,24 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,91 - 8,09 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H).

Ejemplo 5

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-propil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 3-propil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-oxohexanoato de metilo (2,1 g) y dimetilformamida dimetilacetal (2,1 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h y la mezcla se dejó enfriar. A la mezcla de reacción se añadieron etanol (50 mL) y monohidrato de hidrazina (0,75 mL). De la misma manera que en el Ejemplo 1(3), se obtuvo un producto crudo de 3-propil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo. Esto se disolvió en dimetilformamida (20 ml), se añadieron carbonato de potasio (3,0 g) y 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (2,7 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. De la misma manera que en el Ejemplo 1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (3,3 g, 71%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,69 - 1,88 (m, 2 H), 2,93 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 7,98 - 8,19 (m, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H).

(2) 3-propil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 3-propil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,3 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (1,1 g, 35%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,79 (m, 2 H), 2,94 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 8,00 - 8,23 (m, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H).

(3) ciclohexil{3-propil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol

3-Propil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,1 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (1,3 g, 95%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,80 - 2,21 (m, 16 H), 2,67 (q, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,44 (dd, J = 7,5, 3,4 Hz, 1 H), 7,90 - 8,16 (m, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H).

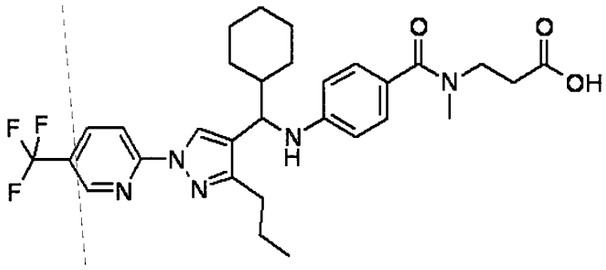
(4) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-propil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

Usando ciclohexil{3-propil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,65 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,42 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,38 g, 39%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,07 - 2,04 (m, 13 H), 2,49 - 2,74 (m, 4 H), 3,52 - 3,72 (m, 2 H), 4,24 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,55 - 6,68 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,86 - 8,08 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H).

Ejemplo 6

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-propil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

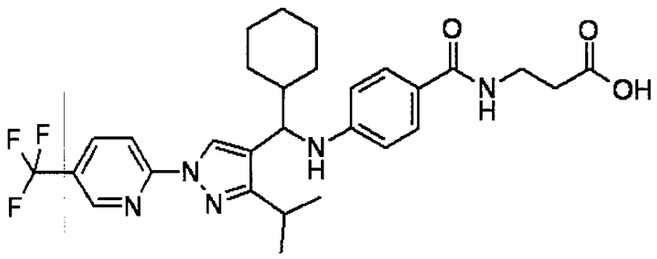


Usando ciclohexil{3-propil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,65 g) sintetizado en el Ejemplo 5(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,44 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,34 g, 34%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,08 - 2,13 (m, 13 H), 2,54 - 2,78 (m, 4 H), 3,05 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,24 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,87 - 8,12 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H).

Ejemplo 7

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(1-metiletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 3-(1-metiletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 4-metil-3-oxopentanoato de metilo (2,9 g), dimetilformamida dimetilacetal (2,8 mL) y monohidrato de hidrazina (1,1 mL) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(3), se obtuvo un producto crudo de 3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo. Esto se disolvió en dimetilformamida (30 ml), se añadieron carbonato de potasio (4,2 g) y 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (3,6 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. De la misma manera que en el Ejemplo 1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (4,6 g, 73%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 3,60 (quint, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 7,99 - 8,99 (m, 4 H).

(2) 3-(1-metiletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 3-(1-metiletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (4,6 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (1,7 g, 40%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 3,41 - 3,64 (m, 1 H), 8,01 - 8,28 (m, 2 H), 8,70 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H).

(3)ciclohexil{3-(1-metiletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol

El 3-(1-metiletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,7 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (1,5 g, 71%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,80 - 2,21 (m, 17 H), 3,01 (quint, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,45 (dd, J = 7,5, 3,6 Hz, 1 H), 7,90 - 8,10 (m, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H).

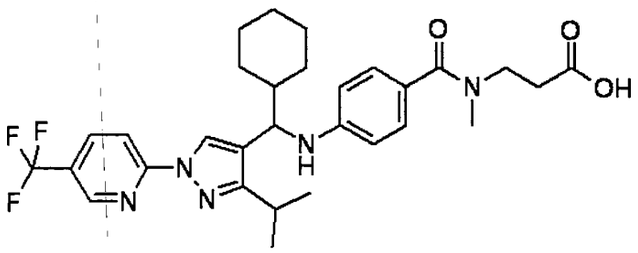
Ácido (4)3-[({4-[(ciclohexil{3-(1-metiletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

Usando ciclohexil{3-(1-metiletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,50 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,32 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,11 g, 14%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,20 - 2,06 (m, 11 H), 1,28 - 1,40 (m, 6 H), 2,64 (t, J = 4,5 Hz, 2 H), 2,91 - 3,17 (m, 1 H), 3,54 - 3,79 (m, 2 H), 4,29 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 6,43 - 6,65 (m, 3 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,86 - 8,11 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H).

Ejemplo 8

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(1-metiletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

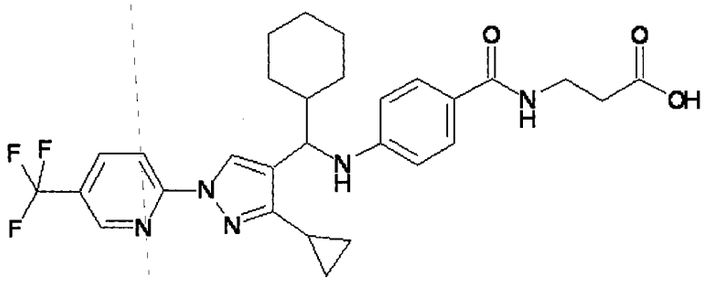


Usando ciclohexil{3-(1-metiletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,65 g) sintetizado en el Ejemplo 7(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,34 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,16 g, 21%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,20 - 2,05 (m, 11 H), 1,32 - 1,37 (m, 6 H), 2,59 - 2,79 (m, 2 H), 2,96 - 3,20 (m, 4 H), 3,73 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,28 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,88 - 8,11 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H).

Ejemplo 9

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-ciclopropil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 3-ciclopropil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (2,8 g), dimetilformamida dimetilacetal (2,8 mL) y monohidrato de hidrazina (1,1 mL) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(3), se obtuvo un producto crudo de 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo. Esto se disolvió en dimetilformamida (30 ml), se añadieron carbonato de potasio (4,2 g) y 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (3,6 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. De la misma manera que en el Ejemplo 1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (4,8 g, 77%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,10 (m, 4 H), 2,55 - 2,70 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 8,00 - 8,03 (m, 2 H), 8,66 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H).

(2) 3-ciclopropil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 3-ciclopropil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (4,8 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (1,5 g, 36%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,15 (m, 4 H), 2,50 - 2,70 (m, 1 H), 8,00 - 8,10 (m, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H).

(3) ciclohexil{3-ciclopropil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol

El 3-ciclopropil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,5 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (2,1 g, 99%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,80 - 2,10 (m, 16 H), 4,48 (dd, J = 7,3, 3,0 Hz, 1 H), 7,90 - 8,10 (m, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H).

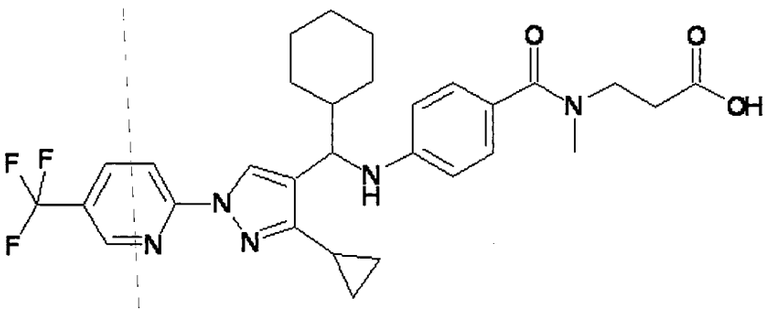
(4) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-ciclopropil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

Usando ciclohexil{3-ciclopropil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,50 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,32 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,15 g, 21%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 - 2,07 (m, 16 H), 2,64 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,65 (q, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,37 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,54 - 6,70 (m, 3 H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,93 (s, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H).

Ejemplo 10

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-ciclopropil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

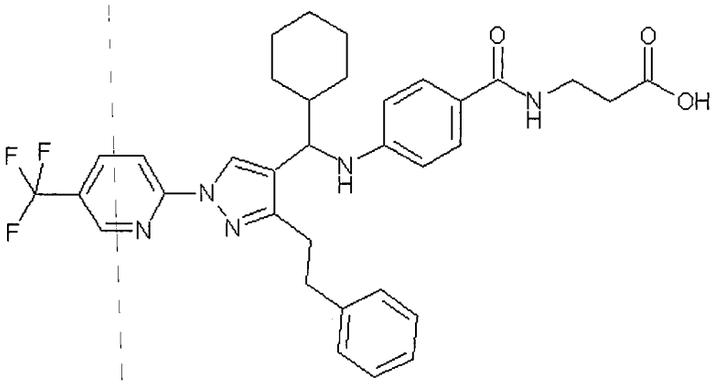


Usando ciclohexil{3-ciclopropil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,50 g) sintetizado en el Ejemplo 9(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,34 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,19 g, 25%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 2,09 (m, 16 H), 2,71 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,94 (s, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H).

Ejemplo 11

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(2-feniletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 3-(2-feniletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Usando 3-oxo-5-fenilpentanoato de etilo (5,8 g), dimetilformamida dimetilacetal (3,6 mL) y monohidrato de hidrazina (1,3 mL) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(3), se obtuvo un producto crudo de 3-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. Esto se disolvió en dimetilformamida (30 ml), se añadieron carbonato de potasio (5,5 g) y 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (4,8 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. De la misma manera que en el Ejemplo 1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (5,2 g, 50%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 3,00 - 3,15 (m, 2 H), 3,22 - 3,39 (m, 2 H), 4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,15 - 7,38 (m, 10 H), 7,99 - 8,17 (m, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H).

(2) 3-(2-feniletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 3-(2-feniletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5,2 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (3,0 g, 65%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,98 - 3,17 (m, 2 H), 3,22 - 3,41 (m, 2 H), 7,11 - 7,47 (m, 5 H), 7,99 - 8,22 (m, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H).

(3) ciclohexil{3-(2-feniletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol

El 3-(2-feniletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,5 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (1,7 g, 95%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 2,02 (m, 12 H), 2,92 - 3,23 (m, 4 H), 4,28 (dd, J = 7,3, 2,7 Hz, 1 H), 7,15 - 7,40 (m, 5 H), 7,93 - 8,13 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(2-feniletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

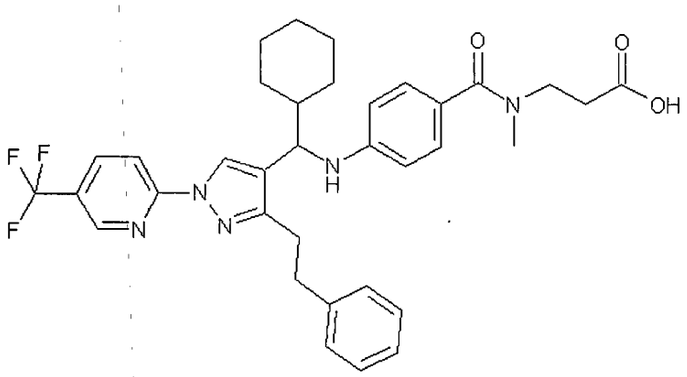
Usando ciclohexil{3-(2-feniletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,50 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,28 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el

Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,20 g, 28%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 1,97 (m, 11 H), 2,45 - 2,64 (m, 2 H), 2,87 - 3,18 (m, 4 H), 3,49 - 3,67 (m, 2 H), 4,16 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,61 (br. s., 1 H), 7,15 - 7,34 (m, 5 H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,87 - 8,10 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H).

Ejemplo 12

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(2-feniletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



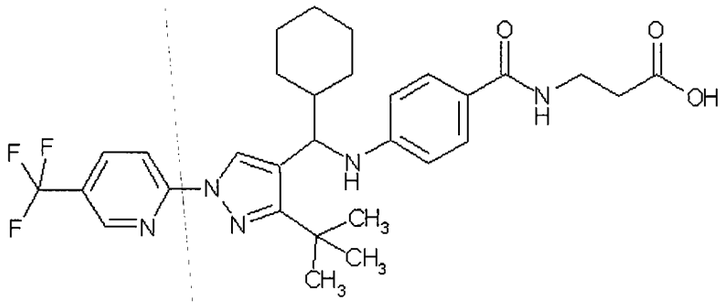
Usando ciclohexil{3-(2-feniletil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,50 g) sintetizado en el Ejemplo 11(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,35 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,30 g, 41%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 2,01 (m, 11 H), 2,59 - 2,74 (m, 2 H), 2,89 - 3,20 (m, 7 H), 3,71 (d, J = 6,0 Hz, 2

H), 4,18 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,16 - 7,37 (m, 5 H), 7,90 - 8,13 (m, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H).

Ejemplo 13

Ácido 3-{[(4-{[{3-ter-butil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 3-ter-butil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 4,4-dimetil-3-oxopentanoato de etilo (3,4 g), dimetilformamida dimetilacetal (2,8 mL) y monohidrato de hidrazina (1,1 mL) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(3), se obtuvo un producto crudo de 3-ter-butil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo. Esto se disolvió en dimetilformamida (15 ml), se añadieron carbonato de potasio (1,2 g) y 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (1,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. De la misma manera que en el Ejemplo 1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (2,8 g, 43%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,49 (s, 9 H), 4,32 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,98 - 8,21 (m, 2 H), 8,68 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 9,03 (s, 1 H).

(2) 3-ter-butil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 3-ter-butil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (2,8 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (1,7 g, 93%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,49 (s, 9 H), 7,98 - 8,21 (m, 2 H), 8,68 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 10,11 (s, 1 H).

(3) ciclohexil{3-ter-butil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol

El 3-ter-butil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,7 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (1,1 g, 49%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,79 - 2,20 (m, 12 H), 1,43 (s, 9 H), 4,65 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,91 - 8,15 (m, 2 H), 8,52 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H).

(4) ácido 3-{[(4-{[{3-ter-butil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

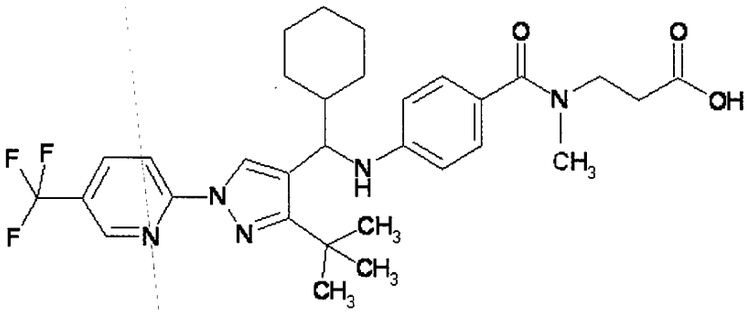
Usando ciclohexil{3-ter-butil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,53 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-

aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,32 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,12 g, 15%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 2,00 (m, 11 H), 1,27 (s, 9 H), 2,57 - 2,61 (m, 2 H), 3,17 - 3,59 (m, 2 H), 4,44 (br. s., 1 H), 6,31 - 6,51 (m, 2 H), 7,33 - 7,47 (m, 1 H), 7,49 - 7,62 (m, 2 H), 7,74 - 8,07 (m, 2 H), 8,32 - 8,57 (m, 2 H).

Ejemplo 14

Ácido 3-{[(4-{[{3-ter-butil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

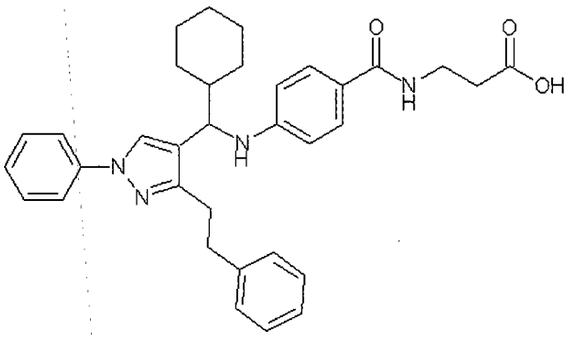


Usando ciclohexil{3-ter-butil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,52 g) sintetizado en el Ejemplo 13(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,34 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,13 g, 16%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 2,00 (m, 11 H), 1,42 (s, 9 H), 2,61 - 2,81 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,57 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,89 - 8,13 (m, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H).

Ejemplo 15

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3-oxo-5-fenilpentanoato de etilo (5,8 g) y dimetilformamida dimetilacetal (3,6 mL) se agitó a 100 °C durante la noche y la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron etanol (30 mL) y fenilhidrazina (2,9 g) y la mezcla luego se agitó a 100 °C durante 8 h. Después de enfriar, el etanol se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de

etilo:hexano = 1:10, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (7,1 g, 84%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,87 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 2 H), 3,15 - 3,32 (m, 2 H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,92 - 7,53 (m, J = 7,5, 3,8, 3,8, 3,5 Hz, 10 H), 8,05 (s, 1 H).

(2) 1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (7,1 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (4,6 g, 75%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,87 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,23 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 6,84 - 7,58 (m, 10 H), 8,07 (s, 1 H), 9,93 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-il]metanol

El 1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,6 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (2,9 g, 85%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,75 - 2,19 (m, 12 H), 2,46 - 3,17 (m, 4 H), 4,16 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1 H), 6,83 - 7,54 (m, 10 H), 7,58 (s, 1 H).

(4) ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

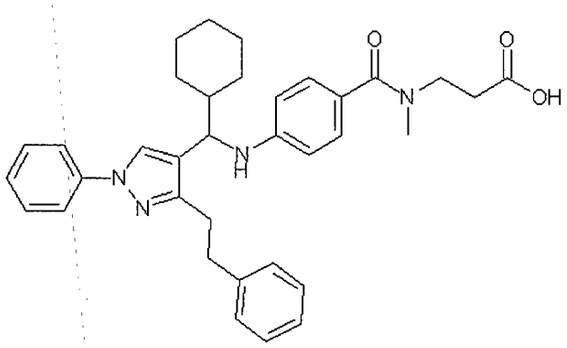
Usando ciclohexil[1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,50 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-

aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,33 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,31 g, 41%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 2,03 (m, 11 H), 2,40 - 2,56 (m, 2 H), 2,67 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 2,91 - 3,07 (m, 2 H), 3,68 (q, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,20 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,52 - 6,58 (m, J = 8,7 Hz, 3 H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,12 - 7,22 (m, 4 H), 7,35 - 7,65 (m, 11 H).

Ejemplo 16

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

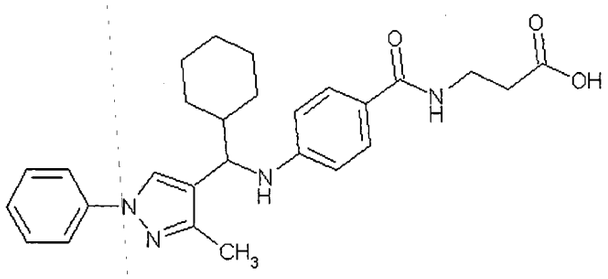


Usando ciclohexil[1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,50 g) sintetizado en el Ejemplo 15(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,35 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,37 g, 47%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 2,08 (m, 11 H), 2,44 - 2,59 (m, 2 H), 2,73 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,91 - 3,05 (m, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 3,73 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,19 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,79 - 6,88 (m, 2 H), 7,12 - 7,58 (m, 11 H).

Ejemplo 17

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

El 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (14,4 g) sintetizado en el Ejemplo 1, (3) se disolvió en dimetilacetamida (200 mL), se añadieron ácido fenilborónico (25,0 g), acetato de cobre (36,4 g) y piridina (32 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió ácido clorhídrico 1 N (100 mL) al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 10:1, relación en

volumen) para dar el compuesto objeto del título (11,4 g, 53%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,56 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,26-7,70 (m, 5H), 8,34 (s, 1H).

(2) 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (11,4 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (3,8 g, 39%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,59 (s, 3H), 7,27-7,72 (m, 5H), 8,34 (s, 1H), 10,00 (s, 1H).

(3) ciclohexil(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metanol

El 3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (3,8 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (4,4 g, 79%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,80-2,20 (m, 11H), 2,34 (s, 3H), 3,61 (br s, 1H), 4,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,20-7,80 (m, 6H).

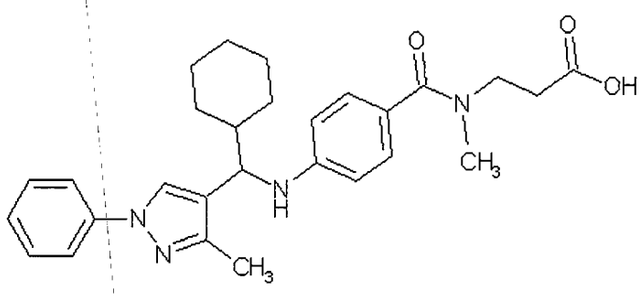
(4) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

Usando ciclohexil(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metanol (0,14 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,15 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,05 g, 31%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 - 2,21 (m, 12 H), 2,36 (s, 3 H), 2,65 (br. s., 2 H), 3,67 (br. s., 2 H), 4,20 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,55 - 6,71 (m, 1 H), 7,14 - 7,74 (m, 8 H).

Ejemplo 18

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

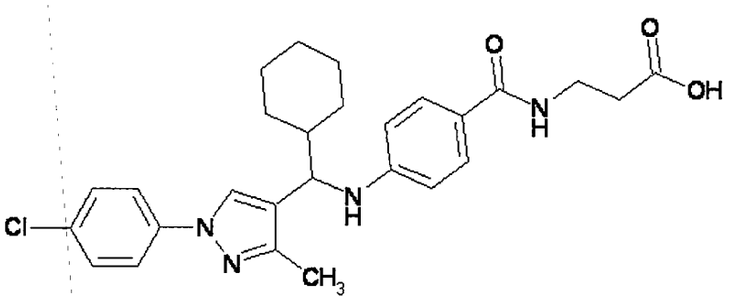


Usando ciclohexil(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metanol (0,14 g) sintetizado en el Ejemplo 17(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,15 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,04 g, 23%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 - 2,10 (m, 12 H), 2,25 (s, 3 H), 2,47 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 3,51 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 4,16 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,22 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 19

Ácido 3-({[4-({[1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (6,25 g) sintetizado en el Ejemplo 1(3), ácido 4-clorofenilborónico (13,9 g), acetato de cobre (16,3 g) y piridina (14,4 mL) y de la misma manera que en el Ejemplo 17(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (6,9 g, 62%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,54 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,31 (s, 1 H).

(2) 1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (6,9 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (4,1 g, 68%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

(3) [1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metanol

El 1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (4,2 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (4,9 g, 85%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 - 2,00 (m, 11 H), 2,32 (s, 3 H), 3,59 (br. s., 1 H), 4,43 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,76 (s, 1 H).

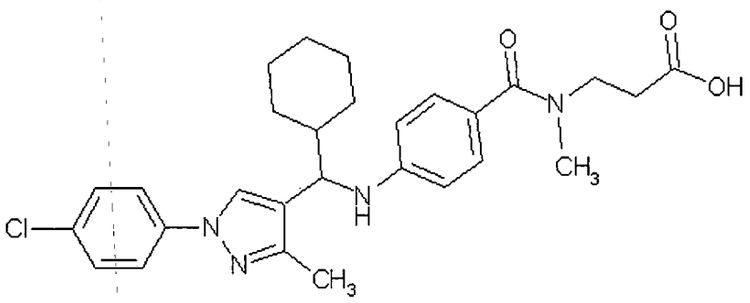
(4) ácido 3-({[4-({[1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

Usando [1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metanol (0,46 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,35 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,42 g, 57%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 - 2,09 (m, 12 H), 2,24 (s, 3 H), 2,41 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,28 - 3,44 (m, 2 H), 4,20 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,39 - 7,60 (m, 4 H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,92 - 8,09 (m, 1 H), 8,29 (s, 1 H).

Ejemplo 20

Ácido 3-[{[4-({[1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

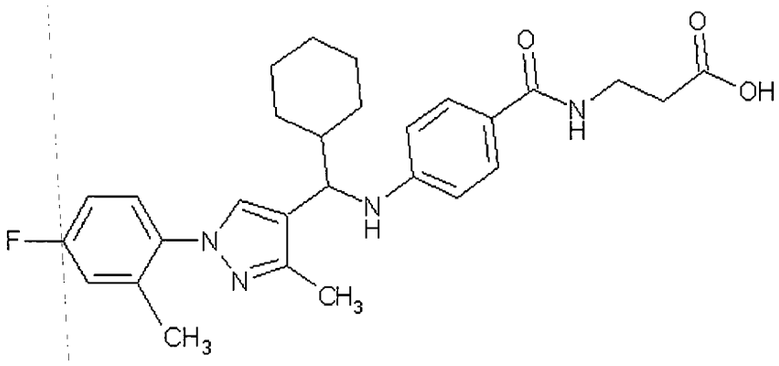


Usando [1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metanol (0,46 g) sintetizado en el Ejemplo 19(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,25 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,41 g, 57%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75 - 2,07 (m, 12 H), 2,23 (s, 5 H), 2,85 (br. s., 3 H), 3,39 - 3,57 (m, 2 H), 4,13 (br. s., 1 H), 6,20 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,28 (s, 1 H).

Ejemplo 21

Ácido 3-({[4-({[1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (6,25 g) sintetizado en el Ejemplo 1(3) y ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico (13,9 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 17(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (7,5 g, 68%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,80 - 7,35 (m, 3 H), 7,97 (s, 1 H).

(2) 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (7,5 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (4,3 g, 83%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 6,90 - 7,39 (m, 3 H), 7,99 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol

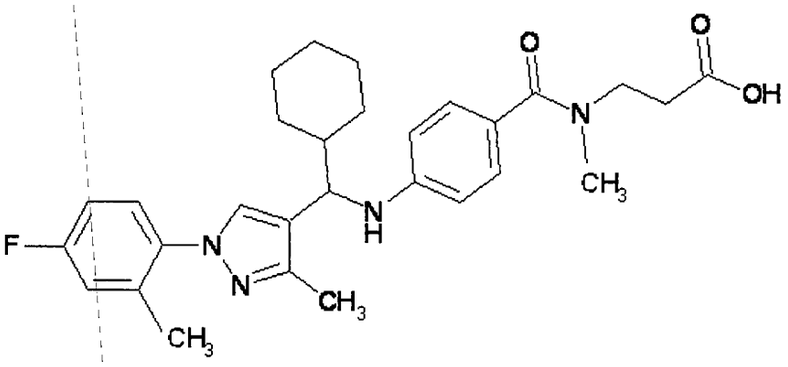
El 1-(4-Fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (4,3 g) sintetizada con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (6,1 g, 98%) en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 - 2,00 (m, 11 H), 2,22 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 4,44 (dd, J = 7,3, 3,3 Hz, 1 H), 6,91 - 7,30 (m, 3 H), 7,41 (s, 1 H).

(4) ácido 3-({[4-({[1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-
il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

Usando ciclohexil[1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,50 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,55 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,52 g, 70%) en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 - 2,00 (m, 12 H), 2,12 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,34 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,22 - 3,45 (m, 2 H), 4,21 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,31 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,10 - 7,31 (m, 3 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H).

Ejemplo 22

Ácido 3-[{[4-({[1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-
il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

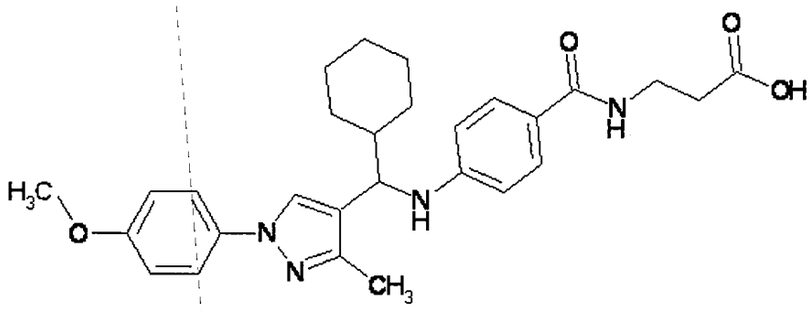


Usando ciclohexil[1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,50 g) sintetizado en el Ejemplo 21(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,39 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,48 g, 60%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 - 1,84 (m, 12 H), 2,10 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,48 - 2,50 (m, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 3,52 (m, 2 H), 4,16 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,00 - 7,32 (m, 6 H), 7,75 (s, 1 H).

Ejemplo 23

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (5,7 g) sintetizado en el Ejemplo 1(3) y ácido 4-metoxifenilborónico (12,4 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 17(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (6,5 g, 65%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,55 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 8,23 (s, 1 H).

(2) 1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (6,6 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (4,1 g, 78%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol

El 1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (4,3 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (7,1 g, 98%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 - 1,97 (m, 11 H), 2,33 (s, 3 H), 3,59 (br. s., 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,43 (dd, J = 7,3, 3,0 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,70 (s, 1 H).

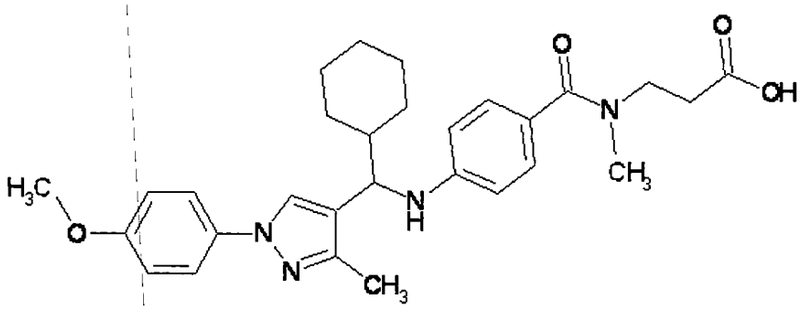
(4) Ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

Usando ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,68 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,55 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,44 g, 39%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 - 2,08 (m, 12 H), 2,22 (s, 3 H), 2,34 - 2,45 (m, 2 H), 3,44-3,60 (m, 2H), 3,76 (s, 3 H), 4,07 - 4,27 (m, 1 H), 6,30 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 8,03 (br. s., 1 H), 8,14 (s, 1 H).

Ejemplo 24

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



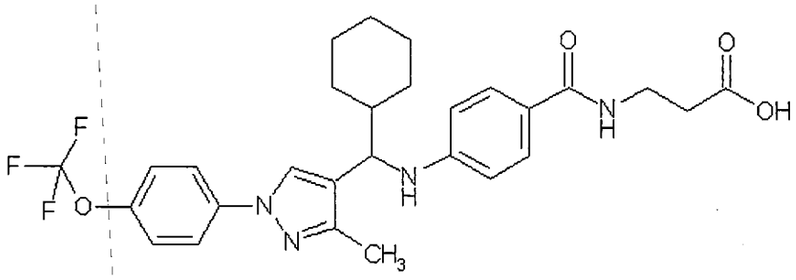
Usando ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,68 g) sintetizado en el Ejemplo 23(3) y 3-

{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,42 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,28 g, 24%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 - 2,10 (m, 12 H), 2,23 (s, 3 H), 2,45-2,50 (m, 2H), 2,90 (s, 3 H), 3,44 - 3,60 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 4,13-4,15 (m, 1 H), 6,21 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 8,14 (s, 1 H).

Ejemplo 25

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 3-metil-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (6,8 g) sintetizado en el Ejemplo 1(3) y ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (20,0 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 17(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (3,9 g, 27%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,55 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 7,32 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 8,32 (s, 1 H).

(2) 3-metil-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 3-metil-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,9 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (2,3 g, 66%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 10,01 (s, 1 H).

(3) ciclohexil{3-metil-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol

El 3-Metil-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,6 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (2,2 g, 72%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,89 - 1,91 (m, 11 H), 2,33 (s, 3 H), 4,44 (dd, J = 7,2, 3,0 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,77 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

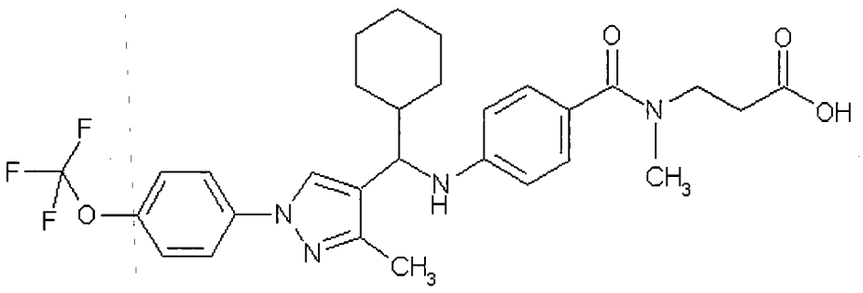
Usando ciclohexil{3-metil-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,59 g) sintetizada con anterioridad

y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,55 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,50 g, 55%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85 - 2,11 (m, 11 H), 2,24 (s, 3 H), 2,39 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,30 - 3,43 (m, 2 H), 4,20 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,34 - 7,61 (m, 4 H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 8,02 (br. s., 1H).

Ejemplo 26

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



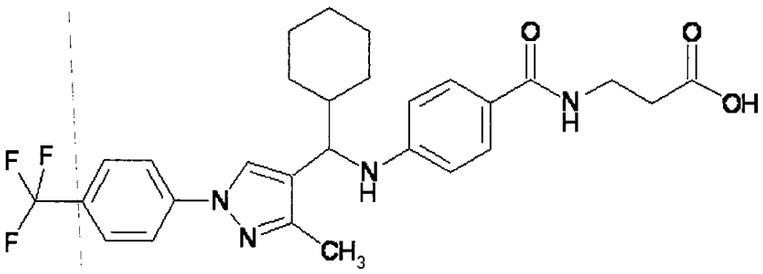
Usando ciclohexil{3-metil-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,97 g) sintetizado en el Ejemplo 25(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,63 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,3 g, 63%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 - 2,06 (m, 11 H), 2,24 (s, 3 H), 2,40 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,28 - 3,45 (m, 5 H),

4,20 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,35 - 7,57 (m, 4 H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 8,01 (br s, 1 H).

Ejemplo 27

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 3-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando un producto crudo de 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (8,9 g) sintetizado en el Ejemplo 1(3) y ácido 4-trifluorometilfenilborónico (13,3 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 17(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (2,0 g, 11%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 8,41 (s, 1 H).

(2) 3-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 3-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (2,0 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (0,6 g, 30%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H).

(3) ciclohexil{3-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol

El 3-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,6 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (0,7 g, 93%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 1,98 (m, 11 H), 2,34 (s, 3 H), 3,53 - 3,69 (m, 1 H), 4,46 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,85 (s, 1 H).

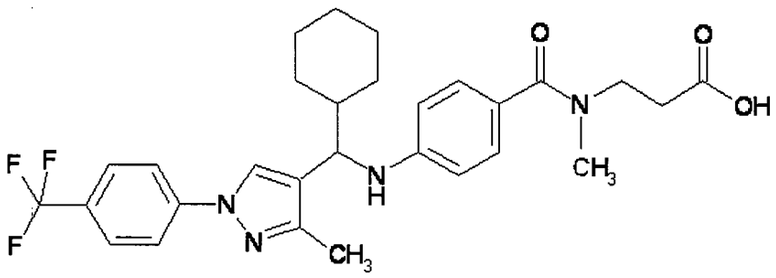
(4) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

Usando ciclohexil{3-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,36 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,38 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (77,5 mg, 7%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 - 2,12 (m, 11 H), 2,26 (s, 3 H), 2,41 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,23 - 3,44 (m, 2 H), 4,22 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,52 - 7,80 (m, 4 H), 7,93 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,97 - 8,10 (s, 1H).

Ejemplo 28

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

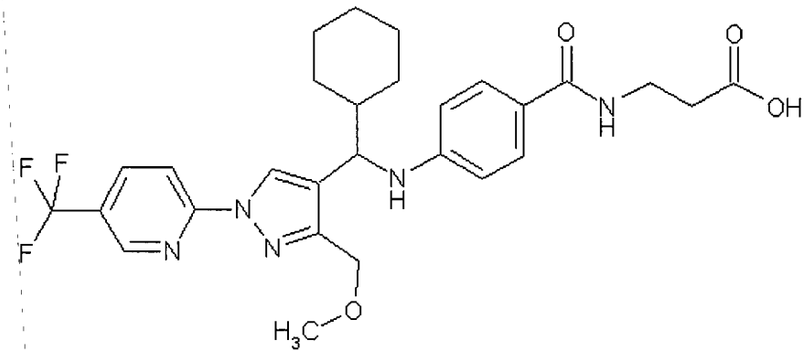


Usando ciclohexil{3-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,36 g) sintetizado en el Ejemplo 27(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,40 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,20 g, 35%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81 - 2,10 (m, 11 H), 2,28 (s, 3 H), 2,42 - 2,50 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 3,52 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,18 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,80 (d, 2 H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 8,43 (s, 1 H).

Ejemplo 29

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-metoxiacetoacetato de metilo (25,0 g) y dimetilformamida dimetilacetal (22,9 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h y la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron etanol (250 mL) y monohidrato de hidrazina (8,3 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo para dar un producto crudo (25,08 g) de 3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido. El presente compuesto se usó directamente para la siguiente reacción.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,51 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,85 (s, 2 H), 7,99 (s, 1 H).

(2) 3-(metoximetil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (7,4 g) sintetizado con anterioridad y 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (5,8 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (5,2 g, 38%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,54 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,83 (s, 2 H), 7,90 - 8,36 (m, 2 H), 8,70 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H).

(3) 3-(metoximetil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 3-(metoximetil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (5,2 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (1,9 g, 40%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,53 (s, 3 H), 4,83 (s, 2 H), 8,05 - 8,25 (m, 2 H), 8,72 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H).

(4) ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol

El 3-(metoximetil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,9 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (2,4 g, 99%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 2,25 (m, 11 H), 3,02 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,46 (s, 3 H), 4,43 (dd, J = 7,7, 6,0 Hz, 1

H), 4,52 - 4,69 (m, 2 H), 7,93 - 8,11 (m, 2 H), 8,44 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H).

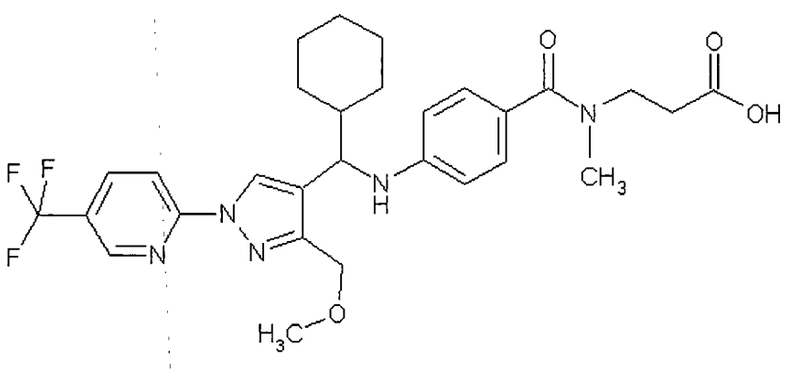
(5) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

Usando ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (1,2 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,94 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,19 g, 10%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,90 - 2,10 (m, 11 H), 2,40 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,24 - 3,45 (m, 5 H), 4,28 - 4,71 (m, 3 H), 6,37 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 8,33 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 30

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

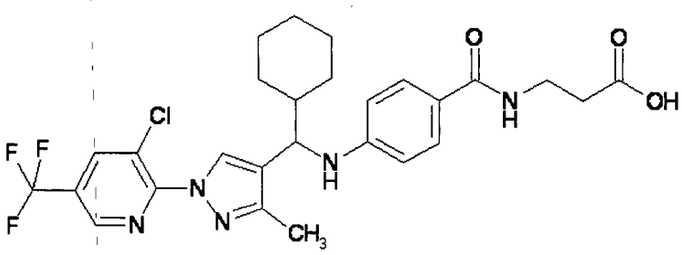


Usando ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (1,2 g) sintetizado en el Ejemplo 29(4) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (1,0 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,17 g, 8%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 - 2,09 (m, 11 H), 2,40 - 2,52 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,51 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,28 - 4,74 (m, 3 H), 6,27 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,01 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,33 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H).

Ejemplo 31

Ácido 3-{[(4-{[{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metil-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,8 g) sintetizado en el Ejemplo 1(3) y 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina (5,8 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (7,0 g, 78%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,60 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 8,16 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,67 - 8,72 (m, 2 H).

(2)1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

A una solución (150 mL) de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (7,0 g) sintetizada con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (solución toluénica 1,5 M, 58,4 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2 N a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó. El residuo se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (1,7 g, 27%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,63 (s, 3 H), 8,19 (s, 1 H), 8,70 - 8,73 (m, 2 H), 10,07 (s, 1 H).

(3){1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metil-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metanol

El 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,7 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo

1(6) para dar el compuesto objeto del título (1,5 g, 66%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 2,02 (m, 11 H), 2,39 (s, 3 H), 4,47 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,05 - 8,14 (m, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,66 (s, 2 H).

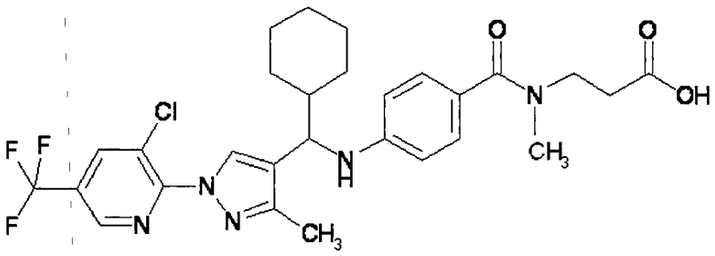
(4) ácido 3-{[(4-{[{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metil-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

Usando el {1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metil-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metanol (0,74 g) sintetizado con anterioridad y el 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,57 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,11 g, 10%) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 - 1,98 (m, 11 H), 2,37 (s, 3 H), 2,50 - 2,72 (m, 2 H), 3,44 - 3,75 (m, 2 H), 4,24 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,66 (br. s., 1 H), 6,89 (br. s., 1 H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,98 - 8,20 (m, 2 H), 8,60 (s, 1 H).

Ejemplo 32

Ácido 3-{[(4-{[{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metil-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

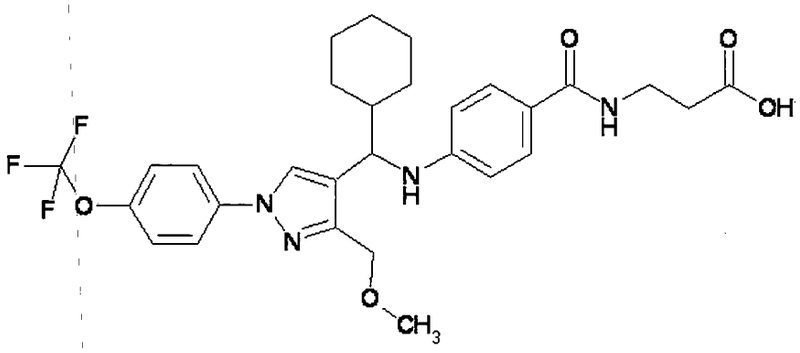


Usando el {1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metil-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metanol (0,74 g) sintetizado en el Ejemplo 31(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,60 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (54,4 mg, 5%) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,98 (m, 11 H), 2,36 (s, 3 H), 2,58 - 2,74 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,59 - 3,82 (m, 2 H), 4,23 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,01 (br. s., 1 H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H).

Ejemplo 33

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



1) 3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 4-metoxiacetoacetato de metilo (3,2 g), dimetilformamida dimetilacetal (2,9 mL) y clorhidrato de 4-trifluorometoxifenilhidrazina (5,0 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 15(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (3,4 g, 47%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,46 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,70 (s, 2 H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,08 (s, 1 H).

(2) 3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,4 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (2,9 g, 93%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,41 (s, 3 H), 4,70 (s, 2 H), 7,37 - 8,08 (m, 5 H), 10,00 (s, 1 H).

(3) ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol

El 3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,9 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (2,8 g, 77%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,73 - 2,28 (m, 11 H), 3,41 (s, 3 H), 4,30 - 4,53 (m, 3 H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,55 - 7,75 (m, 3 H).

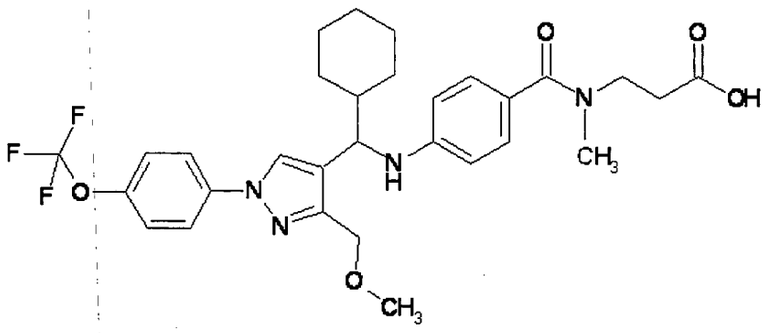
(4) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

Usando ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,75 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,55 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,43 g, 39%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 - 2,08 (m, 11 H), 2,43 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,25 - 3,49 (m, 5 H), 4,29 - 4,31 (m, 1 H), 4,39 - 4,59 (m, 2 H), 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,45 - 7,58 (m, 4 H), 7,63 - 7,77 (m, 3 H), 7,94 - 8,09 (m, 1 H).

Ejemplo 34

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

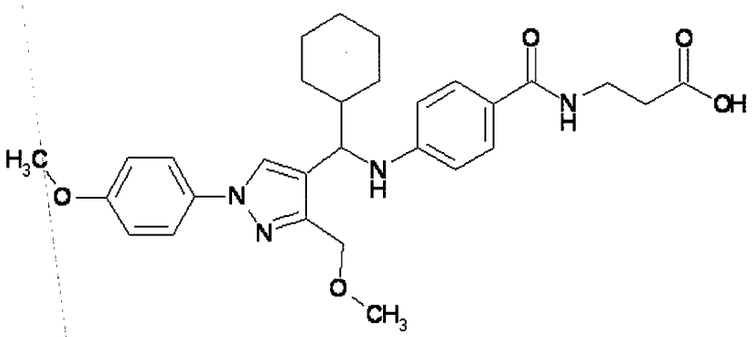


Usando ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,75 g) sintetizado en el Ejemplo 33(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,59 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,42 g, 39%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 - 2,12 (m, 11 H), 2,40 - 2,50 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 3,52 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,21 - 4,36 (m, 1 H), 4,36 - 4,59 (m, 2 H), 6,32 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,64 - 7,79 (m, 3 H).

Ejemplo 35

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[3-(metoximetil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 3-(metoximetil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 4-metoxiacetoacetato de metilo (5,8 g), dimetilformamida dimetilacetal (5,4 mL) y clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (7,0 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 15(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (5,5 g, 50%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,42 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,64 (s, 2 H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,05 (s, 1 H).

(2) 3-(metoximetil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 3-(metoximetil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (2,8 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (2,0 g, 83%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,42 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,64 (s, 2 H), 7,00 - 8,05 (m, 5 H), 10,00 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[3-(metoximetil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metanol

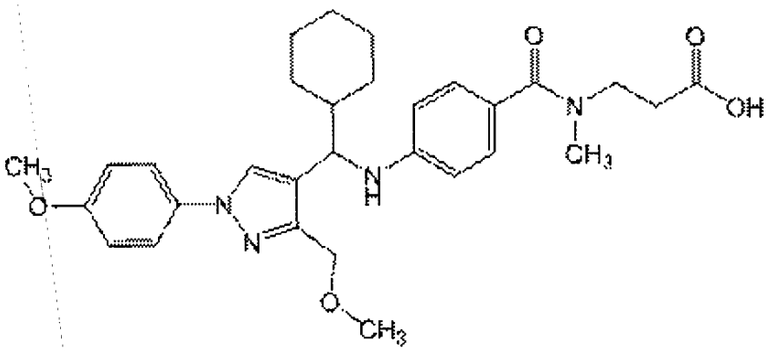
El 3-(metoximetil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,0 g) sintetizada con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (2,1 g, 77%) en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,73 - 2,28 (m, 11 H), 3,36 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,30 - 4,53 (m, 3 H), 6,97 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,59 (s, 1H).

(4) ácido 3-({[4-({ciclohexil[3-(metoximetil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

Usando ciclohexil[3-(metoximetil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,75 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,54 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,39 g, 33%) en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 - 2,11 (m, 11 H), 2,44 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,32 - 3,46 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,22 - 4,56 (m, 3 H), 6,40 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,36 - 7,55 (m, 4 H), 7,57 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H).

Ejemplo 36

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-(metoximetil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

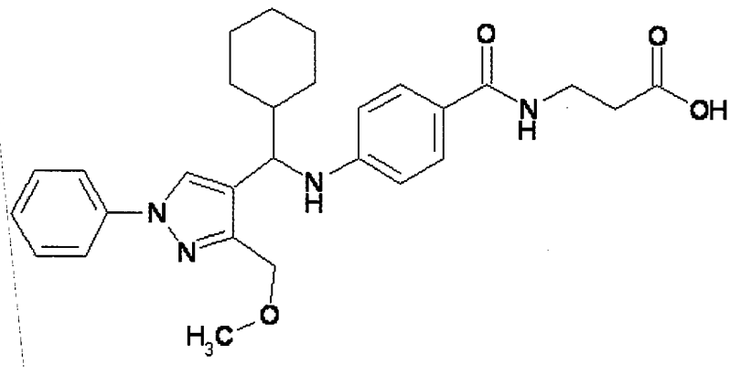


Usando ciclohexil[3-(metoximetil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,75 g) sintetizado en el Ejemplo 35(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,57 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,44 g, 36%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 - 2,12 (m, 11 H), 2,42 - 2,50 (m, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 3,26 (s, 3 H), 3,52 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,14 - 4,54 (m, 3 H), 6,29 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,97 - 7,19 (m, 4 H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,58 (s, 1 H).

Ejemplo 37

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 4-metoxiacetoacetato de metilo (7,9 g), dimetilformamida dimetilacetal (7,2 mL) y clorhidrato de fenilhidrazina (5,8 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 15(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (7,3 g, 55%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,44 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,68 (s, 2 H), 7,30 - 7,70 (m, 5 H), 8,08 (s, 1 H).

(2) 3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

El 3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,5 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(5) para dar el compuesto objeto del título (2,5 g, 82%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,45 (s, 3 H), 4,67 (s, 2 H), 7,40 - 8,20 (m 6 H), 10,08 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]metanol

3-(Metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,5 g) sintetizado con anterioridad se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1(6) para dar el compuesto objeto del título (3,1 g, 75%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,73 - 2,40 (m, 11 H), 3,38 (s, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 4,42 - 4,55 (m, 1 H), 7,27 - 7,70 (m, 6H).

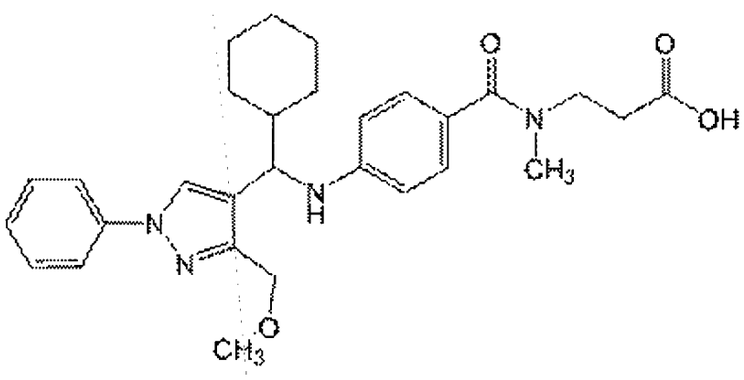
(4) ácido 3-({[4-({ciclohexil[3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

Usando ciclohexil[3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,50 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,39 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,37 g, 46%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 - 2,17 (m, 11 H), 2,58 - 2,78 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,58 - 3,76 (m, 2 H), 4,21 - 4,51 (m, 3 H), 6,51 - 6,71 (m, 3 H), 7,36 - 7,74 (m, 8 H).

Ejemplo 38

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

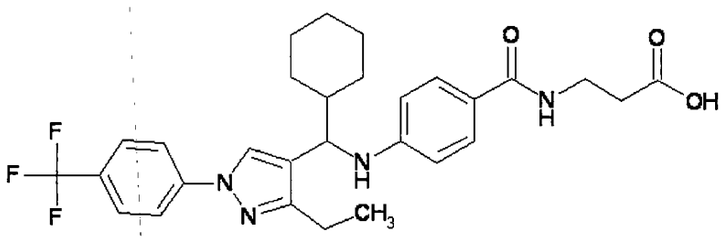


Usando ciclohexil[3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,50 g) sintetizado en el Ejemplo 37(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,42 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,33 g, 39%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 - 2,11 (m, 11 H), 2,61 - 2,79 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,25 - 4,46 (m, 3 H), 6,57 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,35 - 7,61 (m, 8 H).

Ejemplo 39

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-etil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 3-oxopentanoato de metilo (6,5 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (7,0 g, 91%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 3,02 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 7,96 (s, 1 H), 11,28 (br. s., 1 H).

(2) 3-etil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (4,6 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 17(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (6,0 g, 67%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,33 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 2,99 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 7,71-7,74 (m, 2 H), 7,82-7,85 (m, 2 H), 8,41 (s, 1 H).

(3) 3-etil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 3-etil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (6,0 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(5), se obtuvo el compuesto objeto del título (4,2 g, 78%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,37 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 3,00 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,84-7,87 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 10,03 (s, 1 H).

(4) ciclohexil{3-etil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol

Usando 3-etil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,6 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,9 g, 91%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86-1,43 (m, 8 H), 1,52-1,90 (m, 5 H), 2,05 (br.s, 1 H), 2,72 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,46 (dd, J = 7,2, 3,0 Hz, 1 H), 7,60-7,71 (m, 2 H), 7,71-7,82 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H).

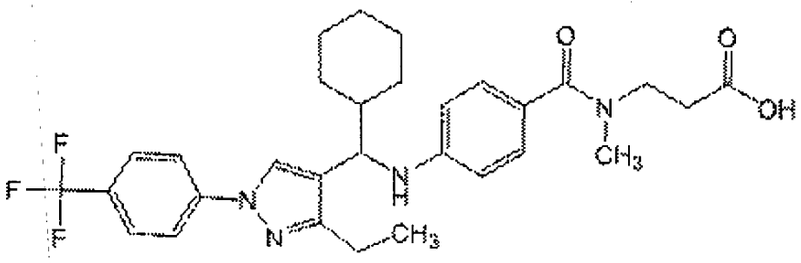
(5) ácido 3-({4-[(ciclohexil{3-etil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]benzoil}amino)propanoico

Usando ciclohexil{3-etil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,90 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,75 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (82 mg, 6%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,09-1,32 (m, 8 H), 1,45-1,83 (m, 5 H), 1,93-2,11 (m, 1 H), 2,37 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,68 (qd, J = 7,5, 4,0 Hz, 2 H), 3,35 (q, J = 5,7 Hz, 2 H), 4,23 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,87-7,98 (m, 2 H), 7,98-8,12 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H).

Ejemplo 40

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-etil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

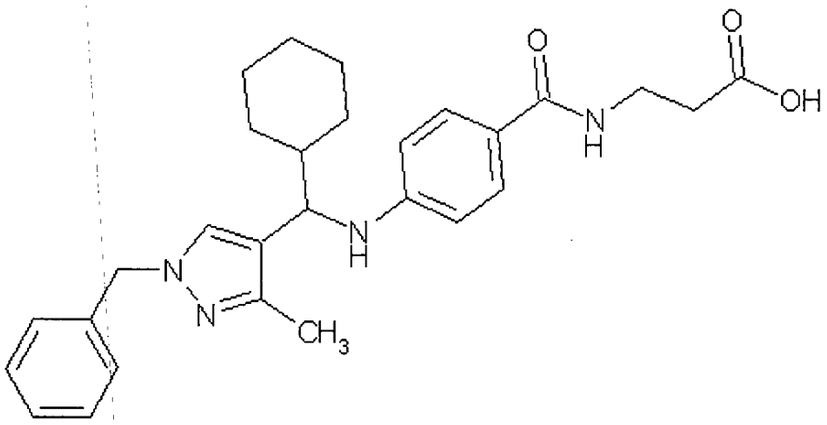


Usando ciclohexil{3-etil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,90 g) sintetizado en el Ejemplo 39(4) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,75 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (85 mg, 6%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88-1,24 (m, 8 H), 1,46-1,80 (m, 5 H), 1,92-2,09 (m, 1 H), 2,46 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,68 (qd, J = 7,5, 3,3 Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 3,50 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,20 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,86-8,05 (m, 2 H), 8,43 (s, 1 H).

Ejemplo 41

Ácido 3-{[(4-{[(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

El 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (5,1 g) sintetizado en el Ejemplo 1(3) se disolvió en dimetilformamida (50 mL), se añadieron carbonato de potasio (5,3 g) y bromuro de bencilo (4,6 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (5,9 g, 71%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,48 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 5,22 (s, 2 H), 6,96 - 7,45 (m, 5 H), 7,77 (s, 1 H).

(2) 1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (5,9 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(5), se obtuvo el compuesto objeto del título (5,0 g, 96%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,50 (s, 3 H), 5,25 (s, 2 H), 6,96 - 7,45 (m, 5 H), 7,76 (s, 1 H), 9,85 (s, 1H).

(3) (1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)(ciclohexil)metanol

Usando 1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (5,0 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (3,3 g, 47%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,75 - 1,97 (m, 11 H), 2,25 (s, 3 H), 4,34 (d, J = 7,4, 3,3 Hz, 1 H), 5,20 (s, 2H), 7,00 - 7,50 (m, 6 H).

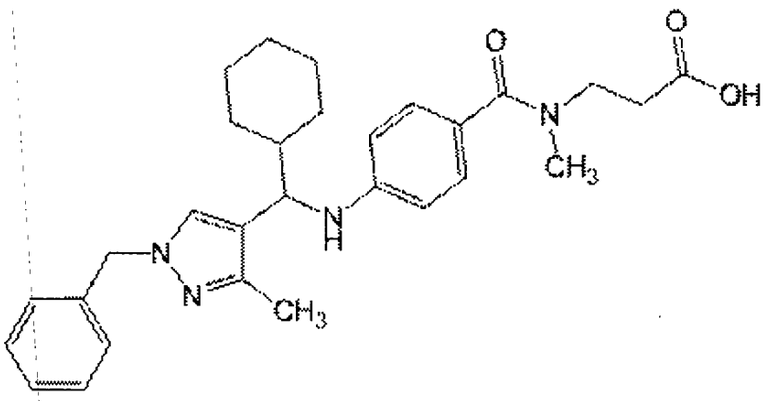
(4) ácido 3-{[(4-{[(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

Usando (1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)(ciclohexil)metanol (1,0 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,62 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (28,6 mg, 4%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 2,01 (m, 11 H), 2,12 (s, 3 H), 2,38 - 2,46 (m, 2 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 3,99 - 4,21 (m, 1 H), 5,11 - 5,19 (m, 2 H), 6,25 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,04 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 2 H), 7,25 - 7,60 (m, 6 H), 7,99 (s, 1 H).

Ejemplo 42

Ácido 3-{[(4-{[(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

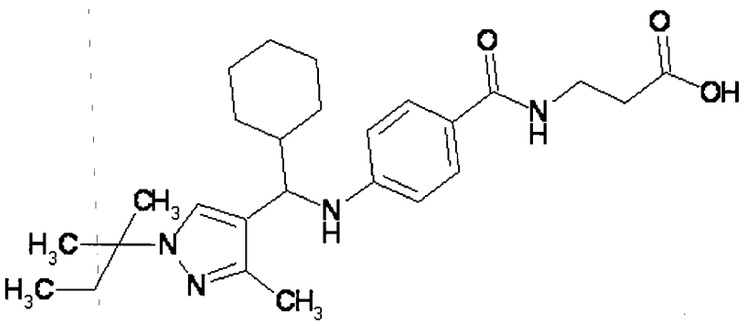


Usando (1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)(ciclohexil)metanol (0,65 g) sintetizado en el Ejemplo 41(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,65 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (18,2 mg, 2%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 - 2,00 (br. s., 11 H), 2,13 (s, 3 H), 2,38 - 2,46 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 3,42 - 3,60 (m, 2 H), 4,00 - 4,17 (m, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 6,17 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,95 - 7,36 (m, 7 H), 7,52 (s, 1 H).

Ejemplo 43

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-(1,1-dimetilpropil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 1-(1,1-dimetilpropil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

El 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (10,8 g) sintetizado en el Ejemplo 1(3) se disolvió en acetonitrilo (100 mL), se añadieron 2-metil-2-buteno (16,3 mL) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (4,4 g) y la mezcla se agitó en un tubo sellado a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (4,6 g, 29%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,68 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,53 (s, 6 H), 1,88 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 7,90 (s, 1 H).

(2) 1-(1,1-dimetilpropil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 1-(1,1-dimetilpropil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (4,6 g) sintetizado con anterioridad y

de la misma manera que en el Ejemplo 1(5), se obtuvo el compuesto objeto del título (3,0 g, 73%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,68 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,53 (s, 6 H), 1,88 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 7,90 (s, 1 H), 9,85 (s, 1H).

(3) ciclohexil[1-(1,1-dimetilpropil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol

Usando 1-(1,1-dimetilpropil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (3,0 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,4 g, 32%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,67 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 0,88 - 2,00 (m, 13 H), 1,52 (s, 6 H), 2,24 (s, 3 H), 3,61 (br. s., 1 H), 4,34 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H).

(4) ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-(1,1-dimetilpropil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

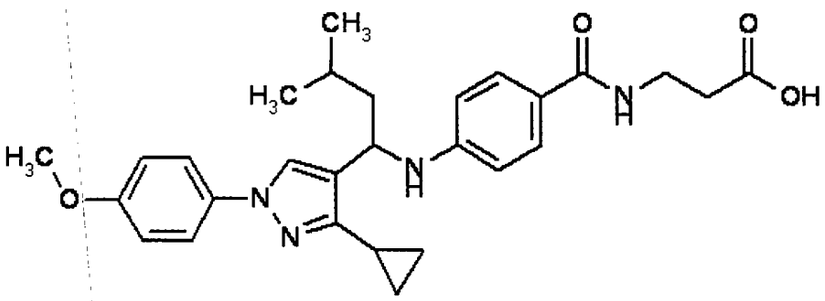
Usando ciclohexil[1-(1,1-dimetilpropil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol (1,0 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,67 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,41 g, 46%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,56 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 0,88 - 1,35 (m, 5 H), 1,48 (s, 6 H), 1,55 - 1,98 (m, 8 H), 2,26 (s, 3 H), 2,67 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,68 (q, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,12 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 8,7 Hz, 2 H),

6,66 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 9,1 Hz, 2 H).

Ejemplo 44

Ácido 3-({[4-({1-[3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (3,7 g), dimetilformamida dimetilacetal (3,6 mL) y p-metoxifenilmonohidrato de hidrazina (4,7 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 15(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (5,9 g, 84%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,60 - 1,01 (m, 4 H), 1,86 - 2,01 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,98 (s, 1 H).

(2) 3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (5,9 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(5), se obtuvo el

compuesto objeto del título (3,6 g, 68%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,73 - 1,10 (m, 4 H), 1,87 - 2,07 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 10,03 (s, 1 H).

(3) 1-[3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutan-1-ol

El 3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,8 g) sintetizado con anterioridad se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), se añadió bromuro de isobutilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 12 mL) y se añadió gota a gota a 0 °C. De la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,8 g, 82%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,36 - 0,91 (m, 5 H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,48 - 1,97 (m, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,89 - 5,05 (m, 1 H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,60 (s, 1 H).

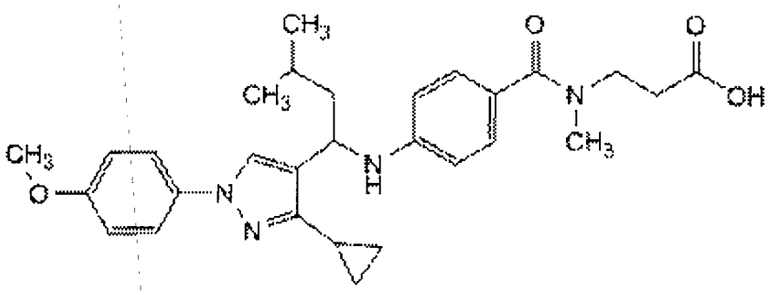
(4) ácido 3-({[4-({1-[3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

Usando 1-[3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutan-1-ol (0,5 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,31 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (23 mg, 3%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,42 - 0,84 (m, 4 H), 0,99 (dd, J = 13,8, 5,7 Hz, 6 H), 1,60 -1,80 (m, 4 H), 2,60 - 2,65 (m., 2 H), 3,64 - 3,66 (m., 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,69 (s, 1 H), 6,55 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,70 (br. s., 1 H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2 H).

Ejemplo 45

Ácido 3-[{[4-({1-[3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



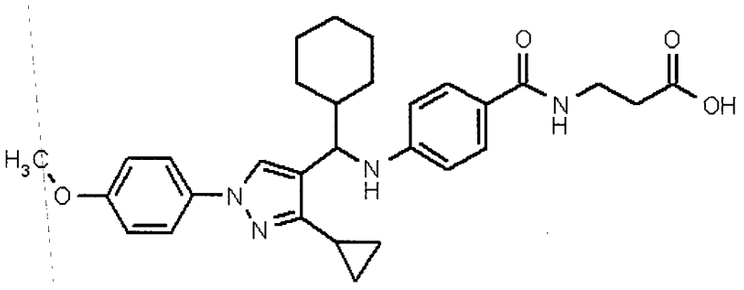
Usando 1-[3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutan-1-ol (0,5 g) sintetizado en el Ejemplo 44(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,33 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (80 mg, 9%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,34 - 0,90 (m, 4 H), 0,99 (dd, J = 14,0, 4,8 Hz, 6 H), 1,70 - 2,00 (m, 4 H), 2,71 (br. s., 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,74 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,68 (br.

s., 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,95 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 2 H), 7,31 - 7,40 (m, 4 H), 7,50 (s, 1 H).

Ejemplo 46

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) ciclohexil[3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metanol

Usando 3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,8 g) sintetizado en el Ejemplo 44(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (2,1 mg, 85%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,29 - 2,27 (m, 16 H), 3,86 (s, 3 H), 4,57 (dd, J = 8,1, 4,0 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,59 (s, 1 H).

(2) ácido 3-({[4-({ciclohexil[3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

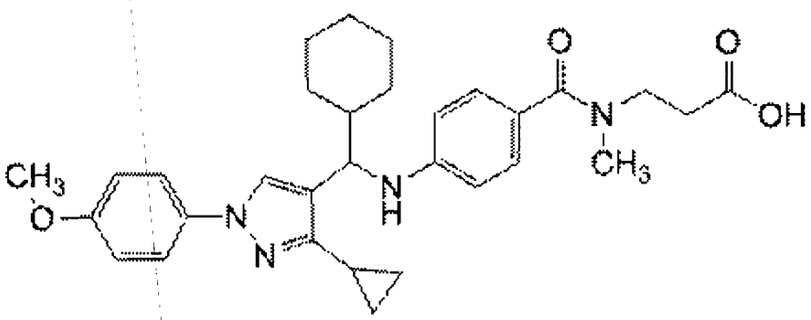
Usando ciclohexil[3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,5 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,36 g)

sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (43 mg, 5%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,30 - 2,20 (m., 16 H), 2,65 (br. s., 2 H), 3,66 (br. s., 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,45 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,60 - 6,69 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

Ejemplo 47

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



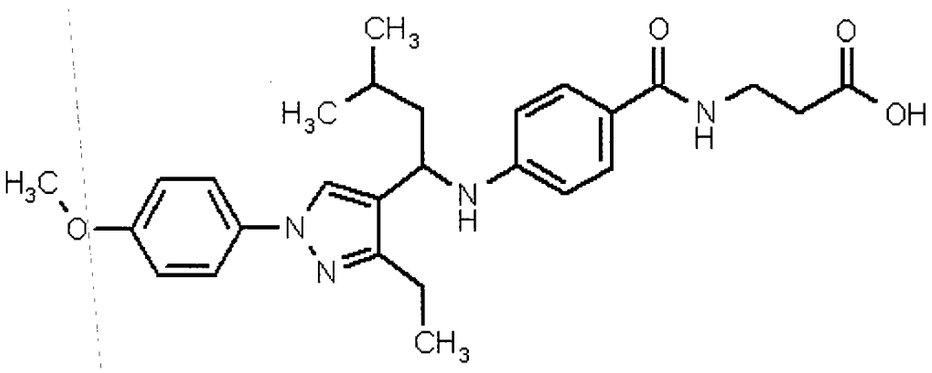
Usando ciclohexil[3-ciclopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,5 g) sintetizado en el Ejemplo 46(1) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,38 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,11 g, 14%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,31 - 2,00 (m, 16 H), 2,70 - 2,74 (m, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,74 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,85

(s, 3 H), 4,45 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,30 - 7,42 (m, 4 H), 7,47 (s, 1 H).

Ejemplo 48

Ácido 3-({[4-({1-[3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 3-oxopentanoato de metilo (3,3 g), dimetilformamida dimetilacetal (3,6 mL) y p-metoxifenilmonohidrato de hidrazina (4,7 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 15(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (6,0 g, 84%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,92 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,99 (s, 1 H).

(2) 3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (6,0 g) sintetizado con anterioridad y de la misma

manera que en el Ejemplo 1(5), se obtuvo el compuesto objeto del título (4,0 g, 76%) en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,92 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 6,91 - 7,08 (m, 2 H), 7,12 - 7,22 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 9,97 (s, 1 H).

(3) 1-[3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutan-1-ol

Usando 3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,1 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,2 g, 47%) en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,06 (3 H, t, J = 7,6 Hz), 1,50 (1 H, d, J = 4,3 Hz), 1,59 - 1,96 (3 H, m), 2,70 (2 H, q, J = 7,5 Hz), 3,86 (3 H, s), 4,77 (1 H, dt, J = 8,1, 5,1 Hz), 6,97 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 7,31 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 7,60 (1 H, s).

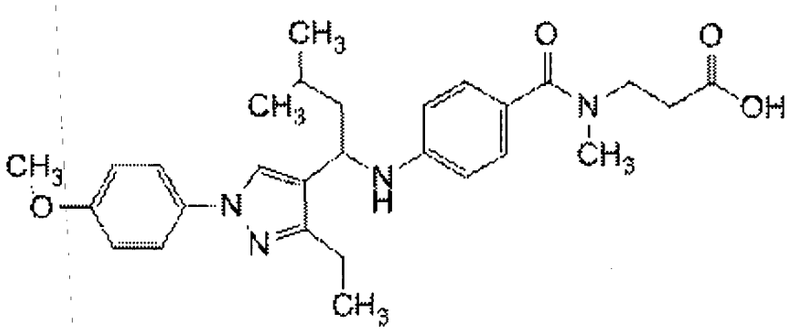
(4) ácido 3-({[4-({1-[3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

Usando en 1-[3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutan-1-ol (0,5 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,41 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,2 g, 25%) en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,20 (m, 9 H), 1,70 - 1,90 (m, 3 H), 2,63 (d, J = 6,0 Hz, 4 H), 3,67 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,48 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,58 (d,

J = 8,1 Hz, 2 H), 6,65 - 6,80 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,25 - 7,79 (m, 5 H).

Ejemplo 49

Ácido 3-[{[4-({1-[3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

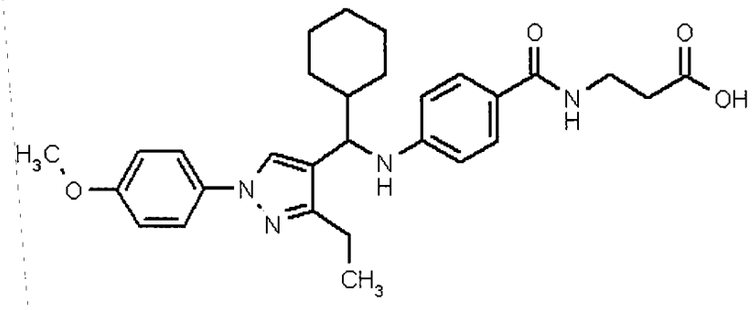


Usando 1-[3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutan-1-ol (0,5 g) sintetizado en el Ejemplo 48(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,44 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,1 g, 12%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 1,09 (m, 9 H), 1,70 - 1,80 (m, 3 H), 2,59 - 2,81 (m, 4 H), 3,11 (s, 3 H), 3,74 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 4,41 - 4,57 (m, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,97 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,25 - 7,36 (m, 4 H), 7,53 (s, 1 H).

Ejemplo 50

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) ciclohexil[3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metanol

Usando 3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,1 g) sintetizado en el Ejemplo 48(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,9 g, 65%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 - 2,18 (m., 12H), 2,66 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 4,34 (dd, J = 8,2, 3,7 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,57 (s, 1 H).

(2) ácido 3-({[4-({ciclohexil[3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

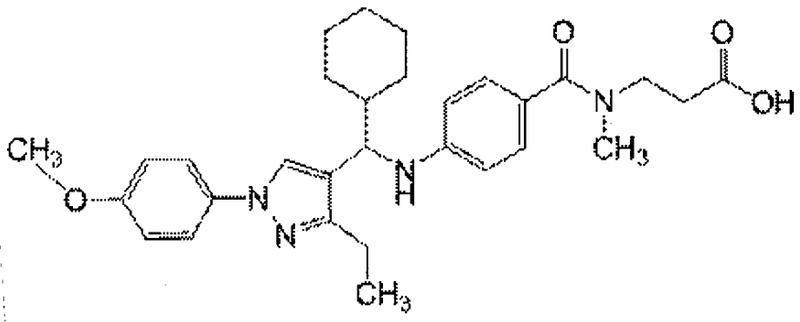
Usando ciclohexil[3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,5 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,38 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,35 mg, 43%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,02 - 2,07 (m, 11 H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 4 H), 3,58 - 3,74 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,20 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,54 (d, J =

8,7 Hz, 2 H), 6,61 - 6,72 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,25 - 7,55 (m, 5 H).

Ejemplo 51

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

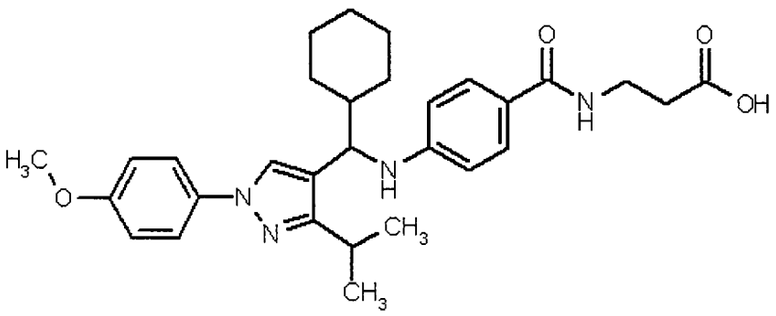


Usando ciclohexil[3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,5 g) sintetizado en el Ejemplo 50(1) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,40 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,15 mg, 18%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,01 - 2,11 (m, 12 H), 2,56 - 2,83 (m, 4 H), 3,09 (s, 3 H), 3,73 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,19 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,27 - 7,37 (m, 4 H), 7,48 (s, 1 H).

Ejemplo 52

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Usando 4-metil-3-oxopentanoato de metilo (3,6 g), dimetilformamida dimetilacetal (3,5 mL) y monoclorhidrato de p-metoxifenilhidrazina (4,5 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 15(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (3,5 g, 51%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 3,20 - 3,40 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H).

(2) 1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,5 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(5), se obtuvo el compuesto objeto del título (2,6 g, 84%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6 H), 3,12 - 3,25 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]metanol

Usando 1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,3 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,4 g, 84%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81 - 2,21 (m., 18 H), 3,08 (quint, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 4,52 (dd, J = 8,7, 3,8 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,59 (s, 1 H).

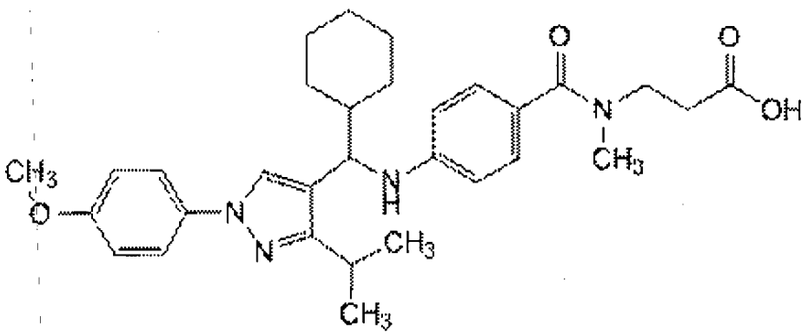
(4) ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

Usando ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,70 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,52 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,34 g, 30%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,10 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,20 - 2,06 (m, 12 H), 2,64 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,10 (quint, J = 7,3 Hz, 1 H), 3,66 (q, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,61 - 6,74 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,20 - 7,58 (m, 5 H).

Ejemplo 53

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

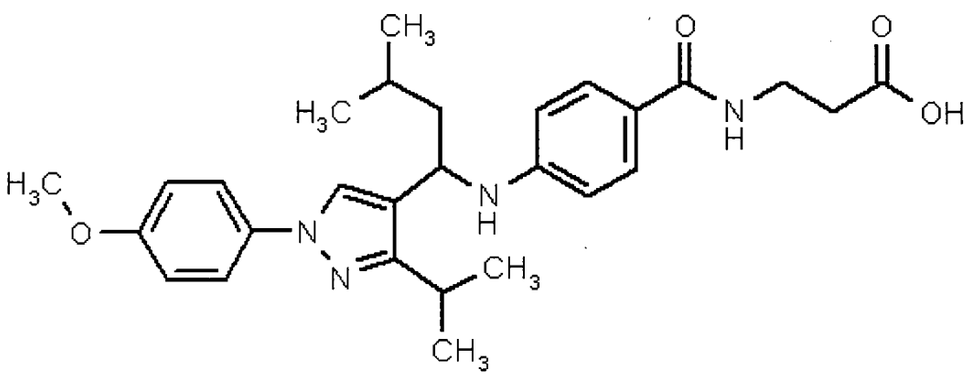


Usando ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,70 g) sintetizado en el Ejemplo 52(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,55 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,28 g, 24%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,20 - 2,13 (m, 11 H), 2,72 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,03 - 3,23 (m, 4 H), 3,73 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,95 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,21 - 7,35 (m, 4 H), 7,50 (s, 1 H).

Ejemplo 54

Ácido 3-({[4-({1-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 1-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutan-1-ol

Usando 1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,3 g) sintetizado en el Ejemplo 52(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,6 g, 98%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 (d, J = 5,7 Hz, 6 H), 1,28 (dd, J = 17,0, 7,2 Hz, 6 H), 1,75 - 1,98 (m, 2 H), 2,99 - 3,19 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 4,96 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,62 (s, 1 H).

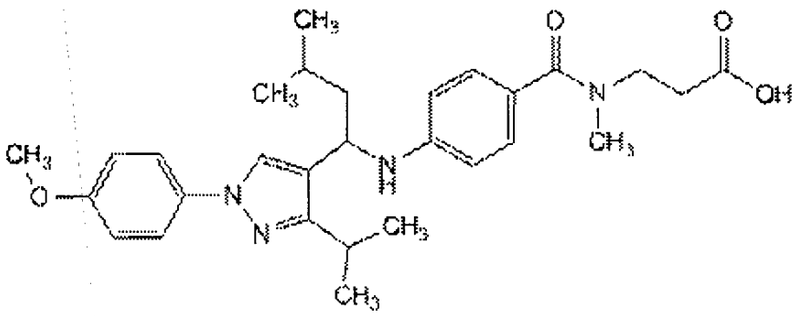
(2) ácido 3-({[4-({1-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

Usando 1-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutan-1-ol (0,57 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,45 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (28,0 mg, 3%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,11 - 1,98 (m, 9 H), 2,67 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 2,98 - 3,19 (m, 1 H), 3,68 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,66 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,51 - 6,77 (m, 3 H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,26 - 7,59 (m, 5 H).

Ejemplo 55

Ácido 3-[{[4-({1-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

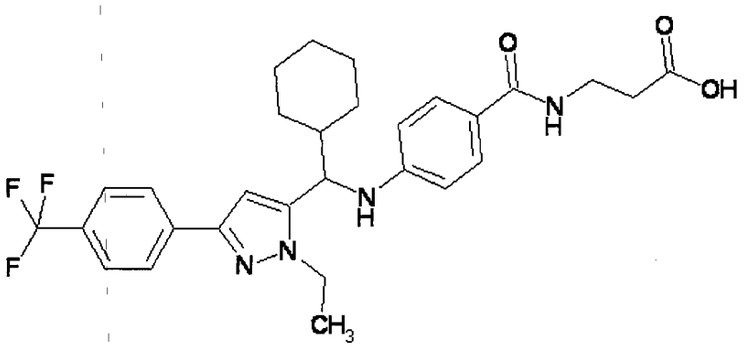


Usando 1-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutan-1-ol (0,57 g) sintetizado en el Ejemplo 54(1) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,48 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (8,0 mg, 1%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,11 - 2,01 (m, 9 H), 2,72 (br. s., J = 6,0 Hz, 2 H), 2,96 - 3,24 (m, 4 H), 3,74 (br. s., J = 6,0 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,50 - 6,70 (m, 2 H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,21 - 7,38 (m, 4 H), 7,59 (br. s., 1 H).

Ejemplo 56

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

La 1-[4-(trifluorometil)fenil]etanona (12,0 g) se disolvió en etanol (100 mL), hidruro de sodio (60%, oleoso, 2,8 g) se añadió cuidadosamente bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 5 min, se añadió dietiloxalato (8,7 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado (18,6 g) se recogió y a 7,3 g de ello se añadieron etanol (16 mL), ácido clorhídrico 6 N (4,3 mL) y etilhidrazina (1,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a presión

reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (5,7 g, 78%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,66 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 2 H).

(2) 1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-carbaldehído

Usando 1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (5,7 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(5), se obtuvo el compuesto objeto del título (3,2 g, 68%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 4,25 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 10,01 (s, 1 H).

(3) ciclohexil{1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il}metanol

Usando el 1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-carbaldehído (2,28 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,2 g, 41%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 2,00 (m, 11 H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,27 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 4,00 - 4,25 (m, 2 H), 4,53 (dd, J = 6,4, 4,7 Hz, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 2 H).

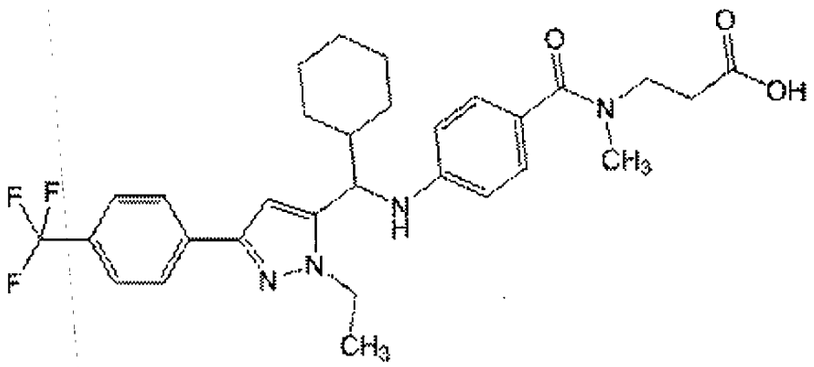
(4) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

Usando ciclohexil{1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il}metanol (0,6 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,42 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,18 g, 20%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 - 1,27 (m, 11 H), 1,33 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,68 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,59 - 3,80 (m, 2 H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,39 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,64 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,70 - 6,83 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2 H).

Ejemplo 57

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

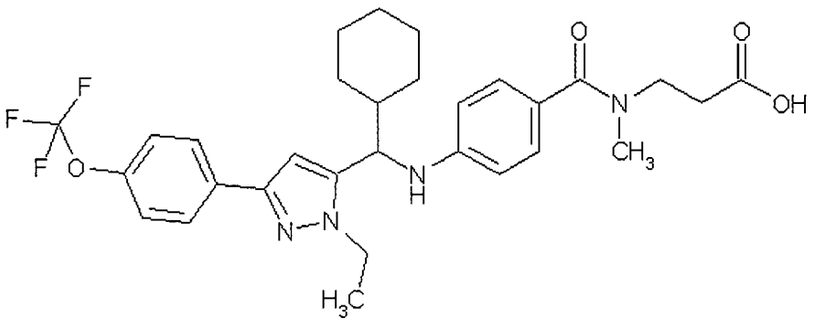


Usando ciclohexil{1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il}metanol (0,6 g) sintetizado en el Ejemplo 56(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,48 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,19 g, 19%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 2,00 (m, 11 H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,62 - 2,78 (m, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 3,75 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,39 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,61 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2 H).

Ejemplo 58

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) 1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Usando 1-[4-(trifluorometoxi)fenil]etanona (13,0 g), hidruro de sodio (60%, oleoso, 2,8 g), dietiloxalato (8,7 mL) y etilhidrazina (4,2 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 56(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (19,4 g, 92%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,34 - 1,53 (m, 6 H), 4,24 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,43 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,45 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 2 H).

(2) 1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-carbaldehído

Usando 1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (5,0 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(5), se obtuvo el compuesto objeto del título (4,9 g, 38%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,23 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 7,30 - 7,58 (m, 4 H), 10,00 (s, 1 H).

(3) ciclohexil{1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-il}metanol

Usando 1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-carbaldehído (2,5 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,7 g, 54%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,26 -2,00 (m, 11 H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 4,12 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,52 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

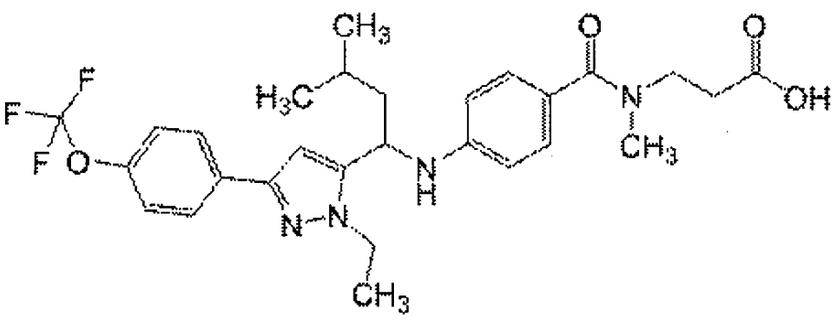
(4) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

Usando ciclohexil{1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-il}metanol (0,39 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,32 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,06 g, 11%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 2,00 (m, 11 H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,74 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,74 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,37 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 6,63 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,26 - 7,46 (m, 6 H).

Ejemplo 59

Ácido 3-[({4-[(1-{1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-il}-3-metilbutil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) 1-{1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-il}-3-metilbutan-1-ol

1-Etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-carbaldehído (2,5 g) sintetizado en el Ejemplo 58(2) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se añadió solución 1 M de bromuro de isobutilmagnesio - tetrahidrofurano (12 mL) gota a gota a 0 °C. De la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,9 g, 31%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,56 - 1,98 (m, 3 H), 2,21 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 4,10 - 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,86 (ddd, J = 8,9, 4,7, 4,3 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 7,32 - 7,50 (m, 4 H).

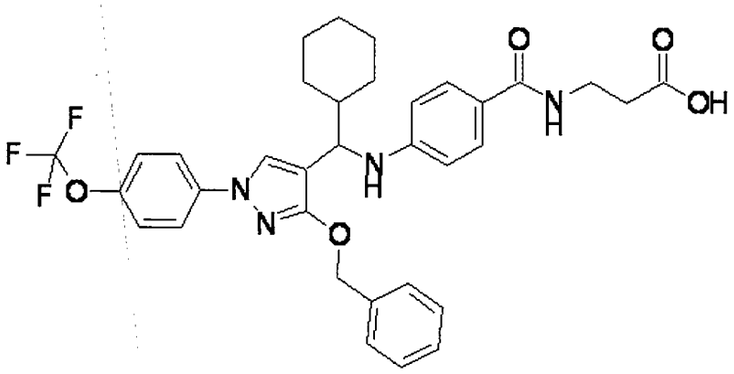
(2) ácido 3-[({4-[(1-{1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-il}-3-metilbutil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

Usando 1-{1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-5-il}-3-metilbutan-1-ol (0,39 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,28 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,02 g, 4%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 (dd, J = 19,1, 6,2 Hz, 6 H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,55 - 1,97 (m, 3 H), 2,70 (br. s., 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,73 (br. s., 2 H), 4,10 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,61 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,34 - 7,49 (m, 6 H).

Ejemplo 60

Ácido 3-{[(4-{[{3-(benciloxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 3-(benciloxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 3-(benciloxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,1 g) sintetizado en el

método descrito en el documento EP1394154 y de la misma manera que en el Ejemplo 1(5), se obtuvo el compuesto objeto del título (2,1 g, 75%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,50 (s, 2 H), 7,27 - 7,70 (m, 9 H), 8,24 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

(2) {3-(benciloxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metanol

Usando 3-(benciloxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,1 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,9 g, 76%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 2,00 (m, 12 H), 4,44 (dd, J = 6,8, 5,3 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,26 - 7,51 (m, 9 H), 7,66 (s, 1 H).

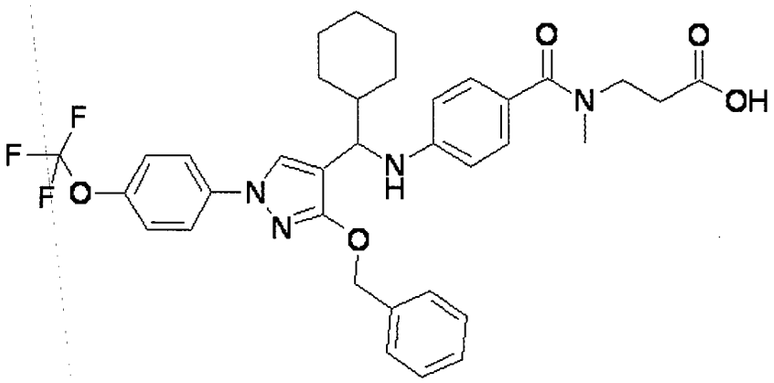
(3) ácido 3-{[(4-{[{3-(benciloxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

Usando {3-(benciloxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metanol (0,50 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,26 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,39 g, 56%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,78 - 2,00 (m, 11 H), 2,12 - 2,42 (m, 2 H), 3,30 - 3,57 (m, 2 H), 4,14 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,77 (br. s., 1 H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,29 - 7,67 (m, 10 H).

Ejemplo 61

Ácido 3-{[(4-{[{3-(benciloxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

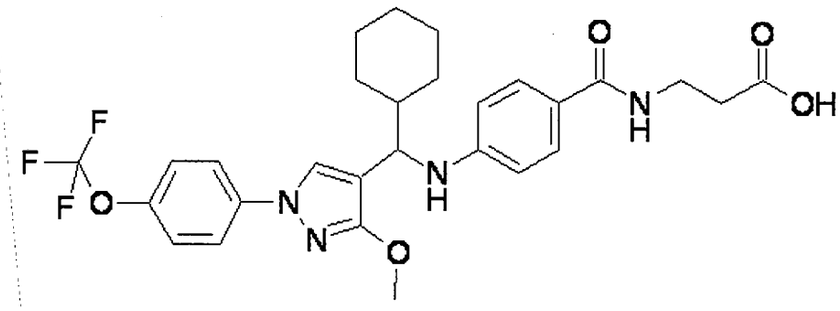


Usando {3-(benciloxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}(ciclohexil)metanol (0,50 g) sintetizado en el Ejemplo 60(2) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,28 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,37 g, 52%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,87 - 2,05 (m, 11 H), 2,52 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,50 - 3,78 (m, 2 H), 4,20 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,25 - 5,46 (m, 2 H), 6,47 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,12 - 7,62 (m, 12 H).

Ejemplo 62

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metoxi-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 3-metoxi-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 3-metoxi-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (4,8 g) sintetizado en el método descrito en el documento WO 2007/89031 y de la misma manera que en el Ejemplo 1(5), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,0 g, 35%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,10 (s, 3 H), 7,33 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,69 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H).

(2) ciclohexil{3-metoxi-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol

Usando 3-metoxi-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,0 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,5 g, 75%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 2,02 (m, 11 H), 3,62 (br. s., 1 H), 4,00 (s, 3 H), 4,40 (dd, J = 7,0, 4,7 Hz, 1 H), 7,24 - 7,62 (m, 4 H), 7,64 (s, 1 H).

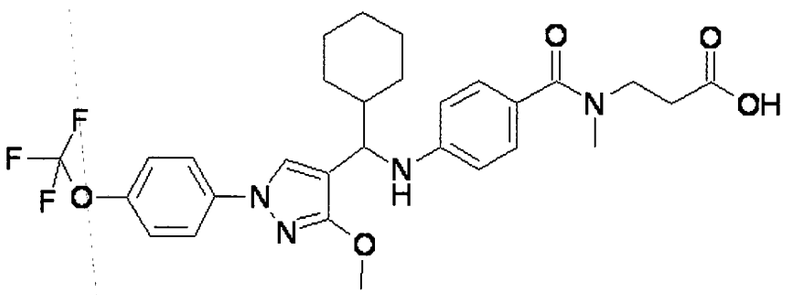
(3) 3-metoxi-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Usando ciclohexil{3-metoxi-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,75 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,47 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,10 g, 9%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 - 2,00 (m, 11 H), 2,58 (t., J = 6,0 Hz, 2 H), 3,54 - 3,68 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 4,20 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,56 - 6,68 (m, 1 H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,48 - 7,59 (m, 5 H).

Ejemplo 63

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metoxi-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



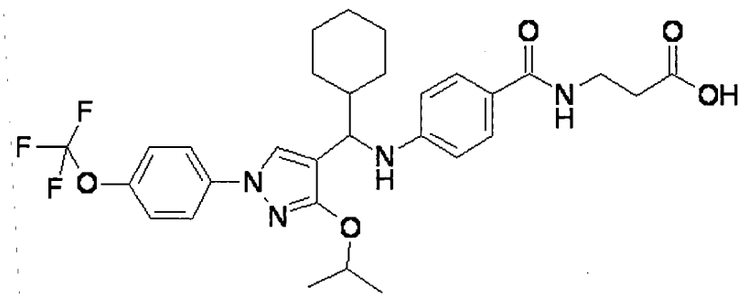
Usando ciclohexil{3-metoxi-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,75 g) sintetizado en el Ejemplo 62(2) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,50 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma

manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,13 g, 12%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 2,02 (m, 11 H), 2,68 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 4,19 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,17 - 7,28 (m, 4 H), 7,47 - 7,61 (m, 3 H).

Ejemplo 64

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(1-metiletoxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 3-(1-metiletoxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 3-(1-metiletoxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,3 g) sintetizado en el método descrito en el documento WO 2007/89031 y de la misma manera que en el Ejemplo 1(5), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,43 g, 37%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,33 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 5,20 (quint, J = 6,2 Hz, 1 H), 7,03 - 7,76 (m, 4 H), 7,98 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H).

(2) ciclohexil{3-(1-metiletoxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol

Usando 3-(1-metiletoxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,43 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,40 g, 74%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,47 - 2,20 (m, 17 H), 3,61 (br, s. 1 H), 4,20 - 4,40 (m, 2 H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

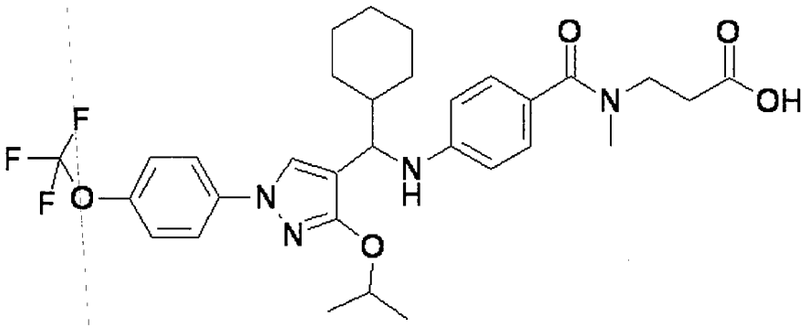
(3) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(1-metiletoxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

Usando ciclohexil{3-(1-metiletoxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,20 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,12 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,11 g, 36%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 2,08 (m, 11 H), 1,11 - 1,18 (m, 6 H), 2,50 - 2,66 (m, 2 H), 3,54 - 3,70 (m, 2 H), 4,11 - 4,30 (m, 2 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,69 (br. s., 1 H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo 65

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(1-metiletoxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

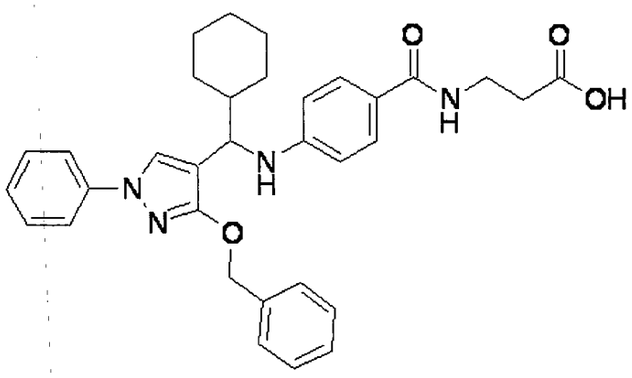


Usando ciclohexil{3-(1-metiletoxi)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,20 g) sintetizado en el Ejemplo 64(2) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,13 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,11 g, 36%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 - 2,00 (m, 11 H), 1,12 - 1,19 (m, 6 H), 2,53 - 2,70 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,63 - 3,78 (m, 2 H), 4,13 - 4,29 (m, 2 H), 6,57 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,27 - 7,32 (m, 4 H), 7,46 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

Ejemplo 66

Ácido 3-({[4-({[3-(benciloxi)-1-fenil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 3-(benciloxi)-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 3-(benciloxi)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,8 g) sintetizado en el método descrito en el documento EP1394154 y de la misma manera que en el Ejemplo 1(5), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,4 g, 90%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,50 (s, 2 H), 7,29 - 7,78 (m, 10 H), 8,26 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H).

(2) [3-(benciloxi)-1-fenil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metanol

Usando 3-(benciloxi)-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,4 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo 1(6), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,6 g, 91%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,58 - 2,20 (m, 12 H), 4,44 (dd, J = 7,2, 5,3 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 7,10 - 7,62 (m, 10 H), 7,69 (s, 1 H).

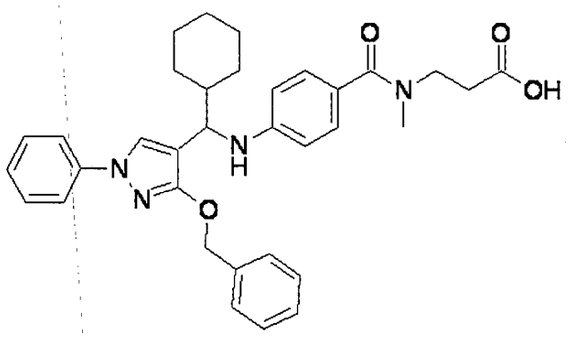
(3) Ácido 3-({[4-({[3-(benciloxi)-1-fenil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

Usando [3-(benciloxi)-1-fenil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metanol (0,79 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,51 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,51 g, 43%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 1,97 (m, 11 H), 2,30 - 2,48 (m, 2 H), 3,37 - 3,58 (m, 2 H), 4,18 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,24 - 5,42 (m, 2 H), 6,44 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,66 (br. s., 1 H), 7,02 - 7,63 (m, 13 H).

Ejemplo 67

Ácido 3-[{[4-({[3-(benciloxi)-1-fenil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



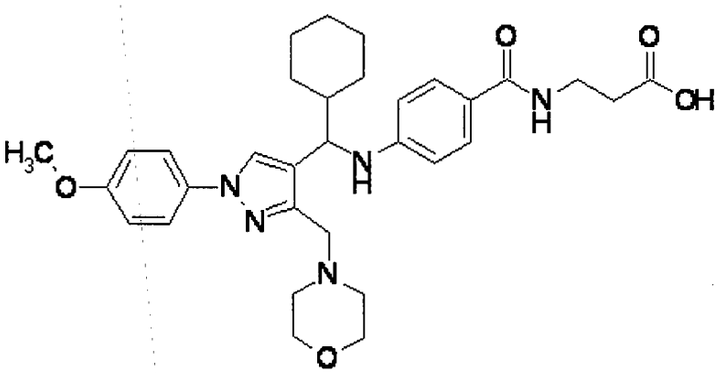
Usando [3-(benciloxi)-1-fenil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metanol (0,79 g) sintetizado en el Ejemplo 66(2) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que

en el Ejemplo 1(7), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,68 g, 55%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 - 2,01 (m, 11 H), 2,71 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,23 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,28 - 5,47 (m, 2 H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,10 - 7,64 (m, 13 H).

Ejemplo 68

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 4-(morfolin-4-il)-3-oxobutanoato de metilo

A una solución (300 mL) de 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo (27,1 g) en tetrahidrofurano se añadió morfolina (34,5 g) bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 1 N (100 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:10, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (12,8 g, 35%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,37 - 2,55 (m, 4 H), 3,26 (s, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,70 - 3,76 (m, 4 H), 3,74 (s, 3 H).

(2) 1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Al 4-(morfolin-4-il)-3-oxobutanoato de metilo (7,0 g) sintetizado en el punto (1) se añadió dimetilformamida-dimetilacetal (4,9 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron etanol (200 mL) y clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (6,3 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (10,6 g, 93%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,44 - 2,50 (m, 4 H), 3,60 - 3,65 (m, 4 H), 3,75 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 8,03 (s, 1 H).

(3) 1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una solución (20 mL) de 1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (11,3 g) sintetizada en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (80 mL) de hidruro de litio y aluminio (1,4 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió con hielo nuevamente y se añadieron sucesivamente agua (3,7 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (18,5 mL) y agua (3,7 mL) gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (8,5 g) de 1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (150 mL), se añadió dióxido de manganeso (15 g) y la mezcla se calentó durante 30 min con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el dióxido de manganeso se recogió por filtración. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (7,2 g, 70%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,44 - 2,50 (m, 4 H), 3,60 - 3,65 (m, 4 H), 3,72 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 6,99 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H).

(4) ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]metanol

A una solución (15 mL) de 1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,0 g) sintetizada en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bromuro de ciclohexilmagnesio (10 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano) bajo enfriamiento con hielo. Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,3 g, 51%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 2,20 (m, 11 H), 2,24 - 2,50 (m, 4 H), 3,47 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 3,58 - 3,73 (m, 5 H), 3,87 (s, 3 H), 4,43 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,49 (s, 1 H).

(5) ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

A una solución (15 mL) de ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,65 g) sintetizada en el punto (4) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió cloruro de tionilo (0,37 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y

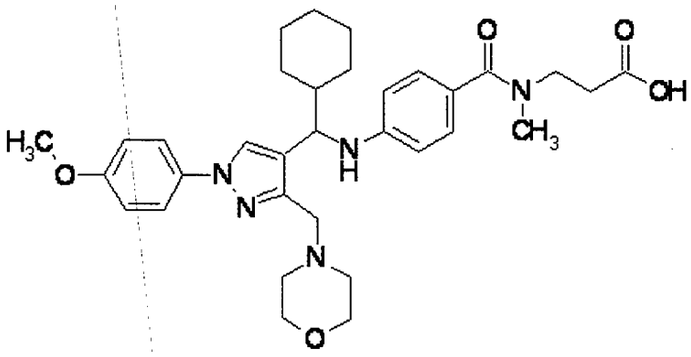
se añadió cuidadosamente solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (15 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,37 g), carbonato de sodio (0,27 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,39 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-({[4-({ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo (0,35 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (2 mL), se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,5 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,22 g, 22%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 2,00 (m, 11 H), 2,24 - 2,50 (m, 4 H), 2,66 (br s., 2 H), 3,44 (s, 2 H), 3,58 - 3,73 (m, 6 H), 3,85 (s, 3 H), 4,47 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,47 -

6,79 (m, 3 H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,26 - 7,30 (m, 2 H), 7,50 - 7,60 (m, 3 H).

Ejemplo 69

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



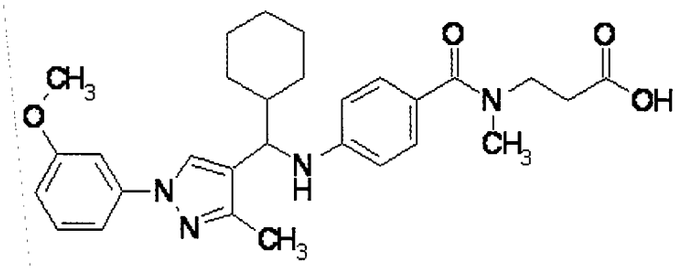
A una solución (15 mL) de ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,65 g) sintetizado en el Ejemplo 68(4) en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,37 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y se vertió cuidadosamente solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (15 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,37 g), carbonato de sodio (0,27 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,42 g)

sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,38 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (2 mL), se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,12 g, 12%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,89 - 2,10 (m, 11 H), 2,50 - 2,75 (m, 6 H), 3,07 (s, 3 H), 3,50 - 3,85 (m, 6 H), 3,88 (s, 3 H), 4,17 - 4,25 (m, 2 H), 4,70 - 4,78 (m, 1 H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,19 - 7,35 (m, 4 H), 7,77 (s, 1 H).

Ejemplo 70

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-(3-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

El 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (4,6 g) sintetizado en el Ejemplo 1(3) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (50 mL), se añadieron ácido 3-metoxifenilborónico (10,0 g), acetato de cobre (12,0 g) y piridina (10,6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió ácido clorhídrico 1 N (100 mL) al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (3,9 g, 48%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 6,80 - 8,33 (m, 5 H).

(2) 1-(3-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una solución (20 mL) de 1-(3-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,9 g) sintetizada en el

punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (80 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,6 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió con hielo nuevamente y se añadieron sucesivamente agua (1,6 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (7,8 mL) y agua (1,6 mL) gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (1,9 g) de 1-(3-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (30 mL), se añadió dióxido de manganeso (3,0 g) y la mezcla se calentó durante 30 min con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y dióxido de manganeso se recogió por filtración. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (1,2 g, 64%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 6,80 - 7,40 (m, 4 H), 8,32 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol

A una solución (15 mL) de 1-(3-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,62 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo se añadió gota a gota bromuro de ciclohexilmagnesio (4,3 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano). Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo

y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,60 g, 70%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 2,10 (m, 12 H), 2,34 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,43 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,70 - 7,40 (m, 4 H), 7,78 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

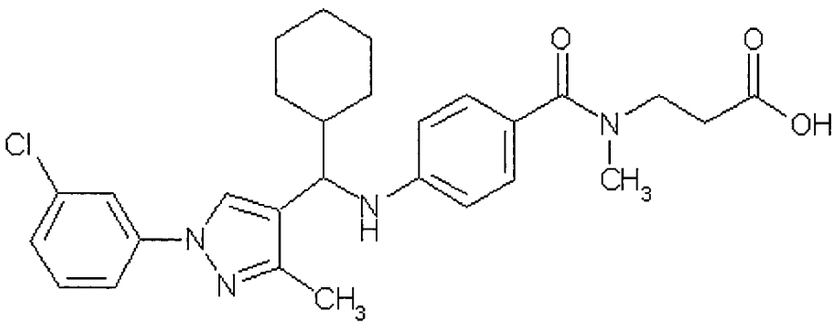
A una solución (3 mL) de ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,30 g) sintetizada en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,11 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y se vertió cuidadosamente una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (5 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,23 g), carbonato de sodio (0,16 g) y 3-{[(4-

aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,25 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,38 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (3 mL), se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el ácido clorhídrico 1 N (1,5 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,17 g, 34%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 2,03 (m, 11 H), 2,35 (s, 3 H), 2,70 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,19 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,76 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,09 - 7,37 (m, 5 H), 7,67 (br. s., 1 H).

Ejemplo 71

Ácido 3-[{[4-({[1-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

El 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (1,6 g) sintetizado en el Ejemplo 1(3) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (30 mL), se añadieron ácido 3-clorofenilborónico (3,58 g), acetato de cobre (5,0 g) y piridina (4,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió ácido clorhídrico 1 N (50 mL) al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,9 g, 67%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,55 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 6,70 - 8,35 (m, 5 H).

(2) 1-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una solución (20 mL) de 1-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (1,9 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (80 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,29 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió con hielo nuevamente y se añadieron sucesivamente agua (0,80 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (4,0 mL) y agua (0,80 mL) gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (0,65 g) de 1-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (30 mL), se añadió dióxido de manganeso (2,0 g) y la mezcla se calentó durante 30 min con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y dióxido de manganeso se recogió por filtración. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (0,35 g, 23%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 7,20 - 7,80 (m, 4 H), 8,34 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[1-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol

A una solución (5 mL) de 1-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,35 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo se añadió gota a gota bromuro de ciclohexilmagnesio

(2,4 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano). Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,25 g, 51%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 - 1,97 (m, 12 H), 2,33 (s, 3 H), 4,44 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,20 -7,78 (m, 5 H).

(4) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

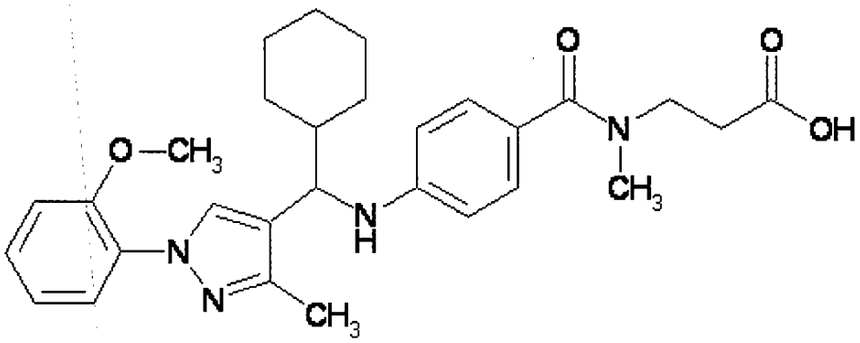
A una solución (3 mL) de ciclohexil[1-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,25 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y se vertió cuidadosamente solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (5 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,19 g), carbonato de sodio (0,13 g) y 3-{[(4-

aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,20 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,35 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (3 mL), se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el ácido clorhídrico 1 N (1,5 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,24 g, 58%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 - 2,07 (m, 11 H), 2,36 (s, 3 H), 2,71 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,19 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,12 - 7,73 (m, 7 H).

Ejemplo 72

Ácido 3-[{[4-({[1-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

El 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (7,3 g) sintetizado en el Ejemplo 1(3) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (150 mL), se añadieron ácido 2-metoxifenilborónico (15,9 g), acetato de cobre (18,2 g) y piridina (16,2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió ácido clorhídrico 1 N (100 mL) al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (10,3 g, 80%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,55 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,80 - 8,50 (m, 5 H).

(2) 1-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una solución (50 mL) de 1-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (10,3 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (350 mL) de hidruro de litio y aluminio (1,6 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió con hielo nuevamente y se añadieron sucesivamente agua (4,2 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (21,0 mL) y agua (4,2 mL) gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (2,5 g) de 1-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (50 mL), se añadió dióxido de manganeso (1,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y dióxido de manganeso se recogió por filtración. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (2,2 g, 87%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,00 - 7,80 (m, 4 H), 8,50 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[1-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol

A una solución (15 mL) de 1-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,5 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo bromuro de ciclohexilmagnesio

(11,0 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano). Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,1 g, 53%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 2,10 (m, 12 H), 2,34 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,43 (dd, J = 7,6, 3,0 Hz, 1 H), 7,00 - 7,75 (m, 4 H), 7,92 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

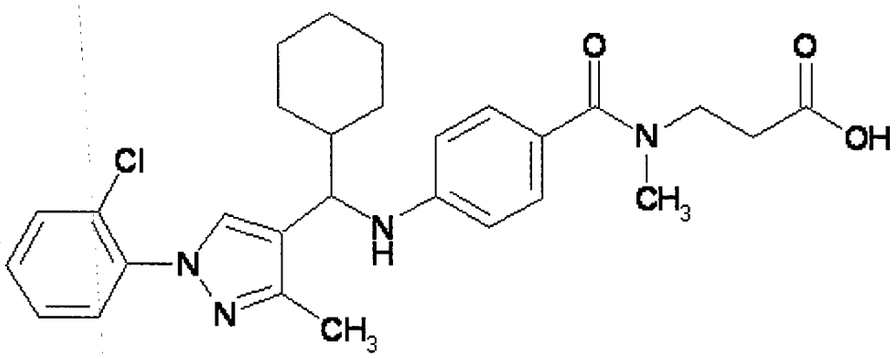
A una solución (5 mL) de ciclohexil[1-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,40 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y se vertió cuidadosamente solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (5,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,30 g), carbonato de

sodio (0,21 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,33 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[1-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,10 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (1,0 mL), se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,04 g, 6%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 1,97 (m, 11 H), 2,26 (s, 3 H), 2,69 (br. s., 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,62 - 3,78 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,20 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,93 - 7,70 (m, 9 H.

Ejemplo 73

Ácido 3-[{[4-({[1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

El 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (4,5 g) sintetizado en el Ejemplo 1(3) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (100 mL), se añadieron ácido 2-clorofenilborónico (10,0 g), acetato de cobre (11,7 g) y piridina (10,4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió ácido clorhídrico 1 N (100 mL) al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (2,0 g, 25%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,55 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,79 - 7,40 (m, 5 H).

(2) 1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una solución (20 mL) de 1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (2,0 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (20 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,30 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió con hielo nuevamente y se añadieron sucesivamente agua (0,80 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (4,0 mL) y agua (0,80 mL) gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (0,36 g) de 1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (10 mL), se añadió dióxido de manganeso (2,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y dióxido de manganeso se recogió por filtración. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (0,27 g, 15%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 7,00 - 7,70 (m, 4 H), 8,32 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol

A una solución (5 mL) de 1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,27 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo bromuro de ciclohexilmagnesio

(2,0 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano). Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,29 g, 79%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 2,20 (m, 12 H), 2,35 (s, 3 H), 4,45 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,20 - 7,60 (m, 4 H), 7,76 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

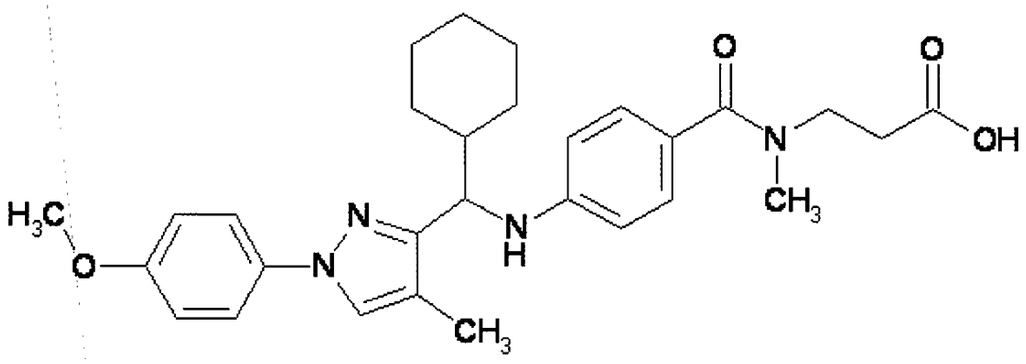
A una solución (5 mL) de ciclohexil[1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,29 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,11 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y se vertió cuidadosamente solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (5,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,21 g), carbonato de

sodio (0,15 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,24 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,24 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (2,0 mL), se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,18 g, 37%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 2,08 (m, 11 H), 2,34 (s, 3 H), 2,65 - 2,80 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,73 (br. s., 2 H), 4,23 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,54 (br. s., 2 H), 7,29 - 7,79 (m, 7 H).

Ejemplo 74

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

El 4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (2,58 g) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (50 mL), se añadieron ácido 4-metoxifenilborónico (5,0 g), acetato de cobre (6,0 g) y piridina (5,3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el ácido clorhídrico 1 N (50 mL) se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (2,7 g, 66%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H).

(2) 1-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído

Una solución (10 mL) de 1-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (2,7 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (20 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,40 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió con hielo nuevamente y se añadieron sucesivamente agua (1,0 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,0 mL) y agua (1,0 mL) gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (1,38 g) de 1-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (30 mL), se añadió dióxido de manganeso (2,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y dióxido de manganeso se recogió por filtración. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (0,96 g, 43%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,41 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metanol

A una solución (10 mL) de 1-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (0,96 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota

bajo enfriamiento con hielo bromuro de ciclohexilmagnesio (6,0 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano). Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,70 g, 53%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,61 - 1,87 (m, 12 H), 2,19 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,34 (dd, J = 9,7, 4,4 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,41 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

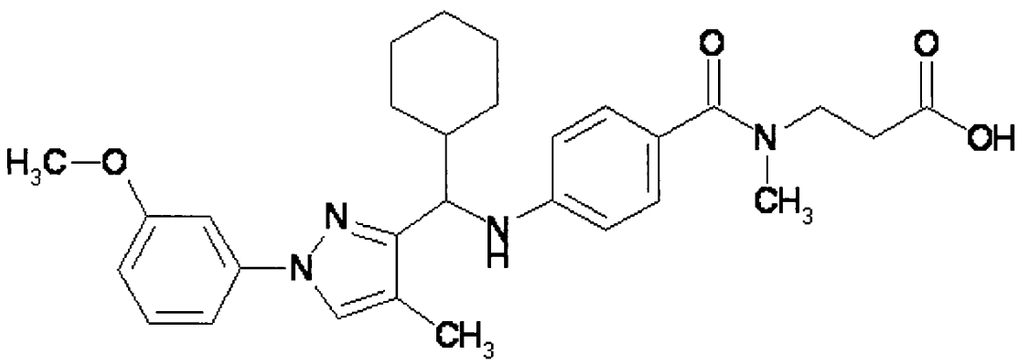
A una solución (5 mL) de ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metanol (0,40 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y se vertió cuidadosamente solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a

presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (10,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,30 g), carbonato de sodio (0,21 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,34 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[1-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,06 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (1,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,04 g, 6%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 2,07 (m, 11 H), 2,18 (s, 3 H), 2,71 (br. s., 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,24 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,30 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,10 - 7,26 (m, 4 H), 7,37 (s, 1 H).

Ejemplo 75

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

El 4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (2,58 g) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (50 mL), se añadieron ácido 3-metoxifenilborónico (5,0 g), acetato de cobre (6,0 g) y piridina (5,3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el ácido clorhídrico 1 N (50 mL) se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,9 g, 46%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,43 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,94 - 7,50 (m, 5 H).

(2) 1-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído

Una solución (5 mL) de 1-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,9 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (20 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,29 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió con hielo nuevamente y agua (0,76 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,8 mL) y agua (0,76 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (0,99 g) de 1-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (15 mL), se añadió dióxido de manganeso (0,32 g) y la mezcla se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y dióxido de manganeso se recogió por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (0,84 g, 54%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,39 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 6,80 - 7,45 (m, 4 H), 7,74 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metanol

A una solución (10 mL) de 1-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (0,84 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo bromuro de ciclohexilmagnesio (7,0 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano). Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,62 g, 52%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 2,00 (m, 12 H), 2,12 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,52 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,75 - 7,32 (m, 4 H), 7,64 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

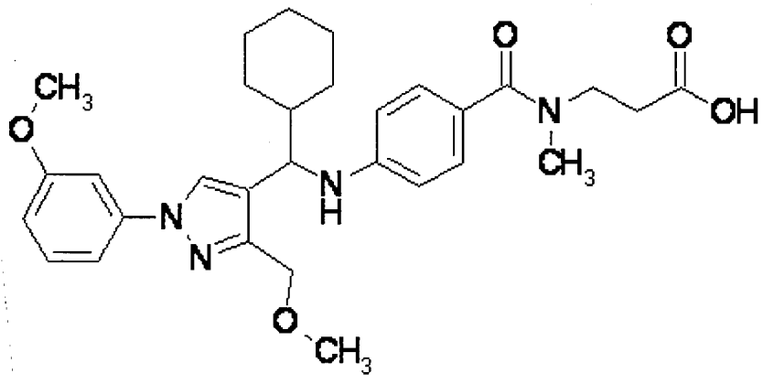
A una solución (5 mL) de ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metanol (0,52 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,19 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y se vertió cuidadosamente solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo

con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (10,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,39 g), carbonato de sodio (0,28 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,38 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,16 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (2,0 mL), se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el ácido clorhídrico 1 N (1,5 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,09 g, 11%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 - 2,06 (m, 11 H), 2,09 (s, 3 H), 2,73 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,40 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,78 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,10 - 7,50 (m, 5 H), 7,57 (s, 1 H).

Ejemplo 76

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-(metoximetil)-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 3-(metoximetil)-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de 3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (2,8 g) sintetizado en el Ejemplo 29(1) en N,N-dimetilacetamida (50 mL) se añadieron ácido 3-metoxifenilborónico (5,0 g), acetato de cobre (6,0 g) y piridina (5,3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el ácido clorhídrico 1 N (50 mL) se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,1 g, 23%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,51 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,80 (s, 2 H), 7,29 - 7,93 (m, 4 H), 8,37 (s, 1 H).

(2) 3-(metoximetil)-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una solución (5 mL) de 3-(metoximetil)-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (1,1 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (10 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,25 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió con hielo nuevamente y agua (0,38 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,9 mL) y agua (0,38 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (0,68 g) de 3-(metoximetil)-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (15 mL), se añadió dióxido de manganeso (1,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y dióxido de manganeso se recogió por filtración. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (0,30 g, 32%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,50 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,80 (s, 2 H), 6,91 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,16 - 7,49 (m, 3 H), 8,40 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[3-(metoximetil)-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metanol

A una solución (5 mL) de 3-(metoximetil)-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,30 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo bromuro de ciclohexilmagnesio (2,0 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano). Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,40 g, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,89 - 2,21 (m, 11 H), 3,04 (br.s, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,41 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 3,6 Hz, 2 H), 6,82 (ddd, J = 8,1, 2,5, 0,8 Hz, 1 H), 7,14 - 7,40 (m, 3 H), 7,77 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-(metoximetil)-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

A una solución (5 mL) de ciclohexil[3-(metoximetil)-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,40 g) sintetizado

en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,14 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y se vertió cuidadosamente solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (5,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,23 g), carbonato de sodio (0,18 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,25 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[3-(metoximetil)-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,11 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (3,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con

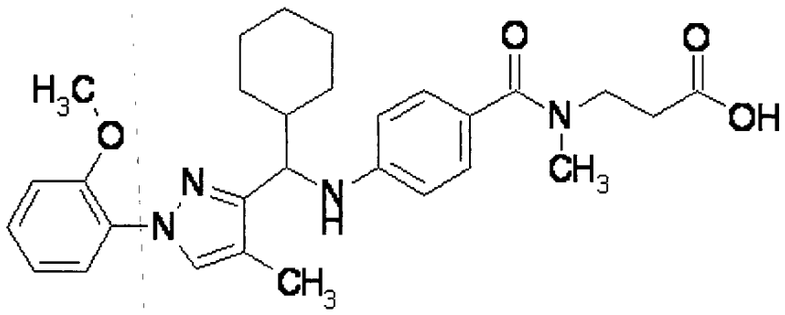
agua para dar el compuesto objeto del título (0,07 g, 10%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 2,12 (m, 11 H), 2,73 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,41 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,34 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,79 (dt, J = 8,2, 1,3 Hz, 1 H), 7,11 - 7,38 (m, 5 H), 7,72 (s, 1 H).

Ejemplo 77

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-

il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

El 4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (4,0 g) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (30 mL), se añadieron ácido 2-metoxifenilborónico (7,9 g), acetato de cobre (9,5 g) y piridina (8,4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el ácido clorhídrico 1 N (50 mL) se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El

extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,6 g, 25%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,43 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,00 - 7,45 (m, 4 H), 7,78 (s, 1 H).

(2) 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído

Una solución (5 mL) de 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,6 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (10 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,50 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió nuevamente con hielo y se añadieron agua (1,3 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (6,5 mL) y agua (1,3 mL) sucesivamente gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (0,79 g) de 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (20 mL), se añadió dióxido de manganeso (2,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el dióxido de manganeso se recogió por filtración. El solvente se evaporó a presión

reducida para dar el compuesto objeto del título (0,97 g, 70%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,39 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,00 - 7,45 (m, 3 H), 7,64 - 7,84 (m, 2 H), 10,13 (s, 1 H).

(3)ciclohexil[1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metanol

A una solución (10 mL) de 1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (0,97 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo bromuro de ciclohexilmagnesio (5,0 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano). Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,56 g, 40%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 2,00 (m, 12 H), 2,12 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,52 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,75 - 7,32 (m, 4 H), 7,64 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

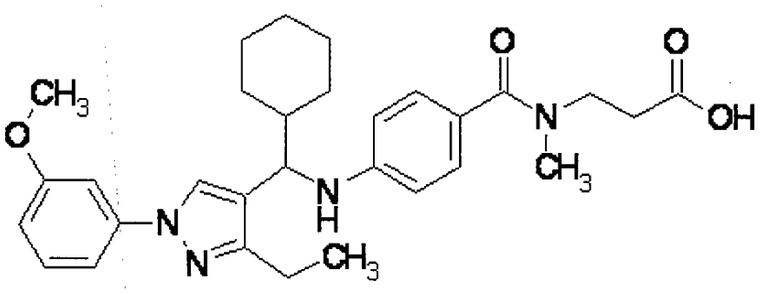
A una solución (5 mL) de ciclohexil[1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metanol (0,45 g) sintetizado en el

punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió cloruro de tionilo (0,17 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió con hielo y cuidadosamente se añadió solución saturada acuosa de carbonato de sodio (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (10,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,33 g), carbonato de sodio (0,24 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,38 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[1-(2-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,09 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (2,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,06 g, 8%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 - 2,07 (m, 11 H), 2,10 (s, 3 H), 2,73 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 4,41 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,96 - 7,37 (m, 5 H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H).

Ejemplo 78

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 3-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

El 3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (2,5 g) sintetizado en el Ejemplo 39(1) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (50 mL), se añadieron ácido 3-metoxifenilborónico (5,0 g), acetato de cobre (6,0 g) y piridina (5,3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el ácido clorhídrico 1 N (50 mL) se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de

magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (2,3 g, 54%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,98 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 6,86 (ddd, J = 8,2, 2,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,16 - 7,46 (m, 3 H), 8,32 (s, 1 H).

(2) 3-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una solución (5 mL) de 3-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (2,3 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (15 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,34 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió nuevamente con hielo y agua (0,88 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (4,4 mL), agua (0,88 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (2,3 g) de 3-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (50 mL), el se añadió dióxido de manganeso (4,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el dióxido de manganeso se recogió por filtración y el solvente se evaporó

a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (1,9 g, 94%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 2,99 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 6,89 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,11 - 7,50 (m, 3 H), 8,33 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

(3)ciclohexil[3-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metanol

A una solución (20 mL) de 3-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,9 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo bromuro de ciclohexilmagnesio (12,0 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano). Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (2,6 g, cuantitativo) del compuesto objeto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 - 1,98 (m, 14 H), 2,71 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,60 (br,s., 1 H), 3,87 (s, 3 H), 4,44 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,78 (ddd, J = 8,1, 2,4, 0,9 Hz, 1 H), 7,14 - 7,38 (m, 3 H), 7,78 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

A una solución (5 mL) de ciclohexil[3-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,31 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió cloruro de tionilo (0,13 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió con hielo y cuidadosamente se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (10,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,23 g), carbonato de sodio (0,15 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,25 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[3-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,16 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (3,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con

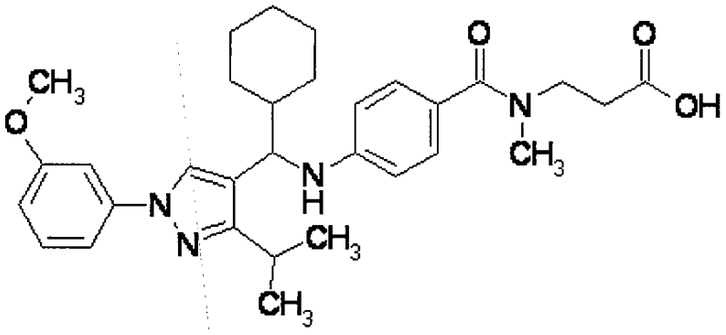
agua para dar el compuesto objeto del título (0,12 g, 23%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 - 2,07 (m, 14 H), 2,62 - 2,81 (m, 4 H), 3,07 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,22 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,76 (dt, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,10 - 7,37 (m, 5 H), 7,65 (s, 1 H).

Ejemplo 79

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-

il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-(3-metoxifenil)-3-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

El 3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (2,8 g) sintetizado en el Ejemplo 7(1) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (50 mL), se añadieron ácido 3-metoxifenilborónico (5,0 g), acetato de cobre (6,0 g) y piridina (5,3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de

celite, ácido clorhídrico 1 N (50 mL) se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (3,4 g, 75%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 6 H), 3,56 - 3,59 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 6,85 (ddd, J = 8,1, 2,5, 1,0 Hz, 1 H), 7,18 - 7,45 (m, 3 H), 8,31 (s, 1 H).

(2)1-(3-metoxifenil)-3-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una solución (15 mL) de 1-(3-metoxifenil)-3-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,4 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (35 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,48 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió nuevamente con hielo y agua (1,25 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (6,3 mL), agua (1,25 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (2,7 g) de 1-(3-metoxifenil)-3-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (50 mL), se añadió dióxido de manganeso (3,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo con una

trampa de Dean-Stark durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y dióxido de manganeso se recogió por filtración. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (2,6 g, 84%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 3,48 - 3,52 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 6,88 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,09 - 7,45 (m, 3 H), 8,33 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-3-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metanol

A una solución (20 mL) de 1-(3-metoxifenil)-3-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,6 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bromuro de ciclohexilmagnesio (15,0 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano) bajo enfriamiento con hielo. Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (2,6 g, 75%) del compuesto objeto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 2,15 (m, 17 H), 3,00 - 3,20 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 4,46 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,63 - 7,48 (m, 4 H), 7,77 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

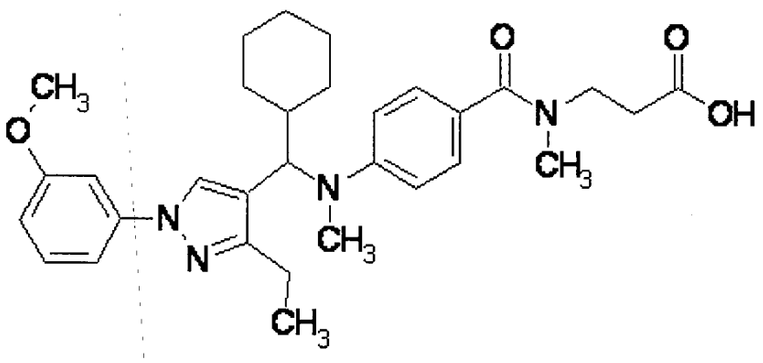
A una solución (5 mL) de ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-3-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metanol (0,45 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió cloruro de tionilo (0,18 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió con hielo y se añadió cuidadosamente una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (10,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,30 g), carbonato de sodio (0,21 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,34 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,37 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (5,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N

(1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,28 g, 38%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,27 (m, 11 H), 1,30 - 1,40 (m, 6 H), 2,73 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,94 - 3,17 (m, 4 H), 3,73 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,26 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,75 (ddd, J = 8,2, 2,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,10 - 7,32 (m, 5 H), 7,62 (s, 1 H).

Ejemplo 80

Ácido 3-[({4-[{ciclohexil[3-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}(metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



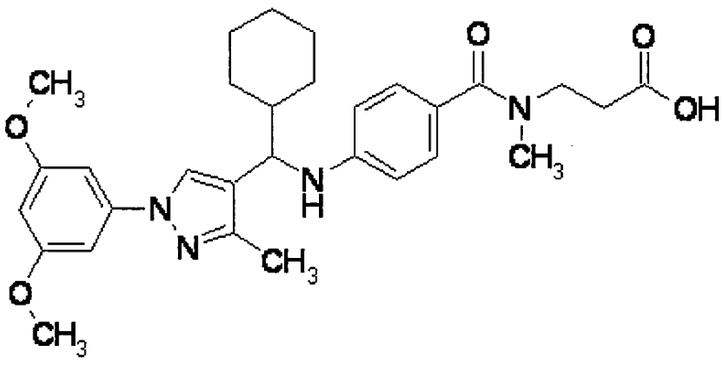
A una solución de 3-[{[4-({ciclohexil[3-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (1,1 g) sintetizado en el Ejemplo 78(4) en N,N-dimetilacetamida (5 mL) se añadió hidruro de sodio (0,16 g) bajo enfriamiento con hielo y, después de agitar durante 30 min, se añadió yoduro de metilo (0,37 mL). Se retiró el baño

de hielo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera para dar 3-[({4-[{ciclohexil[3-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]metil}(metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo (0,23 g, 75%) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (3,0 mL), se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (1,5 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 10:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,10 g, 10%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,99 (m, 14 H), 2,17 (s, 3 H), 2,72 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,76 - 2,90 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,75 - 3,85 (m, 5 H), 4,22 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,07 - 7,43 (m, 5 H), 7,65 (s, 1 H).

Ejemplo 81

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

El 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,9 g) sintetizado en el Ejemplo 1(3) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (50 mL), se añadieron ácido 3,5-dimetoxifenilborónico (10,0 g), acetato de cobre (10,0 g) y piridina (8,9 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el ácido clorhídrico 1 N (50 mL) se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (3,0 g, 40%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,55 (s, 3 H), 3,85 (s, 6 H), 6,41 (t, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 2,3 Hz, 2 H), 8,30 (s, 1 H).

(2) 1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una solución (15 mL) de 1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,0 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (35 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,42 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió nuevamente con hielo y agua (1,1 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,5 mL), agua (1,1 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (2,7 g) de 1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (30 mL), se añadió dióxido de manganeso (2,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el dióxido de manganeso se recogió por filtración y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (2,0 g, 74%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,55 (s, 3 H), 3,85 (s, 6 H), 6,44 (s, 1 H), 6,82 - 6,84 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H).

(3)ciclohexil[1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol

A una solución (10 mL) de 1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,0 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota

bromuro de ciclohexilmagnesio (15,0 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano) bajo enfriamiento con hielo. Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (2,6 g, 40%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,89 - 2,00 (m, 12 H), 2,33 (s, 3 H), 3,84 (s, 6 H), 4,40 - 4,45 (m, 1 H), 6,34 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 2,3 Hz, 2 H), 7,76 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

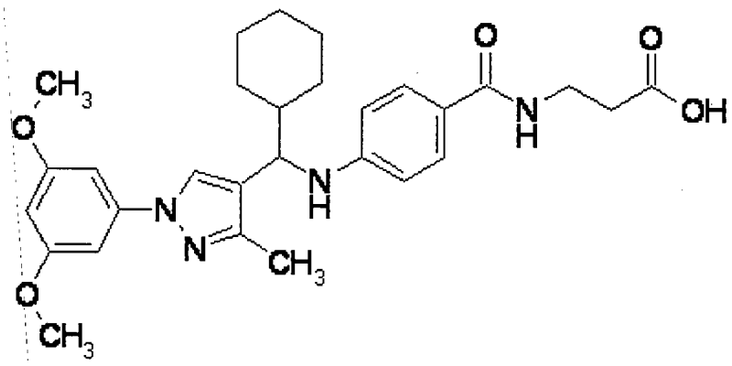
A una solución (20 mL) de ciclohexil[1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol (1,0 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió cloruro de tionilo (0,40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (15 mL) se añadió cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El

residuo se disolvió en dimetilacetamida (15,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,67 g), carbonato de sodio (0,45 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,75 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,74 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (5,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (3,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,46 g, 29%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 - 2,02 (m, 11 H), 2,35 (s, 3 H), 2,70 (br. s., 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,82 (s, 6 H), 4,18 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,32 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,77 (s, 2 H), 7,26 (d, 2 H), 7,64 (s, 1 H).

Ejemplo 82

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



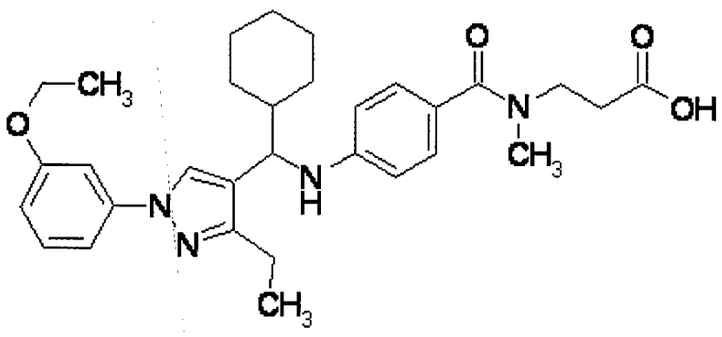
A una solución (20 mL) de ciclohexil[1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metanol (1,0 g) sintetizado en el Ejemplo 81(3) en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,40 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (15 mL) se añadió cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (15,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,67 g), carbonato de sodio (0,45 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,70 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar

3-({[4-({ciclohexil[1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo (1,3 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (5,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el ácido clorhídrico 1 N (3,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,65 g, 42%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,98 (m, 11 H), 2,35 (s, 3 H), 2,65 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,66 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,80 (s, 6 H), 4,20 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,31 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,60 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,75 (s, 2 H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,62 (s, 1 H).

Ejemplo 83

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

El 3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (6,9 g) sintetizado en el Ejemplo 39(1) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (150 mL), se añadieron ácido 3-etoxifenilborónico (15,0 g), acetato de cobre (16,4 g) y piridina (14,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el ácido clorhídrico 1 N (70 mL) se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (4,4 g, 36%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,98 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 6,84 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,14 - 7,43 (m, 3 H), 8,31 (s, 1 H).

(2) 1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una solución (15 mL) de 1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (4,4 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (35 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,61 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se enfrió con hielo nuevamente y agua (1,6 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (8,0 mL) y agua (1,6 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota para

neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (3,5 g) de 1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (100 mL), se añadió dióxido de manganeso (4,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el dióxido de manganeso se recogió por filtración y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (3,4 g, 87%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,29 - 1,50 (m, 6 H), 2,99 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 6,88 (ddd, J = 8,2, 2,4, 0,8 Hz, 1 H), 7,15 - 7,45 (m, 3 H), 8,32 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metanol

A una solución (20 mL) de 1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,7 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo bromuro de ciclohexilmagnesio (12,0 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano). Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

(acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (2,2 g, 96%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,79 - 1,97 (m, 18 H), 2,71 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,07 - 4,21 (m, 2 H), 4,44 (dd, J = 7,3, 2,6 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1 H), 7,13 - 7,37 (m, 3 H), 7,78 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

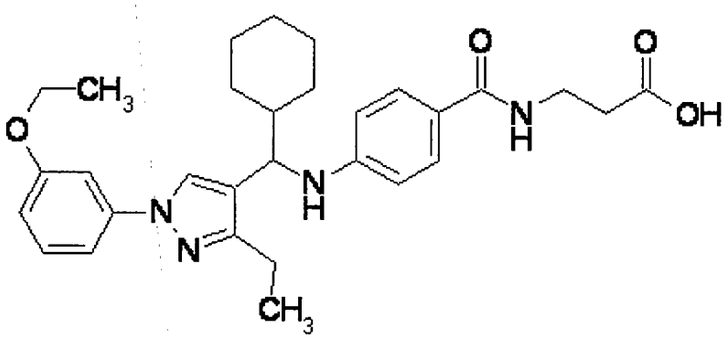
A una solución (10 mL) de ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,60 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,24 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (15 mL) se añadió cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (10,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,27 g), carbonato de sodio (0,29 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,45 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,7 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (3,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (3,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,66 g, 69%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 2,30 (m, 17 H), 2,60 - 2,75 (m, 4 H), 3,06 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,08 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,22 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,74 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,09 - 7,34 (m, 5 H), 7,64 (s, 1 H).

Ejemplo 84

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



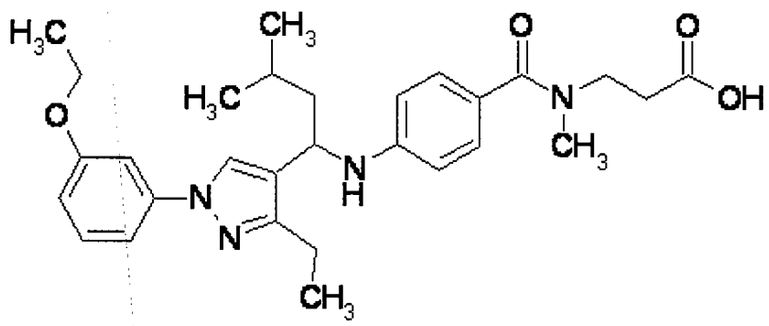
A una solución (10 mL) de ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,60 g) sintetizado en el Ejemplo 83(3) en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,24 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (15 mL) se añadió cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (10,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,27 g), carbonato de sodio (0,29 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,43 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-({[4-({ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo (0,6 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (3,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (3,0 mL)

se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,59 g, 63%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 - 2,00 (m, 17 H), 2,56 - 2,81 (m, 4 H), 3,64 (q, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,06 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,24 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,54 - 6,62 (m, 1 H), 6,73 (dd, J = 7,7, 2,1 Hz, 1 H), 7,07 - 7,32 (m, 3 H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,63 (s, 1 H).

Ejemplo 85

Ácido 3-[{[4-({1-[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutan-1-ol

A una solución (20 mL) de 1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,7 g) sintetizado en el Ejemplo 83(2) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo bromuro de isobutilmagnesio (12,0 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano). Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,4 g, 67%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 (dd, J = 6,4, 2,4 Hz, 6 H), 1,18 - 1,90 (m, 9 H), 2,75 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,81 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,77 (ddd, J = 8,1, 2,4, 0,9 Hz, 1 H), 7,11 - 7,38 (m, 3 H), 7,79 (s, 1 H).

(2) ácido 3-[{[4-({1-[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

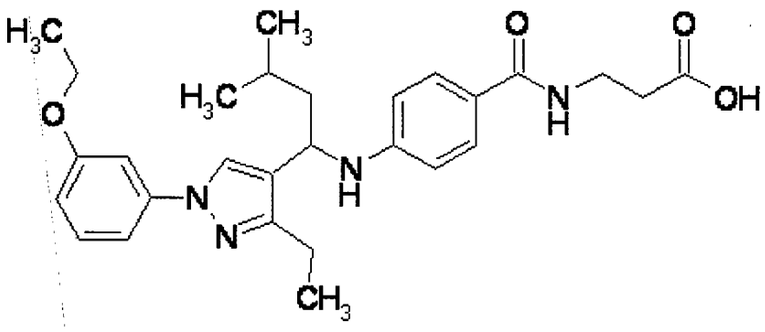
A una solución (10 mL) de 1-[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutan-1-ol (0,71 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,39 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (15 mL) se añadió cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (15,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,53 g), carbonato de sodio (0,35 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,59 g)

sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({1-[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,55 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (3,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el ácido clorhídrico 1 N (3,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,46 g, 39%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,89 - 2,00 (m, 15 H), 2,56 - 2,82 (m, 4 H), 3,06 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,08 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,46 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,75 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,05 - 7,38 (m, 5 H), 7,72 (br. s., 1 H).

Ejemplo 86

Ácido 3-({[4-({1-[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



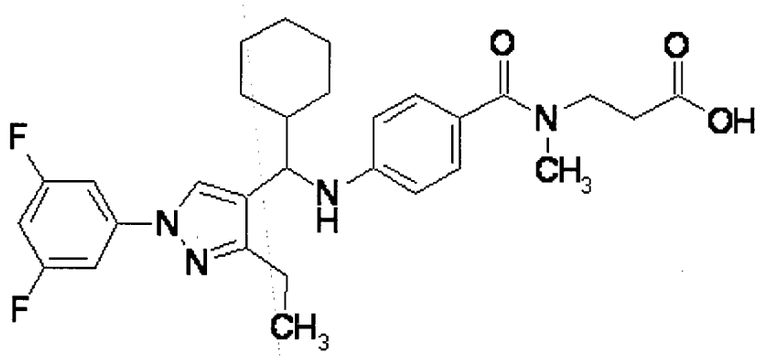
A una solución (10 mL) de 1-[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]-3-metilbutan-1-ol (0,71 g) sintetizado en el Ejemplo 85(1) en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,39 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (15 mL) se añadió cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (15,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,53 g), carbonato de sodio (0,35 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,55 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-({[4-({1-[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-

pirazol-4-il]-3-
metilbutil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo (0,56 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (3,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (3,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,54 g, 47%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 1,10 (m, 6 H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,57 - 1,87 (m, 3 H), 2,58 - 2,80 (m, 4 H), 3,67 (q, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,07 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,48 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,75 (br. s., 1 H), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,66 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,07 - 7,33 (m, 3 H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,68 (s, 1 H)

Ejemplo 87

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3,5-difluorofenil)-3-etil-1H-pirazol-4-
il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-(3,5-difluorofenil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-oxopentanoato de metilo (5,2 g) y dimetilformamida dimetilacetal (5,6 mL) se agitó a 100 °C durante la noche y la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Etanol (100 mL) y clorhidrato de 3,5-difluorofenilhidrazina (7,9 g) se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla luego se agitó a 100 °C durante 15 h. Después de enfriar, el etanol se evaporó a presión reducida, agua se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:10, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (6,5 g, 62%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,21 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 3,03 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 6,87 - 7,11 (m, 3 H), 8,02 (s, 1 H).

(2) 1-(3,5-difluorofenil)-3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una solución (35 mL) de 1-(3,5-difluorofenil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (6,5 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (65 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,94 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1

h. La mezcla se enfrió con hielo nuevamente y agua (2,5 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (12,5 mL) y agua (2,5 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (3,3 g) de 1-(3,5-difluorofenil)-3-etil-1H-pirazol-4-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (100 mL), el dióxido de manganeso (6,0 g) se añadió y la mezcla se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el dióxido de manganeso se recogió por filtración y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (3,1 g, 51%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 3,03 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 6,85 - 7,11 (m, 3 H), 8,07 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[1-(3,5-difluorofenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metanol

A una solución (10 mL) de 1-(3,5-difluorofenil)-3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,5 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo bromuro de ciclohexilmagnesio (12,0 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano). Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El

extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,9 g, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,32 - 2,14 (m, 12 H), 2,78 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,35 (dd, J = 8,2, 2,9 Hz, 1 H), 6,80 - 7,12 (m, 3 H), 7,62 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3,5-difluorofenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

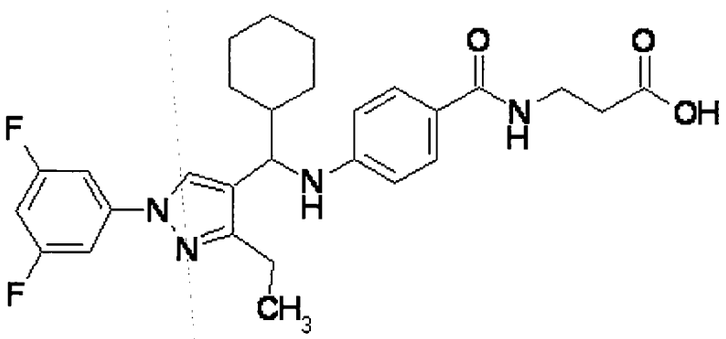
A una solución (15 mL) de ciclohexil[1-(3,5-difluorofenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,96 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,40 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (10 mL) se añadió cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (15,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,68 g), carbonato de sodio (0,48 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,75 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3,5-difluorofenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,90 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (3,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el ácido clorhídrico 1 N (3,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,70 g, 44%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 2,08 (m, 14 H), 2,59 - 2,89 (m, 4 H), 3,08 (s, 3 H), 3,73 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,19 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,77 - 7,30 (m, 5 H), 7,52 (s, 1 H).

Ejemplo 88

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-(3,5-difluorofenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



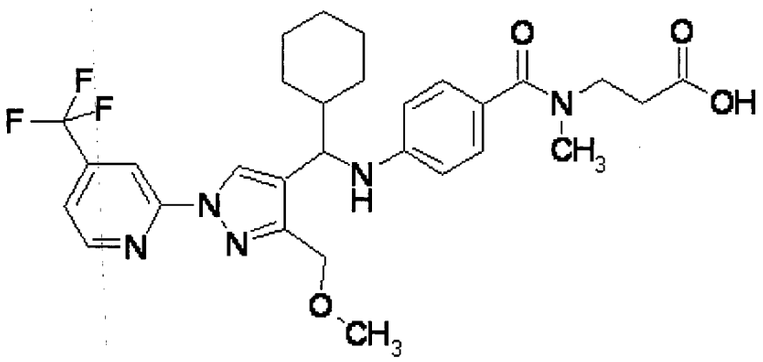
A una solución (15 mL) de ciclohexil[1-(3,5-difluorofenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,96 g) sintetizado en el Ejemplo 87(3) en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,40 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (10 mL) se añadió cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (15,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,68 g), carbonato de sodio (0,48 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,70 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-({[4-({ciclohexil[1-(3,5-difluorofenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo (0,80 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (3,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N

(3,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,50 g, 33%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,06 - 2,08 (m, 11 H), 2,65 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 2,78 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,67 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,20 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,57 - 6,68 (m, 1 H), 6,77 - 7,10 (m, 3 H), 7,51 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo 89

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) 3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de 3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (1,8 g) sintetizado en el Ejemplo 29(1) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadieron 2-cloro-4-trifluorometilpiridina (2,0 g) y carbonato de potasio (2,3 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de

reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite, se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,62 g, 18%) en forma de un aceite amarillo pálido.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,54 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,83 (s, 2 H), 7,47 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,61 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 9,04 (s, 1 H).
(2) 3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una solución (2 mL) de 3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (0,62 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (5 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,10 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió con hielo nuevamente y agua (0,2 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) y agua (0,2 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (0,53 g) de 3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (30 mL), se añadió dióxido de

manganeso (2,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y dióxido de manganeso se recogió por filtración. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (0,59 g, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,53 (s, 3 H), 4,83 (s, 2 H), 7,50 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,63 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H).

(3) ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol

A una solución (10 mL) de 3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,59 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo bromuro de ciclohexilmagnesio (4,0 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano). Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,23 g, 30%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,96 (m, 12 H), 3,45 (s, 3 H), 4,43 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,58 - 4,65 (m, 2 H), 7,38 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 8,15 - 8,60 (m, 3 H).

(4) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

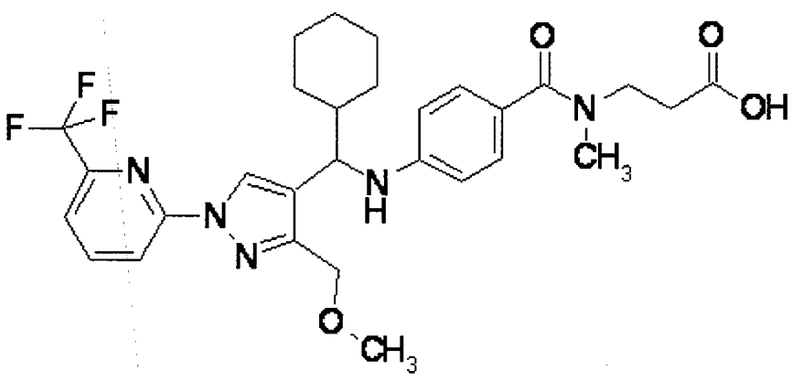
A una solución (5 mL) de ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,23 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y se añadió cuidadosamente una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (5,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,14 g), carbonato de sodio (0,10 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,17 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[({4-[(ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo (0,10 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (1,0 mL), una solución acuosa 1 N de

hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,04 g, 10%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 2,18 (m, 11 H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,42 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 2,1 Hz, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 5,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 90

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) 3-(metoximetil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de 3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (5,1 g) sintetizado en el Ejemplo 29(1) en N,N-dimetilformamida (70 mL) se añadieron 2-cloro-6-trifluorometilpiridina (5,0 g) y carbonato de potasio (6,2 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite, se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (6,5 g, 69%) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,54 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,83 (s, 2 H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,00 - 8,02 (m, 1 H), 8,25 - 8,30 (m, 1 H), 9,06 (s, 1 H).

(2) 3-(metoximetil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una solución (10 mL) de 3-(metoximetil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (6,5 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (25 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,79 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió con hielo nuevamente y agua (2,0 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10,0 mL) y agua (2,0 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota para neutralizar la reacción. El

residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (6,0 g) de 3-(metoximetil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-metanol en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tolueno (100 mL), se añadió dióxido de manganeso (3,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y dióxido de manganeso se recogió por filtración. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (5,3 g, 90%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,53 (s, 3 H), 4,83 (s, 2 H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,05 - 8,08 (m, 1 H), 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H).

(3) ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol

A una solución (100 mL) de 3-(metoximetil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carbaldehído (5,3 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo bromuro de ciclohexilmagnesio (25,0 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano). Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2,

relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (4,6 g, 67%) en forma de un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 2,22 (m, 11 H), 2,95 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 4,44 (dd, J = 7,7, 6,0 Hz, 1 H), 4,50 - 4,65 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,93 - 8,00 (m, 1 H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H).

(4) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

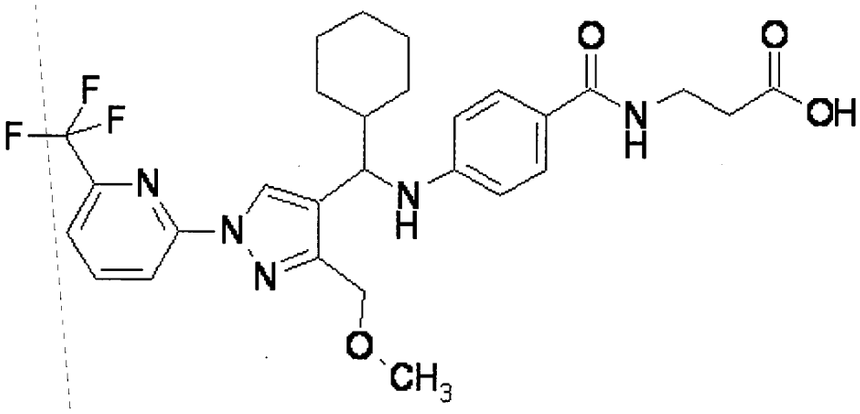
A una solución (5 mL) de ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,50 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y se añadió cuidadosamente una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (5,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,37 g), carbonato de sodio (0,26 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,34 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida

y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[({4-[(ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo (0,08 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (3,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,06 g, 7%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 2,19 (m, 11 H), 2,73 (br. s., 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,41 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 2,1 Hz, 2 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,51 - 8,12 (m, 3 H), 8,40 (s, 1 H).

Ejemplo 91

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



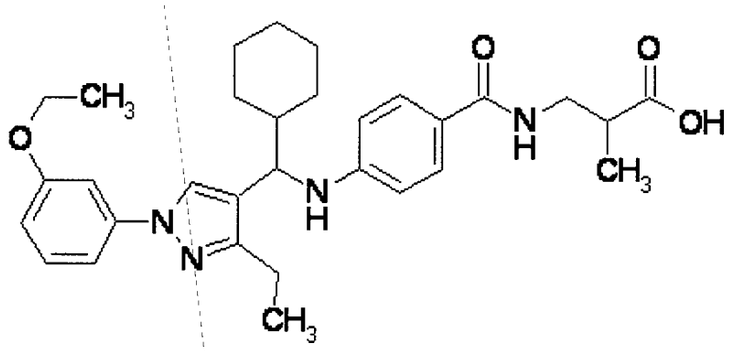
A una solución (5 mL) de ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metanol (0,50 g) sintetizado en el Ejemplo 90(3) en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y se añadió cuidadosamente una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (5,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,37 g), carbonato de sodio (0,26 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,32 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

(acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[({4-[(ciclohexil{3-(metoximetil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoato de etilo (0,07 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en etanol (3,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,06 g, 8%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,87 - 2,17 (m, 11 H), 2,67 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,56 - 3,77 (m, 2 H), 4,38 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 2,3 Hz, 2 H), 6,47 - 6,71 (m, 3 H), 7,46 - 8,11 (m, 5 H), 8,40 (s, 1 H).

Ejemplo 92

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)-2-metilpropanoico



(1) 4-({ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)benzoato de metilo

A una solución (5 mL) de ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metanol (0,64 g) sintetizado en el Ejemplo 83(3) en tetrahidrofurano se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,22 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (10 mL) se añadió cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (10,0 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,44 g), carbonato de sodio (0,30 g) y 4-aminobenzoato de metilo (0,35 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,34 g, 38%) en forma de un aceite amarillo pálido.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,76 - 1,85 (m, 17 H), 2,63 - 2,82 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,02 - 4,11 (m, 2 H), 4,27 (br. s., 1 H), 6,51 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,75 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1 H), 7,09 - 7,26 (m, 3 H), 7,64 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

(2) ácido 4-({ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)benzoico

A una solución de 4-({ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)benzoato de metilo (0,34 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en etanol (6,0 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (6,0 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (8,0 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (0,33 g, cuantitativo) del compuesto objeto del título en forma de un aceite amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 2,00 (m, 17 H), 2,72 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 4,28 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,74 (ddd, J = 8,1, 2,5, 0,8 Hz, 1 H), 7,10 - 7,25 (m, 3 H), 7,65 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 2 H)

(3) ácido 3-({[4-({ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)-2-metilpropanoico

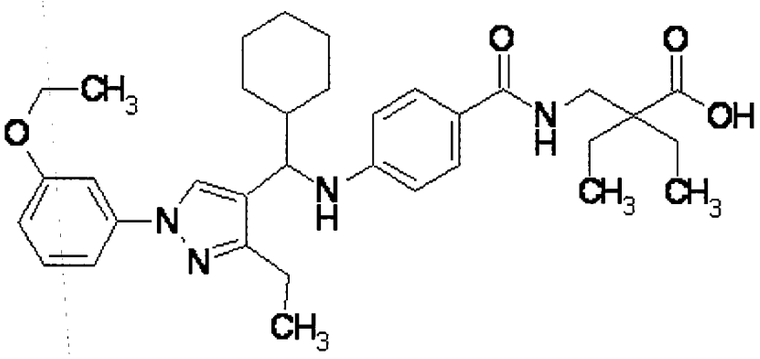
El ácido 4-({ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)benzoico (0,18 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 mL), se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,11 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,09 g) y 3-amino-2-metilpropanoato de metilo (0,07 g) se añadieron a temperatura ambiente y la

mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-({[4-({ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)-2-metilpropanoato de metilo (0,03 g) en forma de un aceite amarillo. Esto se disolvió en etanol (2,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,5 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (0,5 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,02 g, 9%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 2,00 (m, 20 H), 2,62 - 2,91 (m, 3 H), 3,59 - 3,75 (m, 2 H), 4,07 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,24 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,43 - 6,59 (m, 3 H), 6,74 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,08 - 7,66 (m, 6 H).

Ejemplo 93

Ácido 2-[({[4-({ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)metil]-2-etilbutanoico



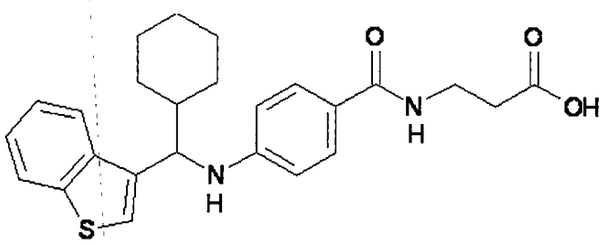
Ácido 4-({Ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)benzoico (0,18 g) sintetizado en el Ejemplo 92(2) se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 mL), se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,11 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,09 g), clorhidrato de 2-(aminometil)-2-etilbutanoato de etilo (0,12 g) y trietilamina (0,09 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar 2-[({[4-({ciclohexil[1-(3-etoxifenil)-3-etil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)metil]-2-etilbutanoato de etilo (0,18 g) en forma de un aceite amarillo. Esto se disolvió en etanol (2,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (2,0 mL)

se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,17 g, 74%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 6 H), 1,00 - 1,99 (m, 21 H), 2,72 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,62 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,24 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,38 - 6,47 (m, 1 H), 6,51 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,73 (ddd, J = 7,1, 1,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,09 - 7,24 (m, 3 H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,63 (s, 1 H).

Ejemplo A1

Ácido 3-{[(4-{[1-benzotiofen-3-il(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 1-benzotiofen-3-il(ciclohexil)metanol

A una solución (40 mL) de 1-benzotiofen-3-carbaldehído (2,25 g) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota solución 1,0 M de bromuro de ciclohexilmagnesio - tetrahidrofurano (20,9 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:17, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (2,37 g, 69%) en forma de un aceite anaranjado.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,31 (m, 5 H), 1,43 - 1,52 (m, 1 H), 1,60 - 1,73 (m, 2 H), 1,74 - 1,83 (m, 1 H), 1,83 - 1,96 (m, 2 H), 1,97 - 2,05 (m, 1 H), 4,83 (dd, J = 6,8, 3,2 Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 3 H), 7,82 - 7,93 (m, 2 H).

(2) 3-[cloro(ciclohexil)metil]-1-benzotiofeno

A una solución de 1-benzotiofen-3-il(ciclohexil)metanol (2,32 g) sintetizada con anterioridad en tolueno (25 mL) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (824 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (2,42 g, 97%) en forma de un aceite anaranjado.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,34 (m, 5 H), 1,46 - 1,56 (m, 1 H), 1,60 - 1,72 (m, 2 H), 1,76 - 1,86 (m, 1 H), 2,10 - 2,28 (m, 2 H), 5,03 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,32 - 7,43 (m, 3 H), 7,82 - 7,93 (m, 2 H).

(3) ácido 4-{[1-benzotiofen-3-il(ciclohexil)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 3-[cloro(ciclohexil)metil]-1-benzotiofeno (2,42 g) sintetizado con anterioridad, 4-

aminobenzoato de metilo (2,77 g), yoduro de sodio (2,74 g) y N,N-dimetilacetamida (50 mL) se añadió carbonato de sodio (1,94 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 100 °C durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:3, relación en volumen) para dar un aceite de color amarillo pálido. A una mezcla del aceite obtenido, tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (20 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (40 mL) y ácido clorhídrico 1 N (20 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (1,80 g, 54%) en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,35 (m, 5 H), 1,60 - 2,03 (m, 6 H), 4,69 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,43 - 6,53 (m, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,32 - 7,47 (m, 2 H), 7,73 - 7,91 (m, 4 H).

(4) ácido 3-{[(4-{[1-benzotiofen-3-il(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

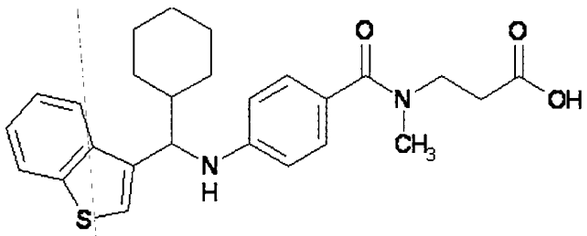
A una mezcla de ácido 4-{[1-benzotiofen-3-il(ciclohexil)metil]amino}benzoico (250 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (126 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (126 mg),

trietilamina (114 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (157 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar un aceite de color amarillo pálido. A una mezcla del aceite obtenido, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (201 mg, 67%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,32 (m, 5 H), 1,57 - 1,81 (m, 4 H), 1,81 - 1,99 (m, 2 H), 2,57 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,53 - 3,63 (m, 2 H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,62 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,31 - 7,46 (m, 4 H), 7,80 - 7,89 (m, 2 H).

Ejemplo A2

Ácido 3-{[(4-{[1-benzotiofen-3-il(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

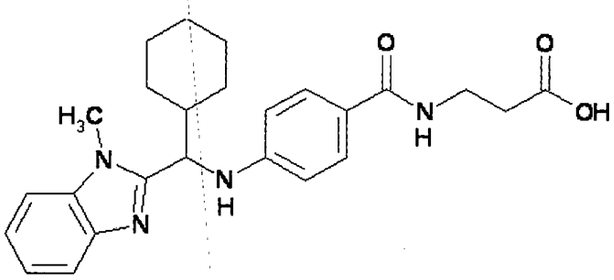


Usando ácido 4-{[1-benzotiofen-3-il(ciclohexil)metil]amino}benzoico (250 mg) sintetizado en el Ejemplo A1(3) y 3-(metilamino)propanoato de etilo (108 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (220 mg, 71%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,34 (m, 5 H), 1,61 - 1,83 (m, 4 H), 1,83 - 2,00 (m, 2 H), 2,67 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,45 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 7,33 - 7,45 (m, 2 H), 7,82 - 7,91 (m, 2 H).

Ejemplo A3

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) ciclohexil(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metanol

Usando 1-metil-1H-benzoimidazol-2-carbaldehído (1,03 g) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (0,58 g, 37%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,05 - 1,30 (m, 5 H), 1,36 - 1,46 (m, 1 H), 1,58 - 2,03 (m, 5 H), 3,77 (s, 3 H), 4,65 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 3 H), 7,65 - 7,73 (m, 1 H).

(2) 2-[cloro(ciclohexil)metil]-1-metil-1H-benzoimidazol

Usando ciclohexil(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metanol (0,58 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (605 mg, 97%) en forma de un sólido marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 - 1,45 (m, 5 H), 1,50 - 1,60 (m, 1 H), 1,62 - 1,75 (m, 2 H), 1,81 - 1,92 (m, 1 H), 2,33 - 2,49 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,88 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 3 H), 7,74 - 7,79 (m, 1 H).

(3) ácido 4-{[ciclohexil(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}benzoico

Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-1-metil-1H-benzoimidazol (605 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (87,0 mg, 10%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 - 1,32 (m, 5 H), 1,39 - 1,51 (m, 1 H), 1,60 - 1,84 (m, 3 H), 2,03 - 2,20 (m, 2 H),

3,90 (s, 3 H), 4,63 - 4,72 (m, 1 H), 5,90 - 6,04 (m, 1 H), 6,69 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,25 - 7,39 (m, 3 H), 7,73 - 7,81 (m, 1 H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

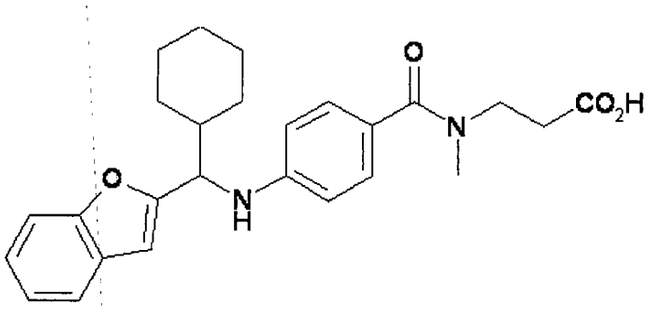
(4) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

Usando ácido 4-{[ciclohexil(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}benzoico (78,3 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (39,5 mg, 42%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 - 1,40 (m, 6 H), 1,59 - 1,71 (m, 2 H), 1,71 - 1,84 (m, 1 H), 1,92 - 2,08 (m, 1 H), 2,13 - 2,26 (m, 1 H), 2,71 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,71 - 3,83 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,59 - 4,71 (m, 1 H), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,20 - 7,40 (m, 4 H), 7,59 - 7,70 (m, 3 H).

Ejemplo A4

Ácido 3-{[(4-{[1-benzofuran-2-il(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 1-benzofuran-2-il(ciclohexil)metanol

Usando 1-benzofuran-2-carbaldehído (2,52 g) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (2,38 g, 60%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,36 (m, 5 H), 1,49 - 1,59 (m, 1 H), 1,61 - 2,03 (m, 6 H), 4,50 - 4,57 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 2 H), 7,43 - 7,47 (m, 1 H), 7,50 - 7,55 (m, 1 H).

(2) 2-[cloro(ciclohexil)metil]-1-benzofurano

Usando 1-benzofuran-2-il(ciclohexil)metanol (1,20 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,17 g, 90%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 - 1,38 (m, 5 H), 1,50 - 1,86 (m, 4 H), 2,08 - 2,23 (m, 2 H), 4,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 7,12 - 7,32 (m, 2 H), 7,45 - 7,56 (m, 2 H).

(3) ácido 4-{[1-benzofuran-2-il(ciclohexil)metil]amino}benzoico

Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-1-benzofurano (1,17 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (523 mg, 32%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,05 - 1,38 (m, 5 H), 1,57 - 1,86 (m, 4 H), 1,88 - 2,03 (m, 2 H), 4,41 - 4,50 (m, 1 H), 4,52 - 4,62 (m, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,60 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 2 H), 7,41 - 7,50 (m, 2 H), 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

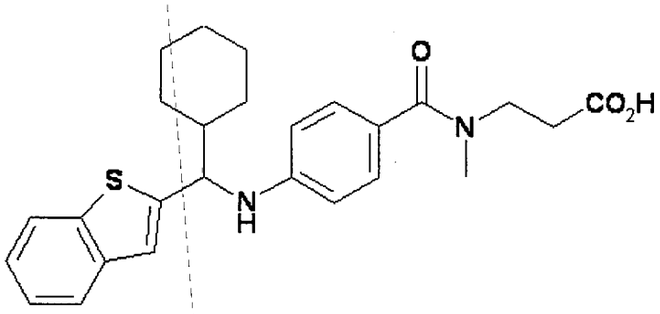
(4) ácido 3-{[(4-{[1-benzofuran-2-il(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

Usando ácido 4-{[1-benzofuran-2-il(ciclohexil)metil]amino}benzoico (250 mg) sintetizado con anterioridad y 3-(metilamino)propanoato de etilo (113 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (226 mg, 73%) en forma de un sólido de color rojo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 - 1,29 (m, 5 H), 1,39 - 1,50 (m, 1 H), 1,55 - 1,78 (m, 3 H), 1,83 - 2,03 (m, 2 H), 2,43 - 2,54 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 3,51 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,38 - 4,49 (m, 1 H), 6,46 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,14 - 7,26 (m, 2 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H).

Ejemplo A5

Ácido 3-{[(4-{[1-benzotiofen-2-il(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 1-benzotiofen-2-il(ciclohexil)metanol

Usando 1-benzotiofen-2-carbaldehído (2,00 g) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,93 g, 64%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,35 (m, 5 H), 1,50 - 1,84 (m, 5 H), 1,99 - 2,10 (m, 2 H), 4,70 (dd, J = 7,2, 3,9 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,24 - 7,36 (m, 2 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H), 7,77 - 7,83 (m, 1 H).

(2) 2-[cloro(ciclohexil)metil]-1-benzotiofeno

Usando 1-benzotiofen-2-il(ciclohexil)metanol (1,93 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,94 g, 94%) en forma de un sólido marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 - 1,38 (m, 5 H), 1,50 - 2,01 (m, 5 H), 2,15 - 2,25 (m, 1 H), 4,97 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,26 - 7,37 (m, 2 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,74 - 7,82 (m, 1 H).

(3) ácido 4-{[1-benzotiofen-2-il(ciclohexil)metil]amino}benzoico

Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-1-benzotiofeno (1,93 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (719 mg, 27%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,06 - 1,37 (m, 5 H), 1,61 - 1,90 (m, 5 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 4,51 - 4,67 (m, 1 H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,21 - 7,36 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

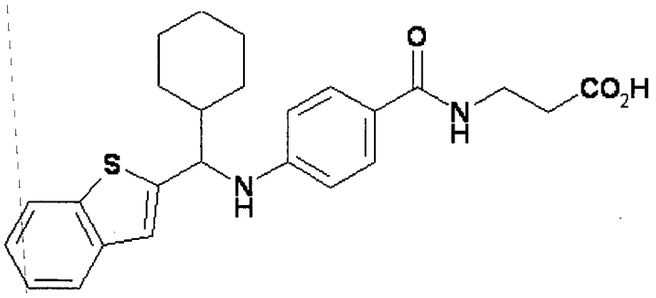
(4) ácido 3-{[(4-{[1-benzotiofen-2-il(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

Usando ácido 4-{[1-benzotiofen-2-il(ciclohexil)metil]amino}benzoico (250 mg) sintetizado con anterioridad y 3-(metilamino)propanoato de etilo (108 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (277 mg, 90%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 - 1,36 (m, 5 H), 1,62 - 1,87 (m, 5 H), 1,91 - 2,01 (m, 1 H), 2,65 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,49 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,18 - 7,35 (m, 4 H), 7,64 - 7,70 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H).

Ejemplo A6

Ácido 3-{[(4-{[1-benzotiofen-2-il(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



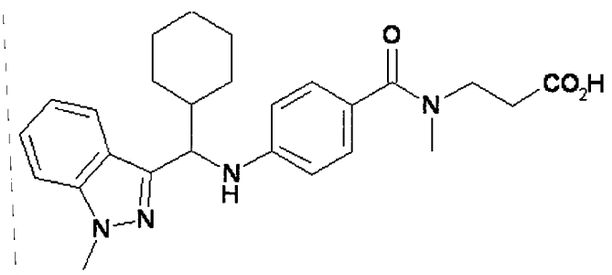
Usando ácido 4-{[1-benzotiofen-2-il(ciclohexil)metil]amino}benzoico (250 mg) sintetizado en el Ejemplo A5(3) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4),

se obtuvo el compuesto objeto del título (275 mg, 92%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,06 - 1,35 (m, 5 H), 1,61 - 1,87 (m, 5 H), 1,89 - 2,01 (m, 1 H), 2,60 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,55 - 3,67 (m, 2 H), 4,50 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 6,53 - 6,64 (m, 3 H), 7,14 (s, 1 H), 7,19 - 7,34 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1 H).

Ejemplo A7

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(1-metil-1H-indazol-3-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) ciclohexil(1-metil-1H-indazol-3-il)metanol

Usando 1-metil-1H-indazol-3-carbaldehído (1,00 g) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (799 mg, 52%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 - 1,37 (m, 5 H), 1,45 - 1,54 (m, 1 H), 1,60 - 1,82 (m, 3 H), 1,84 - 2,03 (m, 2 H), 2,37 - 2,43 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 4,83 - 4,89 (m, 1 H),

7,09 - 7,16 (m, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 2 H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).

(2) 3-[cloro(ciclohexil)metil]-1-metil-1H-indazol

Usando ciclohexil(1-metil-1H-indazol-3-il)metanol (799 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (818 mg, 95%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,38 (m, 5 H), 1,40 - 1,50 (m, 1 H), 1,59 - 1,70 (m, 2 H), 1,77 - 1,87 (m, 1 H), 2,18 - 2,40 (m, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 5,06 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,12 - 7,19 (m, 1 H), 7,32 - 7,42 (m, 2 H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).

(3) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(1-metil-1H-indazol-3-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

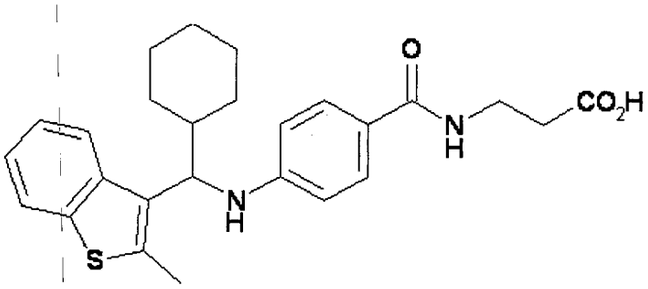
A una mezcla de 3-[cloro(ciclohexil)metil]-1-metil-1H-indazol (465 mg) sintetizado con anterioridad, 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (531 mg) sintetizado en el Ejemplo 2(2), yoduro de sodio (531 mg) y N,N-dimetilacetamida (10 mL) se añadió carbonato de sodio (375 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 100 °C durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:2, relación en volumen) para dar un sólido blanco. A una mezcla del sólido obtenido, tetrahidrofurano (5

mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (356 mg, 45%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 - 1,34 (m, 5 H), 1,47 - 1,82 (m, 4 H), 1,89 - 2,10 (m, 2 H), 2,66 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 4,70 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,06 - 7,14 (m, 1 H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,29 - 7,40 (m, 2 H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).

Ejemplo A8

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(2-metil-1-benzotiofen-3-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 3-bromo-2-metil-1-benzotiofeno

A una solución (50 mL) de 2-metil-1-benzotiofeno (5,00 g) en ácido acético se añadió gota a gota bromo (1,90 mL) a 0

°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (8,02 g, cuantitativo) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 7,28 - 7,36 (m, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,67 - 7,75 (m, 2 H).

(2) ciclohexil(2-metil-1-benzotiofen-3-il)metanol

El 3-bromo-2-metil-1-benzotiofeno (2,00 g) sintetizado con anterioridad se disolvió en tetrahidrofurano (40 mL), se añadió solución 1,6 M de n-butil-litio - hexano (6,63 mL) se añadió gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 10 min, se añadió ciclohexancarbaldehído (2,50 mL) y la mezcla se agitó -78 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:17, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,95 g, 85%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,42 (m, 5 H), 1,51 - 1,70 (m, 2 H), 1,71 - 1,92 (m, 3 H), 1,97 - 2,13 (m, 1 H), 2,24 - 2,35 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 4,74 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,21 - 7,35 (m, 2 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H), 7,97 - 8,05 (m, 1 H).

(3) 3-[cloro(ciclohexil)metil]-2-metil-1-benzotiofeno

Usando ciclohexil(2-metil-1-benzotiofen-3-il)metanol (1,95 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,98 g, 95%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,70 - 0,85 (m, 1 H), 0,96 - 1,40 (m, 4 H), 1,49 - 1,91 (m, 4 H), 2,24 - 2,32 (m, 1 H), 2,46 - 2,58 (m, 4 H), 4,94 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 7,23 - 7,36 (m, 2 H), 7,70 - 7,75 (m, 1 H), 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1 H).

(4) ácido 4-{[ciclohexil(2-metil-1-benzotiofen-3-il)metil]amino}benzoico

Usando 3-[cloro(ciclohexil)metil]-2-metil-1-benzotiofeno (1,98 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,69 g, 63%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,34 (m, 5 H), 1,39 - 1,51 (m, 1 H), 1,62 - 1,71 (m, 2 H), 1,78 - 1,89 (m, 1 H), 1,93 - 2,08 (m, 1 H), 2,09 - 2,20 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 4,56 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,21 - 7,36 (m, 2 H), 7,69 - 7,84 (m, 4 H).

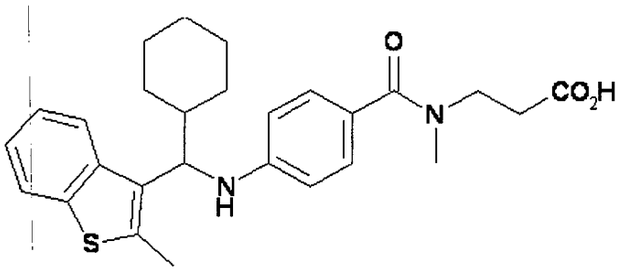
(5) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(2-metil-1-benzotiofen-3-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

Usando ácido 4-{[ciclohexil(2-metil-1-benzotiofen-3-il)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (323 mg, 91%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,34 (m, 5 H), 1,40 - 1,51 (m, 1 H), 1,61 - 1,72 (m, 2 H), 1,78 - 1,88 (m, 1 H), 1,92 - 2,07 (m, 1 H), 2,09 - 2,20 (m, 1 H), 2,53 - 2,65 (m, 5 H), 3,54 - 3,65 (m, 2 H), 4,52 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,39 - 6,55 (m, 3 H), 7,20 - 7,34 (m, 2 H), 7,39 - 7,48 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1 H).

Ejemplo A9

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(2-metil-1-benzotiofen-3-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



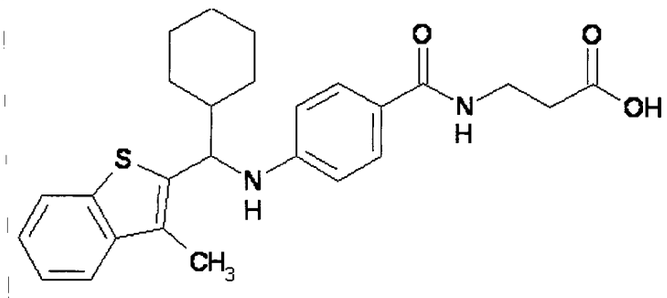
Usando ácido 4-{[ciclohexil(2-metil-1-benzotiofen-3-il)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado en el Ejemplo A8(4) y 3-(metilamino)propanoato de etilo (124 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (312 mg, 85%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,35 (m, 5 H),1,39 - 1,50 (m, 1 H), 1,61 - 1,73 (m, 2 H), 1,78 - 1,88 (m, 1 H), 1,91 - 2,06 (m, 1 H), 2,09 - 2,20 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,58 -

2,67 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,67 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,21 - 7,35 (m, 2 H), 7,73 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H).

Ejemplo A10

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metanol

Usando 3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehído (2,00 g) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,65 g, 56%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 - 1,36 (m, 5 H), 1,41 - 1,52 (m, 1 H), 1,60 - 1,86 (m, 4 H), 2,01 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 2,14 - 2,24 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 4,83 (dd, J = 8,1, 3,3 Hz, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 2 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,77 - 7,82 (m, 1 H).

(2) 2-[cloro(ciclohexil)metil]-3-metil-1-benzotiofeno

Usando ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metanol (1,65 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera

que en el Ejemplo A1(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,68 g, 95%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 0,99 (m, 1 H), 1,04 - 1,39 (m, 4 H), 1,56 - 1,71 (m, 3 H), 1,77 - 1,88 (m, 1 H), 1,88 - 2,03 (m, 1 H), 2,32 - 2,45 (m, 4 H), 5,09 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 - 7,80 (m, 1 H).

(3) ácido 4-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}benzoico

Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-3-metil-1-benzotiofeno (1,68 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,63 g, 71%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,34 (m, 5 H), 1,53 - 1,87 (m, 5 H), 2,03 - 2,16 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 4,54 - 4,63 (m, 1 H), 6,46 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 2 H).

(4) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

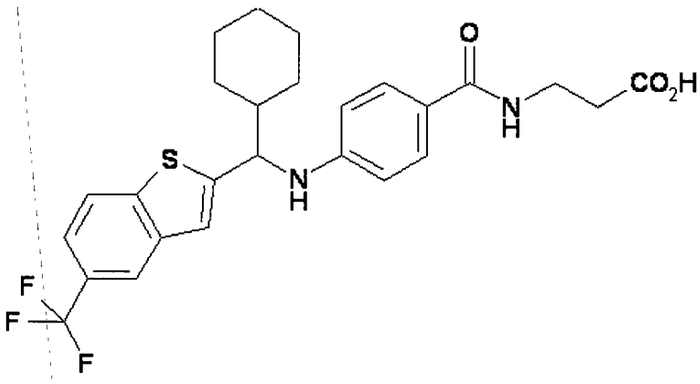
Usando ácido 4-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (275 mg, 77%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,01 - 1,34 (m, 5 H), 1,53 - 1,85 (m, 5 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,53 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,50 - 3,61 (m, 2 H), 4,54 (d, J = 7,7 Hz,

1 H), 6,48 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,58 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1 H).

Ejemplo A11

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído

A una solución (40 mL) de 5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (2,00 g) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de litio y aluminio (292 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió agua (300 µL) para neutralizar la reacción, una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (300 µL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El material insoluble resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. A una solución del sólido obtenido en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió

dióxido de manganeso activo (9,00 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El dióxido de manganeso se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (1,15 g, 65%) en forma de un sólido marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 8,00 - 8,06 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,21 - 8,25 (m, 1 H), 10,14 (s, 1 H).

(2) ciclohexil[5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metanol

Usando 5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído (1,15 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (860 mg, 55%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 - 1,35 (m, 5 H), 1,50 - 1,59 (m, 1 H), 1,62 - 1,85 (m, 4 H), 1,95 - 2,06 (m, 1 H), 2,12 - 2,18 (m, 1 H), 4,75 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,87 - 7,92 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H).

(3) 2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-(trifluorometil)-1-benzotiofeno

A una solución de ciclohexil[5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metanol (860 mg) sintetizado con anterioridad en tolueno (20 mL) se añadió cloruro de tionilo (239 µL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión

reducida para dar el compuesto objeto del título (806 mg, 89%) en forma de un aceite de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 1,37 (m, 5 H), 1,58 - 2,01 (m, 5 H), 2,13 - 2,23 (m, 1 H), 4,97 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,51 - 7,56 (m, 1 H), 7,86 - 7,91 (m, 1 H), 7,96 - 7,99 (m, 1 H).

(4) ácido 4-({ciclohexil[5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metil}amino)benzoico

Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (806 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (68,7 mg, 7%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,07 - 1,37 (m, 5 H), 1,62 - 1,89 (m, 5 H), 1,90 - 2,00 (m, 1 H), 4,58 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,45 - 7,50 (m, 1 H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,93 - 7,96 (m, 1 H).

(5) ácido 3-({[4-({ciclohexil[5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

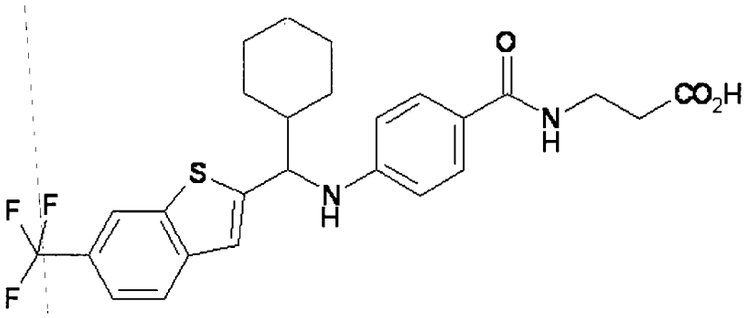
Usando ácido 4-({ciclohexil[5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metil}amino)benzoico (68,7 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (57,8 mg, 73%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,36 (m, 5 H), 1,59 - 1,87 (m, 5 H), 1,88 - 1,99 (m, 1 H), 2,58 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,54 - 3,66 (m, 2 H), 4,51 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,56 (d,

J = 8,3 Hz, 2 H), 6,63 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

Ejemplo A12

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído

Usando 6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (2,07 g) y de la misma manera que en el Ejemplo A11(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,38 g, 75%) en forma de un sólido marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,63 - 7,69 (m, 1 H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,18 - 8,22 (m, 1 H), 10,15 (s, 1 H).

(2) ciclohexil[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metanol

Usando 3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído (1,38 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(1), se obtuvo el compuesto

objeto del título (668 mg, 35%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 1,35 (m, 5 H), 1,50 - 1,60 (m, 1 H), 1,62 - 1,84 (m, 4 H), 1,94 - 2,04 (m, 1 H), 2,15 - 2,20 (m, 1 H), 4,76 (dd, J = 6,9, 3,6 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,06 - 8,10 (m, 1 H).

(3) 2-[cloro(ciclohexil)metil]-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno

Usando ciclohexil[6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metanol (668 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A11(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (659 mg, 93%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,37 (m, 5 H), 1,58 - 1,86 (m, 4 H), 1,88 - 2,01 (m, 1 H), 2,12 - 2,22 (m, 1 H), 4,97 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 1 H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,05 - 8,08 (m, 1 H).

(4) ácido 4-({ciclohexil[6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metil}amino)benzoico

Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno (659 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (82,5 mg, 10%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,37 (m, 5 H), 1,62 - 1,88 (m, 5 H), 1,90 - 1,99 (m, 1 H), 4,58 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,50 - 7,55 (m,

1 H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,99 - 8,02 (m, 1 H).

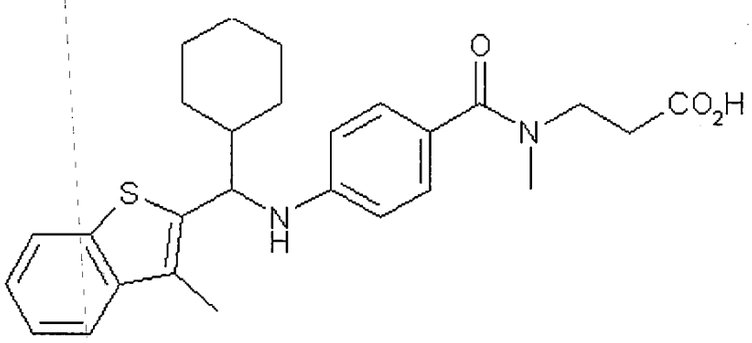
(5) ácido 3-({[4-({ciclohexil[6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

Usando ácido 4-({ciclohexil[6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-il]metil}amino)benzoico (82,5 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (54,0 mg, 56%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 - 1,35 (m, 5 H), 1,58 - 1,87 (m, 5 H), 1,88 - 1,99 (m, 1 H), 2,53 - 2,63 (m, 2 H), 3,54 - 3,66 (m, 2 H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,58 - 6,66 (m, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,46 - 7,55 (m, 3 H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H).

Ejemplo A13

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

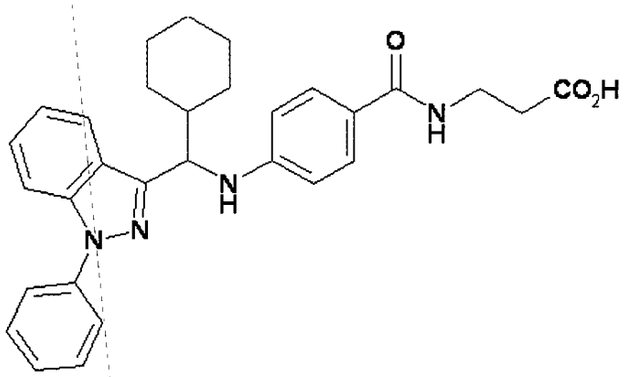


Usando ácido 4-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado en el Ejemplo

A10(3) y 3-(metilamino)propanoato de etilo (124 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (269 mg, 73%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,34 (m, 5 H), 1,53 - 1,87 (m, 5 H), 2,05 - 2,16 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,59 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,53 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1 H).

Ejemplo A14

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(1-fenil-1H-indazol-3-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 1-fenil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de 1H-indazol-3-carboxilato de metilo (3,44 g), ácido fenilborónico (4,76 g), piridina (2,84 mL) y N,N-dimetilformamida (70 mL) se añadió acetato de cobre (II) (5,32 g) y la mezcla se agitó a 30 °C durante la noche. El material insoluble se filtró, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. El extracto se lavó con carbonato de sodio saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,58 g, 32%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,07 (s, 3 H), 7,35 - 7,60 (m, 5 H), 7,70 - 7,77 (m, 3 H), 8,30 - 8,35 (m, 1 H).

(2) 1-fenil-1H-indazol-3-carbaldehído

A una solución (40 mL) de 1-fenil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (2,25 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió gota a gota solución toluénica 1,5 M de hidruro de diisobutilaluminio (26,7 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite incoloro. A una solución del aceite obtenido en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió dióxido de manganeso activo (8,00 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. Adicionalmente se añadió dióxido de manganeso activo (1,00 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. El dióxido de manganeso se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:17, relación en volumen) para dar el

compuesto objeto del título (926 mg, 47%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 - 7,47 (m, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,57 - 7,64 (m, 2 H), 7,72 - 7,80 (m, 3 H), 8,37 - 8,42 (m, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

(3) ciclohexil(1-fenil-1H-indazol-3-il)metanol

Usando 1-fenil-1H-indazol-3-carbaldehído (926 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (716 mg, 56%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,11 - 1,31 (m, 5 H), 1,51 - 1,84 (m, 4 H), 1,94 - 2,08 (m, 2 H), 2,52 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,93 - 5,00 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,68 - 7,74 (m, 3 H), 7,87 - 7,92 (m, 1 H).

(4) 3-[cloro(ciclohexil)metil]-1-fenil-1H-indazol

A una mezcla de ciclohexil(1-fenil-1H-indazol-3-il)metanol (716 mg) sintetizado con anterioridad, piridina (284 µL) y tolueno (20 mL) se añadió cloruro de tionilo (256 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (767 mg, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 1,38 (m, 5 H), 1,46 - 1,55 (m, 1 H), 1,60 - 1,72 (m, 2 H), 1,80 - 1,90 (m, 1 H),

2,24 - 2,44 (m, 2 H), 5,15 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 7,40 - 7,46 (m, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,67 - 7,74 (m, 3 H), 7,96 - 8,00 (m, 1 H).

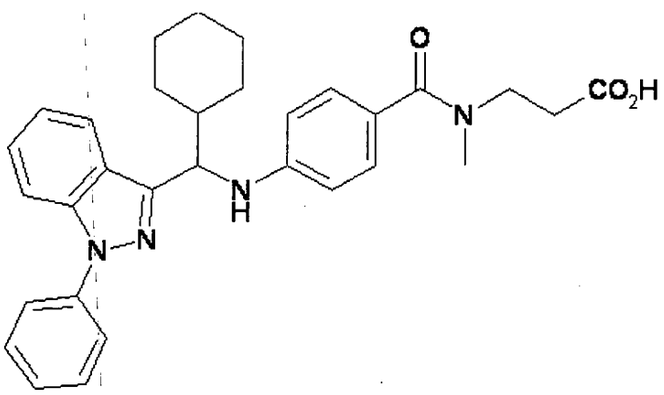
(5) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(1-fenil-1H-indazol-3-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

Usando 3-[cloro(ciclohexil)metil]-1-fenil-1H-indazol (370 mg) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (269 mg) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A7(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (79,1 mg, 14%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,01 - 1,36 (m, 5 H), 1,54 - 1,84 (m, 4 H), 1,98 - 2,13 (m, 2 H), 2,52 - 2,64 (m, 2 H), 3,53 - 3,66 (m, 2 H), 4,81 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,52 - 6,71 (m, 3 H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,29 - 7,42 (m, 2 H), 7,45 - 7,56 (m, 4 H), 7,62 - 7,71 (m, 3 H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

Ejemplo A15

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(1-fenil-1H-indazol-3-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

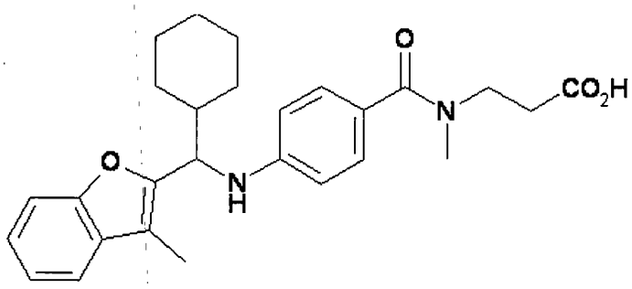


Usando 3-[cloro(ciclohexil)metil]-1-fenil-1H-indazol (397 mg) sintetizado en el Ejemplo A14(4) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (305 mg) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A7(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (76,9 mg, 12%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 - 1,35 (m, 5 H), 1,54 - 1,84 (m, 4 H), 1,98 - 2,13 (m, 2 H), 2,56 - 2,67 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,67 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 4,80 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,13 - 7,18 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,30 - 7,42 (m, 2 H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,64 - 7,72 (m, 2 H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

Ejemplo A16

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído

A una solución (40 mL) de 3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo (2,00 g) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota solución toluénica 1,5 M de hidruro de diisobutilaluminio (19,6 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. A una solución (40 mL) del sólido obtenido en diclorometano se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,96 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de sulfito de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (753 mg, 48%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,63 (s, 3 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,67 - 7,71 (m, 1 H), 10,03 (s, 1 H).

(2) ciclohexil(3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol

Usando 3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído (753 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (843 mg, 73%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 - 1,03 (m, 1 H), 1,03 - 1,34 (m, 4 H), 1,34 - 1,44 (m, 1 H), 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,75 - 1,99 (m, 3 H), 2,10 - 2,20 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 4,49 - 4,56 (m, 1 H), 7,18 - 7,29 (m, 2 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H).

(3) 2-[cloro(ciclohexil)metil]-3-metil-1-benzofurano

A una mezcla de ciclohexil(3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol (843 mg) sintetizado con anterioridad y tolueno (20 mL) se añadió cloruro de tionilo (256 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y a 50 °C durante 1,5 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (862 mg, 95%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 0,98 (m, 1 H), 1,00 - 1,37 (m, 4 H), 1,42 - 1,53 (m, 1 H), 1,57 - 1,77 (m, 2 H), 1,77 - 1,88 (m, 1 H), 2,12 - 2,28 (m, 4 H), 2,08 - 2,38 (m, 1 H), 4,82 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,14 - 7,33 (m, 2 H), 7,43 - 7,50 (m, 2 H).

(4) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

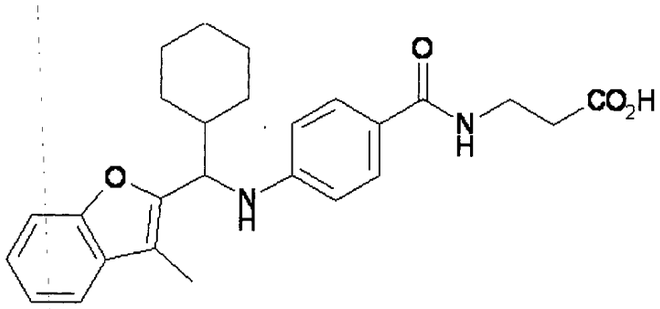
Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-3-metil-1-benzofurano (429 mg) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (408 mg) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el

Ejemplo A7(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (247 mg, 34%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,37 (m, 5 H), 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 1,60 - 1,73 (m, 2 H), 1,73 - 1,83 (m, 1 H), 1,84 - 1,98 (m, 1 H), 2,03 - 2,15 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,59 - 2,69 (m, 2 H), 3,01 (s, 2 H), 3,68 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,38 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,16 - 7,27 (m, 4 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 7,41 - 7,45 (m, 1 H).

Ejemplo A17

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



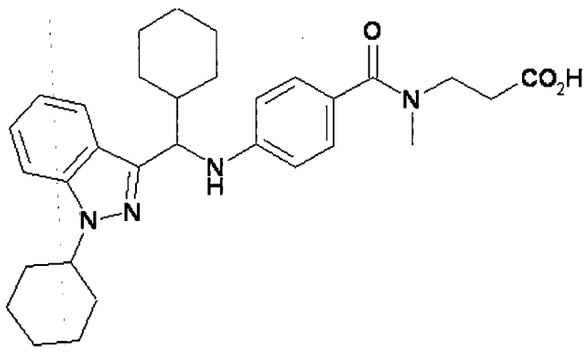
Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-3-metil-1-benzofurano (433 mg) sintetizado en el Ejemplo A16(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (390 mg) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A7(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (268 mg, 37%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,37 (m, 5 H), 1,46 - 1,59 (m, 1 H), 1,59 - 1,74 (m, 2 H), 1,74 - 1,84 (m, 1 H),

1,84 - 1,99 (m, 1 H), 2,02 - 2,13 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 3,57 - 3,68 (m, 2 H), 4,40 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,51 - 6,65 (m, 3 H), 7,14 - 7,25 (m, 2 H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

Ejemplo A18

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 1-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de 1H-indazol-3-carboxilato de metilo (5,00 g), ciclohexanol (9,00 mL), trifenilfosfina (14,9 g) y tetrahidrofurano (100 mL) se añadió solución toluénica al 40% de azodicarboxilato de etilo (25,6 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió éter dietílico al residuo y la mezcla se agitó a 0 °C. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9, relación en

volumen) para dar el compuesto objeto del título (6,84 g, 93%) en forma de un aceite de color rojo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 - 1,43 (m, 1 H), 1,45 - 1,62 (m, 2 H), 1,72 - 1,82 (m, 1 H), 1,90 - 2,00 (m, 2 H), 2,01 - 2,16 (m, 4 H), 4,03 (s, 3 H), 5,50 - 5,62 (m, 1 H), 7,24 - 7,37 (m, 2 H), 7,78 - 7,83 (m, 1 H), 7,99 - 8,04 (m, 1 H).

(2) 1-ciclohexil-1H-indazol-3-carbaldehído

Usando 1-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (3,08 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A14(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,98 g, 73%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,31 - 1,43 (m, 1 H), 1,45 - 1,63 (m, 2 H), 1,74 - 1,84 (m, 1 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 2,06 - 2,18 (m, 4 H), 5,24 - 5,36 (m, 1 H), 7,33 - 7,43 (m, 2 H), 7,83 - 7,90 (m, 1 H), 7,98 - 8,05 (m, 1 H), 10,32 (s, 1 H).

(3) ciclohexil(1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metanol

Usando 1-ciclohexil-1H-indazol-3-carbaldehído (980 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (984 mg, 73%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 - 1,00 (m, 1 H), 1,05 - 2,07 (m, 17 H), 2,07 - 2,33 (m, 4 H), 4,48 - 4,62 (m, 1 H), 4,93 (dd, J = 8,9, 3,6 Hz, 1 H), 6,99 - 7,07 (m, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,65 - 7,73 (m, 2 H).

(4) 3-[cloro(ciclohexil)metil]-1-ciclohexil-1H-indazol

Usando ciclohexil(1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metanol (934 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A14(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,05 g, cuantitativo) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,75 - 0,89 (m, 1 H), 1,06 - 2,08 (m, 16 H), 2,09 - 2,38 (m, 3 H), 2,45 - 2,56 (m, 1 H), 4,41 - 4,54 (m, 1 H), 5,09 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 2 H).

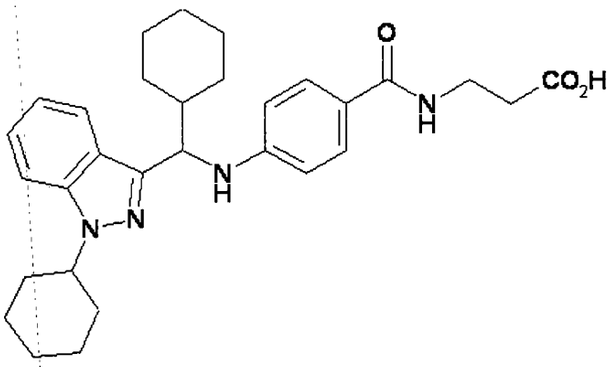
(5) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

Usando 3-[cloro(ciclohexil)metil]-1-ciclohexil-1H-indazol (400 mg) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (303 mg) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A7(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (451 mg, 72%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,50 (m, 9 H), 1,61 - 2,04 (m, 9 H), 2,06 - 2,29 (m, 3 H), 2,57 - 2,69 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,67 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,43 - 4,57 (m, 1 H), 4,72 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,20 - 7,29 (m, 1 H), 7,65 - 7,73 (m, 4 H).

Ejemplo A19

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(1-ciclohexil-1H-indazol-3-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

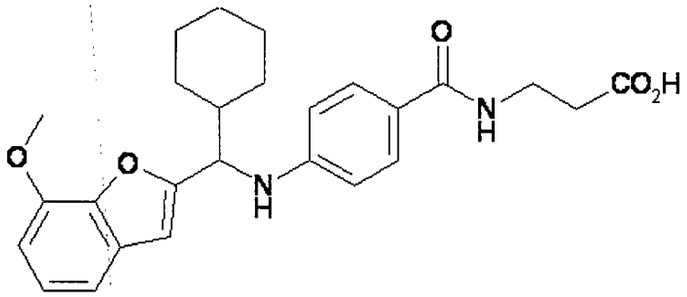


Usando 3-[cloro(ciclohexil)metil]-1-ciclohexil-1H-indazol (400 mg) sintetizado en el Ejemplo A18(4) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (286 mg) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A7(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (441 mg, 72%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,48 (m, 9 H), 1,61 - 2,04 (m, 9 H), 2,03 - 2,29 (m, 3 H), 2,61 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,54 - 3,69 (m, 2 H), 4,43 - 4,55 (m, 1 H), 4,74 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,67 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,97 - 7,06 (m, 1 H), 7,18 - 7,29 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 9,4 Hz, 2 H).

Ejemplo A20

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 7-metoxi-1-benzofuran-2-carbaldehído

Usando 7-metoxi-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo (2,00 g) y de la misma manera que en el Ejemplo A14(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (950 mg, 59%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,04 (s, 3 H), 6,96 - 7,00 (m, 1 H), 7,22 - 7,34 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H).

(2) ciclohexil(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)metanol

Usando 7-metoxi-1-benzofuran-2-carbaldehído (950 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (790 mg, 56%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,34 (m, 5 H), 1,49 - 1,60 (m, 1 H), 1,60 - 1,83 (m, 3 H), 1,84 - 2,02 (m, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 4,53 - 4,59 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,74 - 6,81 (m, 1 H), 7,09 - 7,17 (m, 2 H).

(3) 2-[cloro(ciclohexil)metil]-7-metoxi-1-benzofurano

Usando ciclohexil(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)metanol (790 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (823 mg, 97%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,37 (m, 5 H), 1,55 - 1,84 (m, 4 H), 2,06 - 2,25 (m, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 4,81 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,75 - 6,83 (m, 1 H), 7,10 - 7,18 (m, 2 H).

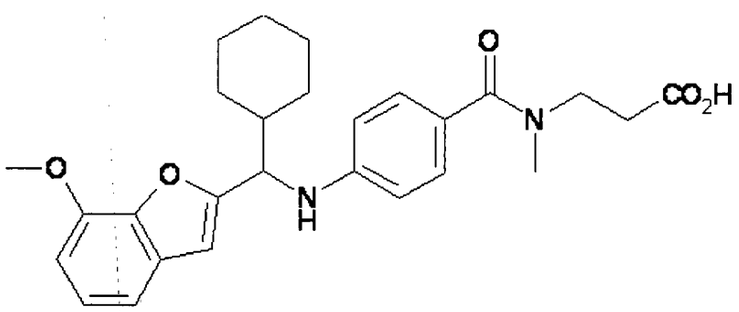
(4) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-7-metoxi-1-benzofurano (422 mg) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (357 mg) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A7(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (64,3 mg, 9%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,34 (m, 5 H), 1,54 - 1,82 (m, 4 H), 1,87 - 2,07 (m, 2 H), 2,64 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,59 - 3,69 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 4,43 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,53 - 6,61 (m, 3 H), 6,75 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,02 - 7,13 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A21

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

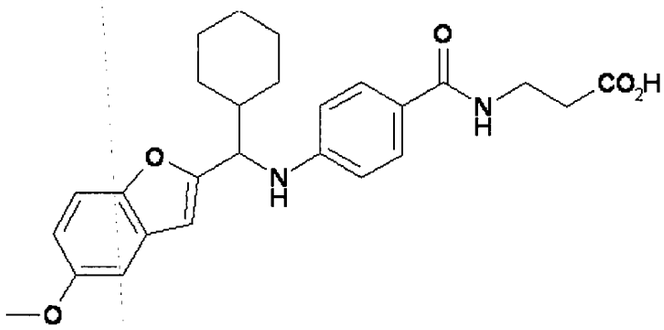


Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-7-metoxi-1-benzofurano (401 mg) sintetizado en el Ejemplo A20(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (360 mg) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A7(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (48,7 mg, 7%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 - 1,34 (m, 5 H), 1,54 - 1,82 (m, 4 H), 1,88 - 2,08 (m, 2 H), 2,68 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 4,42 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,76 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,04 - 7,15 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A22

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 5-metoxi-1-benzofuran-2-carbaldehído

Usando 5-metoxi-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo (2,00 g) y de la misma manera que en el Ejemplo A14(2), se

obtuvo el compuesto objeto del título (914 mg, 57%) en forma de un sólido marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,86 (s, 3 H), 7,10 - 7,16 (m, 2 H), 7,46 - 7,52 (m, 2 H), 9,82 (s, 1 H).

(2) ciclohexil(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)metanol

Usando 5-metoxi-1-benzofuran-2-carbaldehído (914 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (702 mg, 52%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 - 1,35 (m, 5 H), 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 1,60 - 2,02 (m, 6 H), 3,83 (s, 3 H), 4,47 - 4,53 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,85 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

(3) 2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-metoxi-1-benzofurano

Usando ciclohexil(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)metanol (702 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (722 mg, 96%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 - 1,38 (m, 5 H), 1,51 - 1,86 (m, 4 H), 2,06 - 2,21 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,75 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,59 - 6,61 (m, 1 H), 6,88 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,33 - 7,38 (m, 1 H).

(4) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

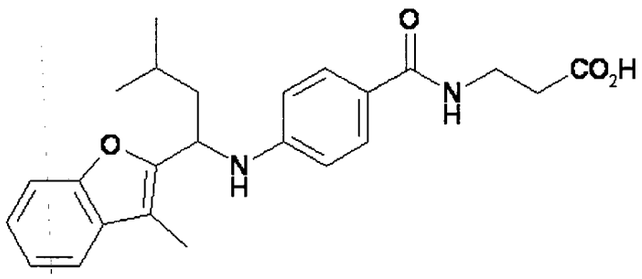
A una mezcla de 2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-metoxi-1-benzofurano (360 mg) sintetizado con anterioridad, 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (305 mg)

sintetizado en el Ejemplo 1(2), yoduro de sodio (291 mg) y N,N-dimetilacetamida (10 mL) se añadió carbonato de sodio (206 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 11:9, relación en volumen) para dar un aceite amarillo. A una mezcla del aceite obtenido, tetrahidrofurano (2,5 mL) y etanol (2,5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en agua (5 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (96,0 mg, 17%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,35 (m, 5 H), 1,54 - 1,84 (m, 4 H), 1,85 - 2,01 (m, 2 H), 2,60 - 2,69 (m, 2 H), 3,59 - 3,70 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,38 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,53 - 6,62 (m, 3 H), 6,82 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A23

Ácido 3-{[(4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) N-metoxi-N,3-dimetil-1-benzofuran-2-carboxamida

A una mezcla de ácido 3-metil-1-benzofuran-2-carboxílico (15,0 g), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (9,95 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (15,6 g), trietilamina (14,2 mL) y N,N-dimetilformamida (150 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (19,6 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Además, se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (4,16 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (6,52 g), trietilamina (5,94 mL) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (8,17 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:7, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (16,2 g, 87%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,51 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,37 - 7,50 (m, 2 H), 7,58 - 7,63 (m, 1 H).

(2) 3-metil-1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)butan-1-ona

A una solución (20 mL) de N-metoxi-N,3-dimetil-1-benzofuran-2-carboxamida (1,00 g) sintetizada con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió gota a gota una solución 1,0 M (6,84 mL) de bromuro de isobutilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Además, se añadió solución 1,0 M de bromuro de isobutilmagnesio en tetrahidrofurano (6,84 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h ten a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (873 mg, 89%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 6 H), 2,26 - 2,41 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,87 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 7,26 - 7,33 (m, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 2 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H).

(3) 4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de 3-metil-1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)butan-1-ona (200 mg) sintetizado con anterioridad, 4-

aminobenzoato de metilo (140 mg), trietilamina (1,03 mL) y diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (122 µL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón oscuro. A una mezcla del sólido obtenido, se ácido acético (1 mL), metanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio (175 mg) en pequeñas porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (254 mg, 78%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,49 - 1,64 (m, 1 H), 1,79 - 1,96 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,70 - 4,80 (m, 1 H), 6,58 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,16 - 7,26 (m, 2 H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H), 7,41 - 7,45 (m, 1 H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

(4) ácido 4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}benzoato de metilo (1,38 g) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (20 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante la noche. Además, se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (20 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el ácido clorhídrico 1 N (40 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (1,06 g, 80%) en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,49 - 1,64 (m, 1 H), 1,79 - 1,97 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 4,77 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,16 - 7,28 (m, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 7,42 - 7,47 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 2 H).

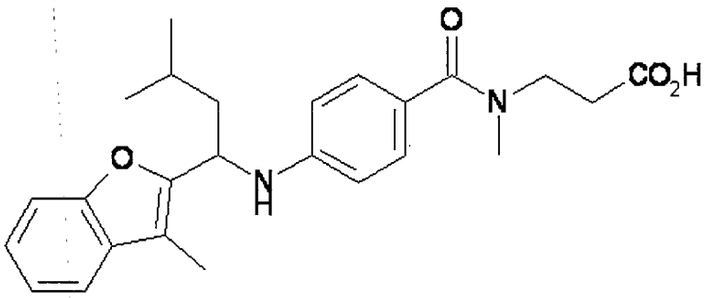
(5) ácido 3-{[(4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

Usando ácido 4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (289 mg, 80%) en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,48 - 1,64 (m, 1 H), 1,78 - 1,94 (m, 2

H), 2,28 (s, 3 H), 2,64 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,60 - 3,69 (m, 2 H), 4,73 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,54 - 6,65 (m, 3 H), 7,15 - 7,26 (m, 2 H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A24

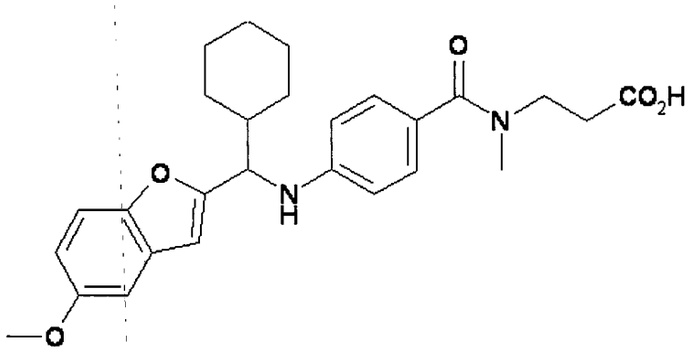
Ácido 3-{metil[(4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



Usando ácido 4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado en el Ejemplo A23(4) y 3-(metilamino)propanoato de etilo (140 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (221 mg, 59%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,48 - 1,64 (m, 1 H), 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,61 - 2,71 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,71 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,16 - 7,29 (m, 6 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H).

Ejemplo A25

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

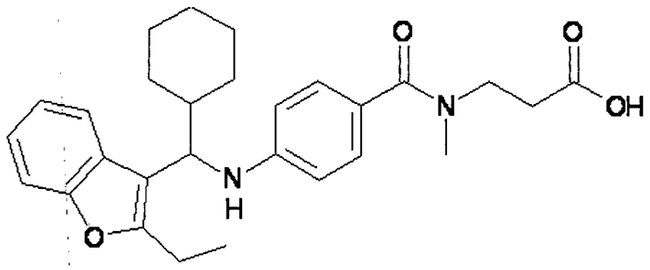


Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-metoxi-1-benzofurano (361 mg) sintetizado en el Ejemplo A22(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (325 mg) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A22(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (87,0 mg, 14%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,36 (m, 5 H), 1,55 - 1,84 (m, 4 H), 1,86 - 2,01 (m, 2 H), 2,61 - 2,74 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 7,31 (d, J = 8,9 Hz, 1 H).

Ejemplo A26

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(2-etil-1-benzofuran-3-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) ciclohexil(2-etil-1-benzofuran-3-il)metanol

Usando 2-etil-1-benzofuran-3-carbaldehído (1,20 g) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,76 g, 99%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,79 - 0,94 (m, 1 H), 1,01 - 1,19 (m, 3 H), 1,20 - 1,34 (m, 4 H), 1,37 - 1,46 (m, 1 H), 1,57 - 1,70 (m, 2 H), 1,77 - 2,02 (m, 3 H), 2,17 - 2,27 (m, 1 H), 2,70 - 2,85 (m, 2 H), 4,54 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 2 H), 7,37 - 7,41 (m, 1 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H).

(2) 3-[cloro(ciclohexil)metil]-2-etil-1-benzofurano

Usando ciclohexil(2-etil-1-benzofuran-3-il)metanol (763 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (765 mg, 94%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,75 - 0,89 (m, 1 H), 1,00 - 1,39 (m, 7 H), 1,43 - 1,53 (m, 1 H), 1,58 - 1,69 (m, 2 H), 1,78 - 1,89 (m, 1 H), 2,12 - 2,26 (m, 1 H), 2,35 - 2,46 (m, 1 H), 2,70 - 2,85 (m, 2 H), 4,78 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,14 - 7,28 (m, 2 H), 7,37 - 7,42 (m, 1 H), 7,67 - 7,72 (m, 1 H).

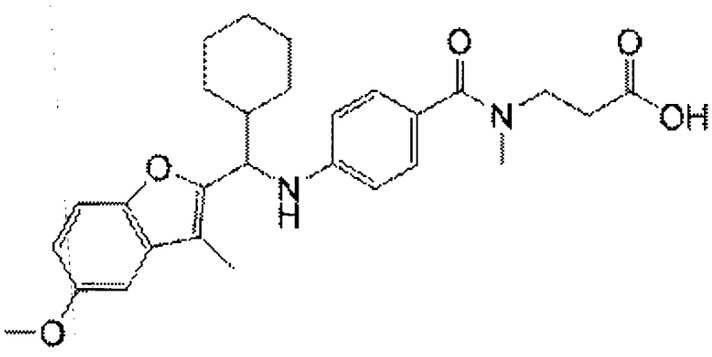
(3) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(2-etil-1-benzofuran-3-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

Usando 3-[cloro(ciclohexil)metil]-2-etil-1-benzofurano (300 mg) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (270 mg) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A22(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (287 mg, 57%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,87 - 1,23 (m, 5 H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,55 - 1,75 (m, 3 H), 1,75 - 1,98 (m, 2 H), 2,04 - 2,15 (m, 1 H), 2,61 - 2,71 (m, 2 H), 2,75 - 2,90 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,30 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,12 - 7,24 (m, 4 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 1 H).

Ejemplo A27

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo

A una mezcla de 1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)etanona (5,00 g), bromoacetato de metilo (3,13 mL) y N,N-dimetilformamida (50 mL) se añadió carbonato de potasio (12,5 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón. A una solución (50 mL) del aceite obtenido en metanol se añadió metóxido de sodio (1,63 g) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 3 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,25 g, 19%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 6,99 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1 H).

(2) 5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído

A una solución (100 mL) de 5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo (5,00 g) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de litio y aluminio (862 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió agua (860 µL) para neutralizar la reacción, una solución acuosa 1

N de hidróxido de sodio (860 µL) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo pálido. A una solución del sólido obtenido en tetrahidrofurano (80 mL) se añadió dióxido de manganeso activo (21,2 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. El dióxido de manganeso se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (3,41 g, 79%) en forma de un sólido marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,60 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 7,03 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

(3) ciclohexil(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol

Usando 5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído (1,50 g) sintetizado con anterioridad as en el Ejemplo A1(1), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,54 g, 71%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 0,99 (m, 1 H), 1,00 - 1,33 (m, 4 H), 1,33 - 1,44 (m, 1 H), 1,60 - 1,70 (m, 2 H), 1,74 - 1,99 (m, 3 H), 2,09 - 2,22 (m, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 4,50 (dd, J = 8,6, 6,5 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

(4) 2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-metoxi-3-metil-1-benzofurano

Usando ciclohexil(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol (754 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (795 mg, 99%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 0,97 (m, 1 H), 1,00 - 1,40 (m, 4 H), 1,42 - 1,52 (m, 1 H), 1,60 - 1,70 (m, 2 H), 1,77 - 1,87 (m, 1 H), 2,10 - 2,38 (m, 5 H), 3,85 (s, 3 H), 4,80 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,86 - 6,91 (m, 2 H), 7,31 - 7,36 (m, 1 H).

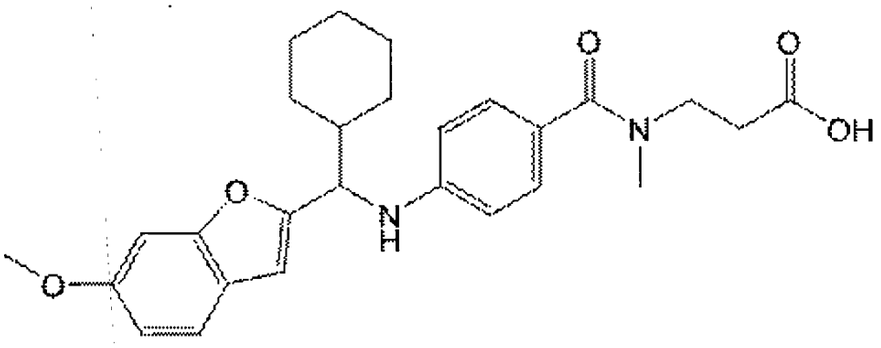
(5) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-metoxi-3-metil-1-benzofurano (395 mg) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (338 mg) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A22(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (305 mg, 47%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,37 (m, 5 H), 1,47 - 1,57 (m, 1 H), 1,60 - 1,96 (m, 4 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,65 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,82 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,19 - 7,29 (m, 3 H).

Ejemplo A28

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 6-metoxi-1-benzofuran-2-carbonitrilo

A una mezcla de 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (10,0 g), bromoacetonitrilo (5,04 mL) y acetona (100 mL) se añadió carbonato de potasio (18,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El material insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido de color marrón pálido. A una solución (100 mL) del sólido obtenido en N,N-dimetilformamida se añadió 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (9,83 mL) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, el material insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:17, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (5,32 g, 47%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,88 (s, 3 H), 6,96 - 7,04 (m, 2 H), 7,39 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

(2)ciclohexil(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)metanona

A una solución (20 mL) de 6-metoxi-1-benzofuran-2-carbonitrilo (1,00 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió solución 1,0 M de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano (11,5 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche y se agitó con calentamiento a reflujo durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (584 mg, 39%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,20 - 1,64 (m, 5 H), 1,69 - 1,79 (m, 1 H), 1,81 - 1,98 (m, 4 H), 3,09 - 3,21 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 6,93 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,03 - 7,06 (m, 1 H), 7,44 - 7,46 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

(3) 4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoato de metilo

Usando ciclohexil(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)metanona (584 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A23(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (682 mg, 77%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 - 1,36 (m, 5 H), 1,56 - 1,84 (m, 4 H), 1,86 - 2,00 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,35 - 4,57 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,58 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

(4) ácido 4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoico

Usando 4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoato de metilo (682 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A23(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (633 mg, 96%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,37 (m, 5 H), 1,56 - 1,86 (m, 4 H), 1,86 - 2,01 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,36 - 4,46 (m, 1 H), 4,48 - 4,65 (m, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,60 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,82 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

(5) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

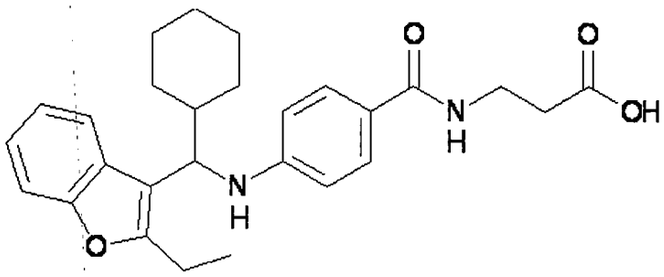
Usando ácido 4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado con anterioridad y 3-(metilamino)propanoato de etilo (125 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (201 mg, 55%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 - 1,36 (m, 5 H), 1,55 - 1,84 (m, 4 H), 1,85 - 2,00 (m, 2 H), 2,67 (t, J = 6,5 Hz, 2

H), 3,03 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,35 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,82 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 2 H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

Ejemplo A29

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(2-etil-1-benzofuran-3-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

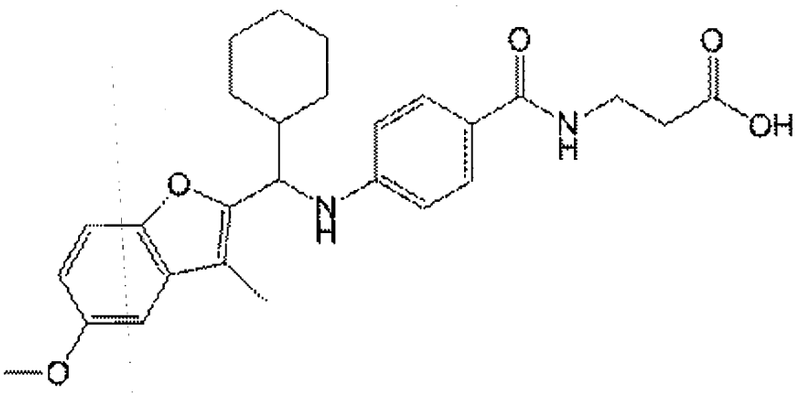


Usando 3-[cloro(ciclohexil)metil]-2-etil-1-benzofurano (300 mg) sintetizado en el Ejemplo A26(2) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (255 mg) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A22(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (374 mg, 77%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,23 (m, 5 H), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,55 - 1,74 (m, 3 H), 1,76 - 1,97 (m, 2 H), 2,04 - 2,15 (m, 1 H), 2,56 - 2,66 (m, 2 H), 2,71 - 2,92 (m, 2 H), 3,56 - 3,66 (m, 2 H), 4,31 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,52 - 6,62 (m, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 2 H), 7,34 - 7,40 (m, 1 H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H).

Ejemplo A30

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

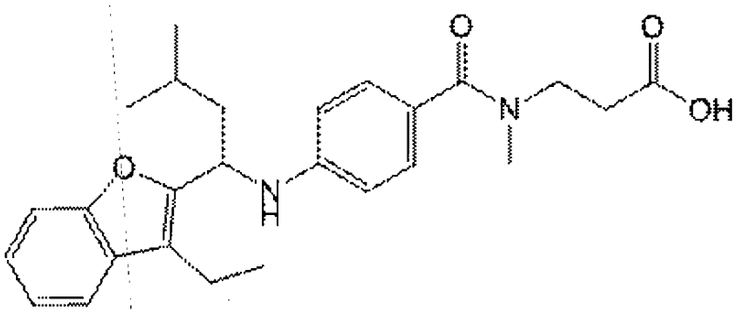


Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-metoxi-3-metil-1-benzofurano (395 mg) sintetizado en el Ejemplo A27(4) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (319 mg) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A22(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (413 mg, 66%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,36 (m, 5 H), 1,46 - 1,58 (m, 1 H), 1,60 - 1,97 (m, 4 H), 2,01 - 2,13 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,57 - 3,67 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,61 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A31

Ácido 3-{[(4-{[1-(3-etil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-etil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo

A una mezcla de 1-(2-hidroxifenil)propan-1-ona (10,0 g), bromoacetato de metilo (5,11 mL) y acetona (100 mL) se añadió carbonato de potasio (18,4 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar un aceite incoloro. A una solución (150 mL) del aceite obtenido en N,N-dimetilformamida se añadió 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (8,12 mL) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, el material insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (7,14 g, 52%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 4 H), 3,12 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,41 - 7,49 (m, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 1 H).

(2) 3-etil-1-benzofuran-2-carbaldehído

Usando 3-etil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo (3,00 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A27(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (2,27 g, 90%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,40 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 3,12 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 7,48 - 7,60 (m, 2 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 10,04 (s, 1 H).

(3) 1-(3-etil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ol

A una solución (50 mL) de 3-etil-1-benzofuran-2-carbaldehído (2,27 g) sintetizada con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió gota a gota solución 1,0 M de bromuro de isobutilmagnesio en tetrahidrofurano (19,5 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:17, relación en volumen) para

dar el compuesto objeto del título (1,55 g, 51%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,56 - 1,73 (m, 1 H), 1,74 - 1,86 (m, 2 H), 1,88 - 1,99 (m, 1 H), 2,74 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,91 - 4,99 (m, 1 H), 7,18 - 7,31 (m, 2 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H).

(4) 2-(1-cloro-3-metilbutil)-3-etil-1-benzofurano

Usando 1-(3-etil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ol (1,00 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(2), se obtuvo el compuesto objeto del título (1,03 g, 96%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 0,97 (m, 6 H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,60 - 1,75 (m, 1 H), 2,14 - 2,21 (m, 2 H), 2,73 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,22 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,19 - 7,33 (m, 2 H), 7,41 - 7,48 (m, 1 H), 7,51 - 7,55 (m, 1 H).

(5) ácido 3-{[(4-{[1-(3-etil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

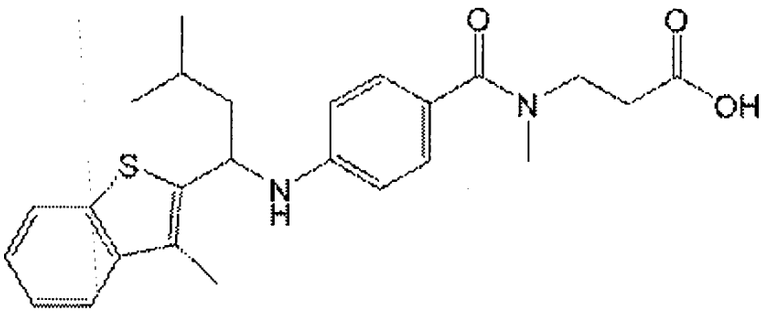
Usando 2-(1-cloro-3-metilbutil)-3-etil-1-benzofurano (300 mg) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (300 mg) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A22(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (97,4 mg, 19%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,51 - 1,69 (m, 1 H), 1,82 - 1,89 (m, 2 H), 2,60 - 2,70 (m, 2 H), 2,77 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2

H), 4,72 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,15 - 7,28 (m, 4 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,47 - 7,52 (m, 1 H).

Ejemplo A32

Ácido 3-{metil[(4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butan-1-ona

A una mezcla de 3-metil-1-benzotiofeno (5,00 g), cloruro de isovalerilo (4,52 mL) y nitrometano (50 mL) se añadió cloruro de aluminio (III) (8,98 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:19, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (7,72 g, 99%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,28 - 2,43 (m, 1 H), 2,77 (s, 3 H), 2,80 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,39 - 7,53 (m, 2 H), 7,81 - 7,90 (m, 2 H).

(2) 4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}benzoato de metilo

Usando 3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butan-1-ona (1,00 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A23(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (923 mg, 58%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,68 - 1,81 (m, 2 H), 1,81 - 1,95 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,40 - 4,47 (m, 1 H), 4,86 - 4,95 (m, 1 H), 6,54 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 7,62 - 7,67 (m, 2 H), 7,69 - 7,74 (m, 1 H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 2 H).

(3) ácido 4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}benzoico

Usando 4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}benzoato de metilo (923 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A23(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (817 mg, 92%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,02 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,67 - 1,96 (m, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 4,88 - 4,96 (m, 1 H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,69 - 7,74 (m, 1 H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

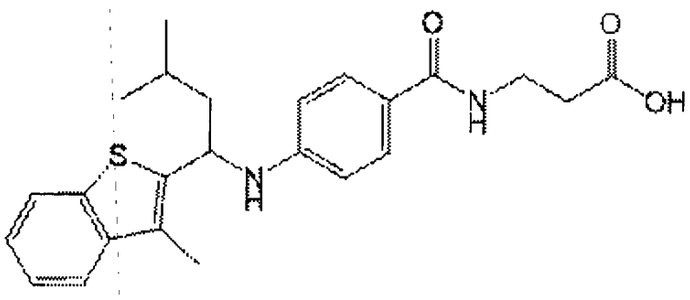
(4) ácido 3-{metil[(4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

Usando ácido 4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado con anterioridad y 3-(metilamino)propanoato de etilo (134 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (218 mg, 59%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,02 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,66 - 1,94 (m, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,62 - 2,72 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,82 - 4,89 (m, 1 H), 6,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,20 - 7,31 (m, 3 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 1 H).

Ejemplo A33

Ácido 3-{[(4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



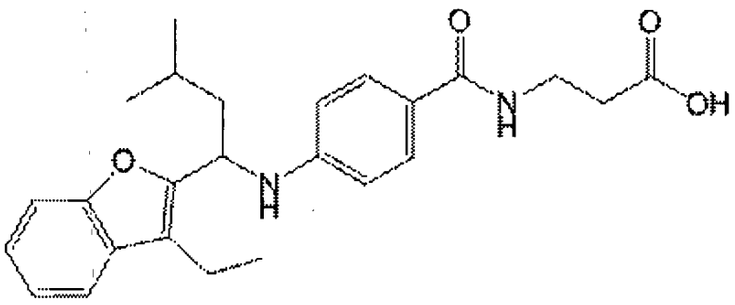
Usando ácido 4-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado en el Ejemplo A32(3) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se

obtuvo el compuesto objeto del título (316 mg, 88%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,01 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,66 - 1,94 (m, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,57 - 3,67 (m, 2 H), 4,83 - 4,91 (m, 1 H), 6,50 - 6,62 (m, 3 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1 H).

Ejemplo A34

Ácido 3-{[(4-{[1-(3-etil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



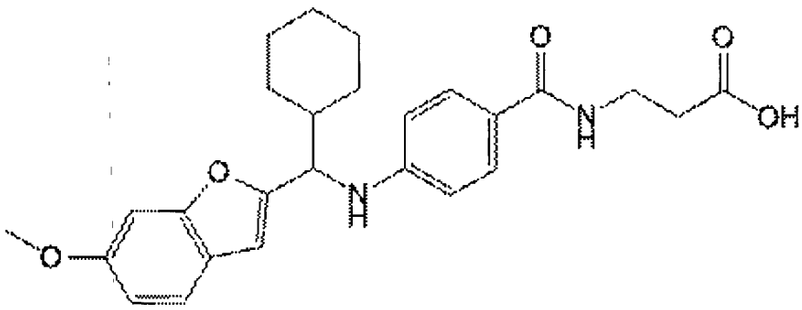
Usando 2-(1-cloro-3-metilbutil)-3-etil-1-benzofurano (300 mg) sintetizado en el Ejemplo A31(4) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (283 mg) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A22(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (162 mg, 32%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,51 - 1,68 (m, 1 H), 1,81 - 1,90 (m, 2 H), 2,58 - 2,68 (m, 2 H), 2,76

(q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,58 - 3,68 (m, 2 H), 4,73 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,54 - 6,63 (m, 3 H), 7,14 - 7,26 (m, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A35

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

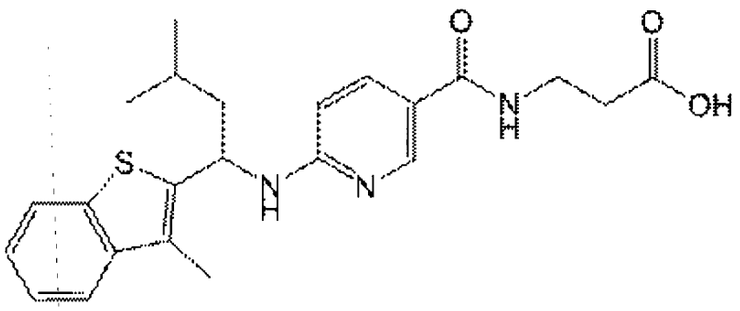


Usando ácido 4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoico (102 mg) sintetizado en el Ejemplo A28(4) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (40,0 mg, 33%) en forma de un sólido de color rojo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,35 (m, 5 H), 1,54 - 1,84 (m, 4 H), 1,84 - 1,99 (m, 2 H), 2,55 - 2,68 (m, 2 H), 3,56 - 3,69 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,51 - 6,66 (m, 3 H), 6,81 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2 H).

Ejemplo A36

Ácido 3-{[(6-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}piridin-3-il)carbonil]amino}propanoico



(1) 6-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}piridin-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de 3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butan-1-ona (1,00 g) sintetizada en el Ejemplo A32(1), 6-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (654 mg), trietilamina (4,79 mL) y diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (566 µL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón oscuro. A una mezcla del sólido obtenido, ácido acético (2 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio (540 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El

extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar un sólido de color marrón pálido. A una mezcla del sólido obtenido, ácido trifluoroacético (1,00 mL) y etanol (10 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio (251 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Además, se añadió cianoborohidruro de sodio (251 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego a 50 °C durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (743 mg, 47%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,01 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,64 - 1,96 (m, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 5,25 - 5,40 (m, 2 H), 6,28 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,24 - 7,39 (m, 2 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,91 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

(2) ácido 6-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}piridin-3-carboxílico

Usando 6-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}piridin-3-carboxilato de metilo (743 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el

Ejemplo A23(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (236 mg, 33%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 0,99 (m, 6 H), 1,58 - 1,78 (m, 2 H), 1,81 - 1,95 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 5,51 - 5,64 (m, 1 H), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,73 - 7,92 (m, 3 H), 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 12,29 (br s, 1 H).

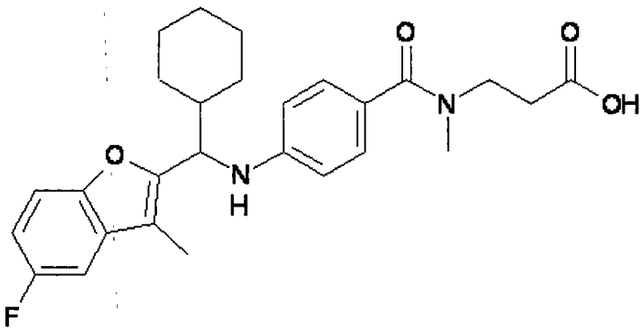
(3) ácido 3-{[(6-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}piridin-3-il)carbonil]amino}propanoico

Usando ácido 6-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}piridin-3-carboxílico (115 mg) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (112 mg, 81%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,03 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,71 - 1,85 (m, 2 H), 1,95 - 2,11 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,57 - 2,67 (m, 2 H), 3,67 - 3,79 (m, 2 H), 4,86 - 4,98 (m, 1 H), 6,48 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,24 - 7,33 (m, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,61 - 7,75 (m, 3 H), 8,10 - 8,20 (m, 2 H), 8,87 - 8,97 (m, 1 H).

Ejemplo A37

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 5-fluoro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-benzofuran-2-carboxamida

A una mezcla de 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (10,0 g), 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (9,82 g), yoduro de sodio (19,5 g) y N,N-dimetilformamida (200 mL) se añadió carbonato de potasio (18,0 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón. A una solución (200 mL) del sólido obtenido en N,N-dimetilformamida se añadió 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (9,71 mL) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:3, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (4,37 g, 28%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,47 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 6,98 - 7,16 (m, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 1 H).

(2) ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol

A una solución (80 mL) de 5-fluoro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-benzofuran-2-carboxamida (4,37 g) sintetizada con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió gota a gota solución toluénica 1,5 M de hidruro de diisobutilaluminio (24,5 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9, relación en volumen) para dar un sólido de color marrón pálido. A una solución (50 mL) del sólido obtenido en tetrahidrofurano se añadió gota a gota solución 1,0 M de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano (21,8 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:17, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,32 g, 27%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 - 1,43 (m, 6 H), 1,61 - 1,71 (m, 2 H), 1,75 - 1,98 (m, 3 H), 2,09 - 2,21 (m, 4 H), 4,51 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1 H), 6,92 - 7,00 (m, 1 H), 7,08 - 7,13 (m, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H).

(3) 2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-fluoro-3-metil-1-benzofurano

Usando ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol (1,01 g) sintetizado con anterioridad y de la misma manera que en el Ejemplo A11(3), se obtuvo el compuesto objeto del título (900 mg, 83%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 1,40 (m, 5 H), 1,40 - 1,50 (m, 1 H), 1,60 - 1,72 (m, 2 H), 1,77 - 1,88 (m, 1 H), 2,10 - 2,25 (m, 4 H), 2,28 - 2,38 (m, 1 H), 4,79 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,96 - 7,04 (m, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H).

(4) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

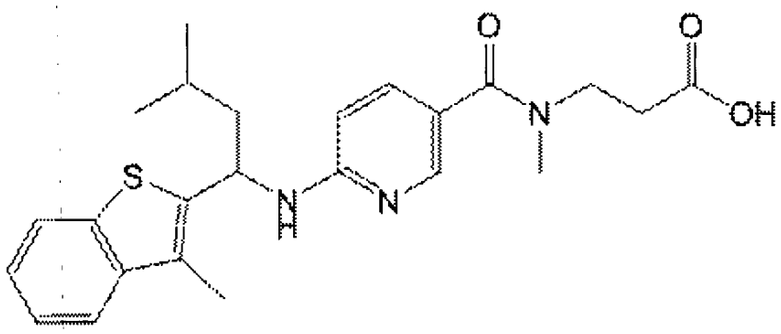
Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-fluoro-3-metil-1-benzofurano (400 mg) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (355 mg) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A22(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (303 mg, 46%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,37 (m, 5 H), 1,45 - 1,56 (m, 1 H), 1,60 - 1,97 (m, 4 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,64 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,55 (d, J =

8,7 Hz, 2 H), 6,88 - 6,97 (m, 1 H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H).

Ejemplo A38

Ácido 3-{metil[(6-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}piridin-3-il)carbonil]amino}propanoico

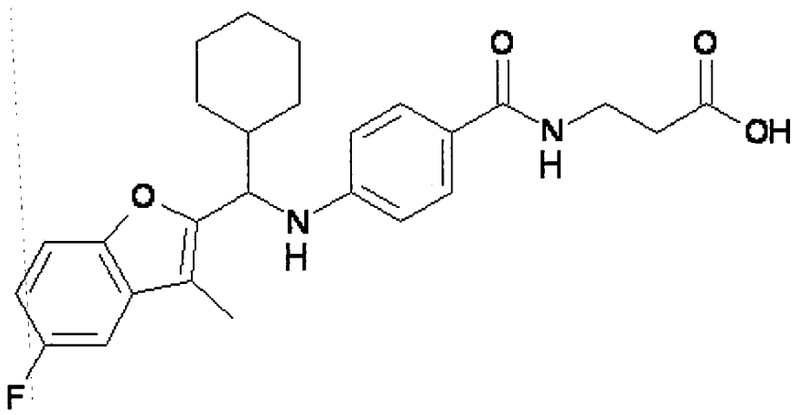


Usando ácido 6-{[3-metil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}piridin-3-carboxílico (121 mg) sintetizado en el Ejemplo A36(2) y 3-(metilamino)propanoato de etilo (67,2 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo A1(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (115 mg, 77%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,67 - 1,86 (m, 2 H), 1,93 - 2,08 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,62 - 2,71 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,67 - 3,84 (m, 2 H), 4,84 - 4,95 (m, 1 H), 6,35 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 7,51 - 7,59 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,05 - 8,17 (m, 1 H).

Ejemplo A39

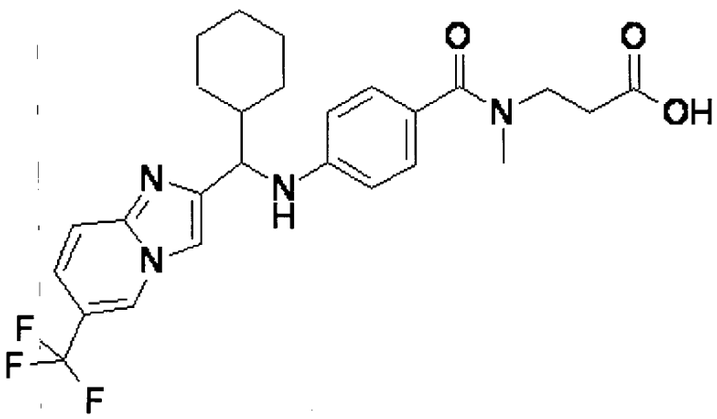
Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



Usando 2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-fluoro-3-metil-1-benzofurano (400 mg) sintetizado en el Ejemplo A37(3) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (336 mg) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y de la misma manera que en el Ejemplo A22(4), se obtuvo el compuesto objeto del título (321 mg, 50%) en forma de un sólido de color marrón pálido.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 - 1,36 (m, 5 H), 1,43 - 1,56 (m, 1 H), 1,59 - 1,95 (m, 4 H), 2,00 - 2,12 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,59 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,55 - 3,67 (m, 2 H), 4,37 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,71 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,87 - 6,95 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

Ejemplo A40

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carbaldehído

A una solución de 5-(Trifluorometil)piridin-2-amina (12,9 g) se disolvió en dimetoxietano (150 mL) se añadió 1,1,3-tricloroacetona (12,7 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. El sólido precipitado se recogió y se suspendió en etanol (50 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se evaporó a presión reducida, el carbonato ácido de sodio acuoso saturado se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1, relación en volumen). El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar

2-(diclorometil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (10,3 g) en forma de un sólido blanco. El sólido obtenido se suspendió en un solvente mixto de agua (100 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) y carbonato de calcio (8,0 g) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el material insoluble se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (7,3 g, 43%) en forma de cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,43 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H).

(2) ciclohexil[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanol

A una solución de 6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carbaldehído (2,1 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió gota a gota bromuro de ciclohexilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 15 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el solvente se evaporó a presión reducida. El precipitado se lavó con etanol-éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (0,9 g, 30%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,01 - 1,96 (m, 11 H), 2,43 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,66 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H).

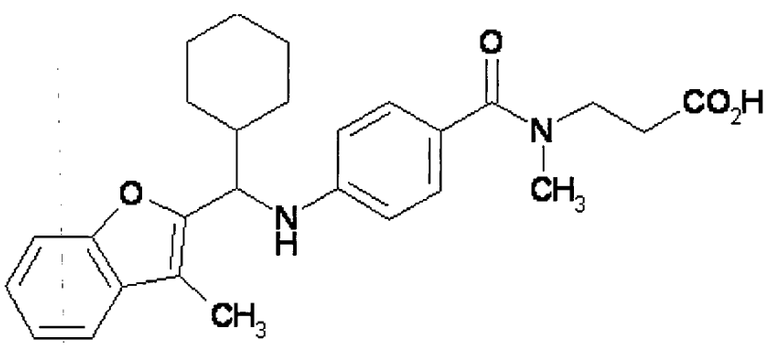
(3) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

Usando ciclohexil[6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanol (1,1 g) sintetizado con anterioridad y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,94 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y de la misma manera que en el Ejemplo 4, se obtuvo el compuesto objeto del título (3,0 mg, 2%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 - 2,16 (m, 11 H), 2,50 - 2,75 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,10 - 3,25 (br s, 1 H), 3,61 - 3,82 (m, 2 H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H).

Ejemplo A41

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



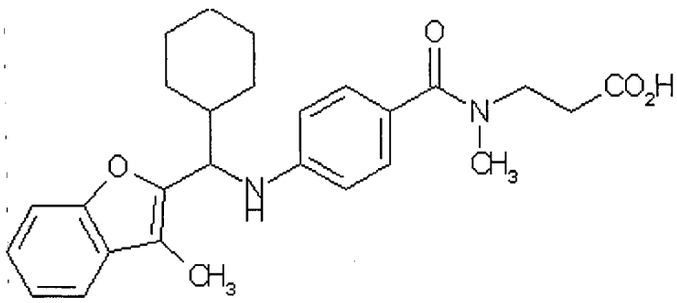
El 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (9,85 g) sintetizado en el Ejemplo A16 se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (500/500), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: temperatura ambiente). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (4,85 g, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (20 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (22 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (20 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (4,41 g, 97%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco. El sólido blanco obtenido (50 mg) se cristalizó en etanol/agua para dar cristales con contenido de etanol (41 mg). Los cristales con contenido de etanol (35 mg) se recristalizaron en éter dietílico para dar cristal incoloro (18 mg) libre de solvent.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 - 1,28 (m, 5 H) 1,30 - 1,39 (m, 1 H) 1,52 - 1,81 (m, 3 H) 1,81 - 2,00 (m, 1 H) 2,03

- 2,18 (m, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 2,40 - 2,49 (m, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 3,50 (t, J = 7,38 Hz, 2 H) 4,41 (t, J = 8,33 Hz, 1 H) 6,48 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 6,60 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 7,09 (d, J = 8,33 Hz, 2 H) 7,14 - 7,29 (m, 2 H) 7,36 - 7,55 (m, 2 H) 12,27 (brs, 1 H).

Ejemplo A42

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



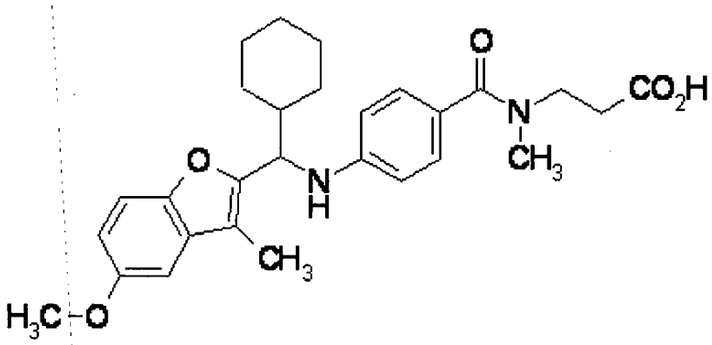
El 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (9,85 g) sintetizado en el Ejemplo A16 se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (500/500), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: temperatura ambiente). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más largo en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (4,81 g, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida,

etanol (20 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (22 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (20 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (4,43 g, 98%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 - 1,28 (m, 5 H) 1,30 - 1,39 (m, 1 H) 1,52 - 1,81 (m, 3 H) 1,81 - 2,00 (m, 1 H) 2,03 - 2,18 (m, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 2,40 - 2,49 (m, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 3,50 (t, J = 7,38 Hz, 2 H) 4,41 (t, J = 8,33 Hz, 1 H) 6,48 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 6,60 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 7,09 (d, J = 8,33 Hz, 2 H) 7,14 - 7,29 (m, 2 H) 7,36 - 7,55 (m, 2 H) 12,27 (brs, 1 H).

Ejemplo A43

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) ácido 4-{[ciclohexil(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-metoxi-3-metil-1-benzofurano (748 mg) sintetizado en el Ejemplo A27(4), 4-aminobenzoato de metilo (385 mg), yoduro de sodio (764 mg) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió carbonato de sodio (541 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite amarillo. A una mezcla del aceite obtenido, tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (20 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (40 mL) y ácido clorhídrico 1 N (20 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (745 mg, 74%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,37 (m, 5 H), 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 1,61 - 1,98 (m, 4 H), 2,02 - 2,12 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,42 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

(2) 3-{[(4-{[ciclohexil(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoico (745 mg) sintetizado con anterioridad, 3-(metilamino)propanoato de etilo (298 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (348 mg), trietilamina (633 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (435 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego a 50 °C durante 3 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (55% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (801 mg, 84%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,35 (m, 8 H), 1,47 - 1,60 (m, 1 H), 1,60 - 1,97 (m, 4 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 4,30 - 4,40 (m, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,82 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,18 - 7,30 (m, 3 H).

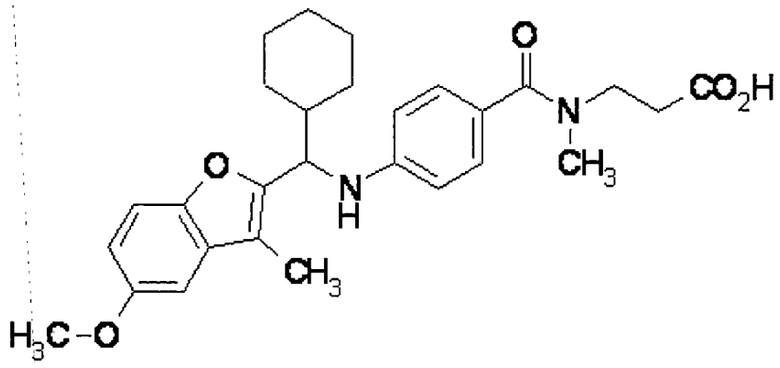
(3) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

El 3-{[(4-{[ciclohexil(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (795 mg) sintetizado con anterioridad se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (400/600), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (413 mg, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (355 mg, 47%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,37 (m, 5 H), 1,47 - 1,57 (m, 1 H), 1,60 - 1,96 (m, 4 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,65 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,82 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,19 - 7,29 (m, 3 H).

Ejemplo A44

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



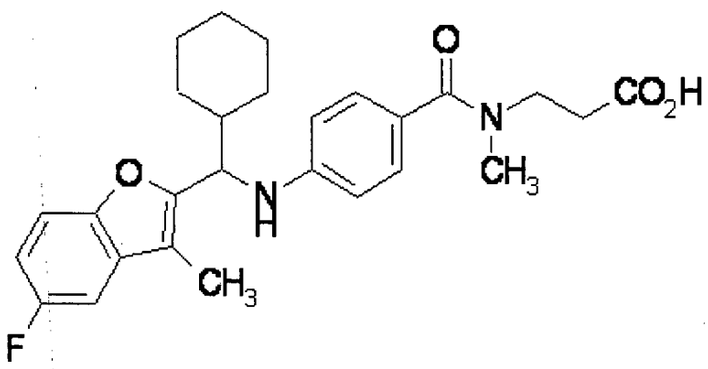
El 3-{[(4-{[ciclohexil(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (795 mg) sintetizado en el Ejemplo A43(2) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (400/600), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más largo en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (418 mg, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado

resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (354 mg, 47%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,37 (m, 5 H), 1,47 - 1,57 (m, 1 H), 1,60 - 1,96 (m, 4 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,65 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,82 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,19 - 7,29 (m, 3 H).

Ejemplo A45

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) Ácido 4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-fluoro-3-metil-1-benzofurano (1,44 g) sintetizado en el Ejemplo A37(3), 4-aminobenzoato de metilo (776 mg), yoduro de sodio (1,54 g) y N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió carbonato de sodio (1,09 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la

noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar un sólido amarillo. A una mezcla del sólido obtenido, tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (20 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (40 mL) y ácido clorhídrico 1 N (20 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (1,06 g, 54%) en forma de un sólido amarillo.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,37 (m, 5 H), 1,46 - 1,58 (m, 1 H), 1,60 - 1,99 (m, 4 H), 2,02 - 2,13 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 4,43 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,51 - 4,73 (m, 1 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,87 - 6,98 (m, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 7,24 - 7,32 (m, 1 H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

(2) 3-{[(4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoico (1,06 g) sintetizado con anterioridad, 3-(metilamino)propanoato de etilo (438 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (512 mg), trietilamina (930 µL) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió clorhidrato

de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (640 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (55% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (564 mg, 41%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,37 (m, 8 H), 1,46 - 1,56 (m, 1 H), 1,61 - 1,98 (m, 4 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,06 - 4,17 (m, 2 H), 4,28 - 4,41 (m, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,88 - 6,97 (m, 1 H), 7,04 - 7,09 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H).

(3) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

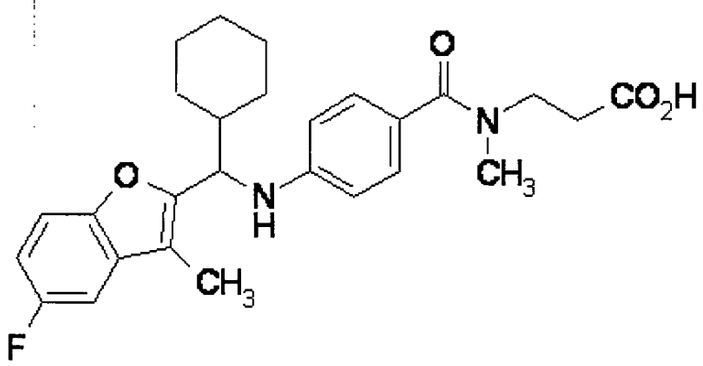
El 3-{[(4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (564 mg) sintetizado con anterioridad se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (400/600), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto en las condiciones antes

mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (274 mg, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (249 mg, 47%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,37 (m, 5 H), 1,45 - 1,56 (m, 1 H), 1,60 - 1,97 (m, 4 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,64 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,88 - 6,97 (m, 1 H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H).

Ejemplo A46

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

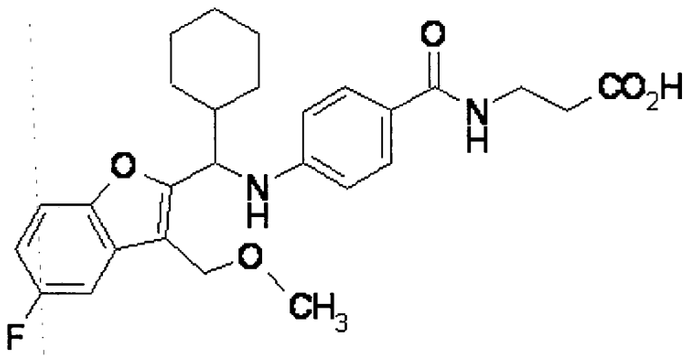


El 3-{[(4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (564 mg) sintetizado en el Ejemplo A45(2) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (400/600), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más largo en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (273 mg, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (248 mg, 47%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,37 (m, 5 H), 1,45 - 1,56 (m, 1 H), 1,60 - 1,97 (m, 4 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,64 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,88 - 6,97 (m, 1 H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H).

Ejemplo A47

Ácido 3-({[4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo

A una mezcla de 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (100 g), bromoacetato de metilo (67,6 mL) y N,N-dimetilformamida (500 mL) se añadió carbonato de potasio (135 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. El material insoluble se filtró, se añadió 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (97,1 mL) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 30 min. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción a 0 °C y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (77,9 g, 58%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 7,14 - 7,22 (m, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H).

(2) 3-(bromometil)-5-fluoro-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo

A una solución (150 mL) de 5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo (15,4 g) sintetizado con anterioridad en acetonitrilo se añadieron N-bromosuccinimida (19,8 g) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (1,21 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 50 °C durante 2,5 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20 - 30% de acetato de etilo/hexano) para dar un sólido blanco. El sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto objeto del título (15,1 g, 71%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,02 (s, 3 H), 4,96 (s, 2 H), 7,18 - 7,27 (m, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 1 H).

(3) 5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo

A una solución (50 mL) de 3-(bromometil)-5-fluoro-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo (5,87 g) sintetizada con anterioridad en metanol se añadió solución al 28% (8,33 mL) de metóxido de sodio en metanol y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 3 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (3,04 g, 63%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,44 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,99 (s, 2 H), 7,18 (td, J = 9,1, 2,7 Hz, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 1 H).

(4) 5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-carbaldehído

A una mezcla de 5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo (5,01 g) sintetizado con anterioridad, cloruro de calcio (4,66 g), etanol (50 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se añadió a 0 °C borohidruro de sodio (3,18 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción, el solvente orgánico se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite incoloro. A una mezcla del aceite obtenido, se añadió N-óxido de 4-metilmorfolina (3,69 g) y acetonitrilo (50 mL) perrutenato de tetrapropilamonio (738 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (2,33 g, 53%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,49 (s, 3 H), 4,94 (s, 2 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 7,47 - 7,54 (m, 2 H), 10,08 (s, 1 H).

(5) ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metanona

A una solución (20 mL) de 5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-carbaldehído (1,07 g) sintetizada con

anterioridad en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (7,71 mL) de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción, el tetrahidrofurano se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 - 50% de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite de color amarillo pálido. A una mezcla del aceite obtenido, N-óxido de 4-metilmorfolina (841 mg) y acetonitrilo (20 mL) se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (126 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (857 mg, 57%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,15 - 1,55 (m, 5 H), 1,69 - 1,80 (m, 1 H), 1,80 - 2,02 (m, 4 H), 3,25 - 3,39 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 5,00 (s, 2 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 1 H).

(6) 4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)benzoato de metilo

A una mezcla de ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metanona (857 mg) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (491 mg),

trietilamina (3,29 mL) y cloruro de metileno (10 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (388 µL) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción, el cloruro de metileno se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (20 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (847 µL) y cianoborohidruro de sodio (371 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 40% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (454 mg, 36%) en forma de un aceite de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 - 1,36 (m, 5 H), 1,43 - 1,54 (m, 1 H), 1,60 - 1,99 (m, 4 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,48 - 4,64 (m, 4 H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,90 - 6,99 (m, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(7) Ácido 4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)benzoico

A una mezcla de 4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)benzoato de metilo (454 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10,0 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (10,0 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (423 mg, 96%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,36 (m, 5 H), 1,40 - 1,55 (m, 1 H), 1,60 - 1,99 (m, 4 H), 1,99 - 2,13 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 4,49 - 4,77 (m, 4 H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,90 - 6,99 (m, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(8) 3-({[4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)benzoico (200 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (112 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (112 mg), trietilamina (203 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (140 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de

etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (207 mg, 83%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,36 (m, 8 H), 1,42 - 1,54 (m, 1 H), 1,60 - 1,97 (m, 4 H), 2,01 - 2,13 (m, 1 H), 2,58 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,61 - 3,70 (m, 2 H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,46 - 4,62 (m, 4 H), 6,56 - 6,65 (m, 3 H), 6,90 - 6,99 (m, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(9) ácido 3-({[4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

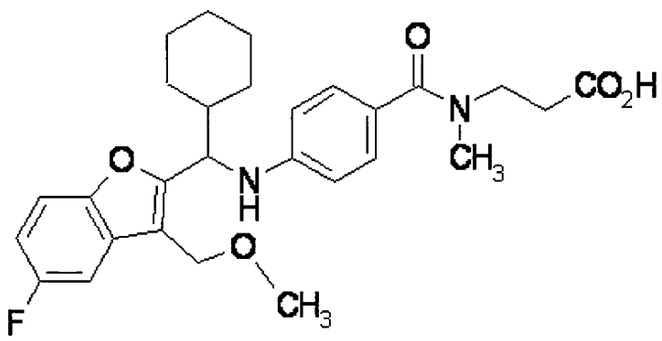
A una mezcla de 3-({[4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo (207 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (186 mg, 95%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,35 (m, 5 H), 1,41 - 1,53 (m, 1 H), 1,60 - 1,97 (m, 4 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H),

2,63 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,59 - 3,68 (m, 2 H), 4,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,54 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 6,55 - 6,66 (m, 3 H), 6,90 - 6,99 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

Ejemplo A48

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 3-[{[4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)benzoico (200 mg) sintetizado en el Ejemplo A47(7), 3-(metilamino)propanoato de etilo (95,6 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (112 mg), trietilamina (203 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida (140 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (197 mg, 77%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,36 (m, 8 H), 1,42 - 1,53 (m, 1 H), 1,59 - 1,97 (m, 4 H), 2,02 - 2,13 (m, 1 H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,35 - 4,51 (m, 2 H), 4,54 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,90 - 6,99 (m, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 3 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H).

(2) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

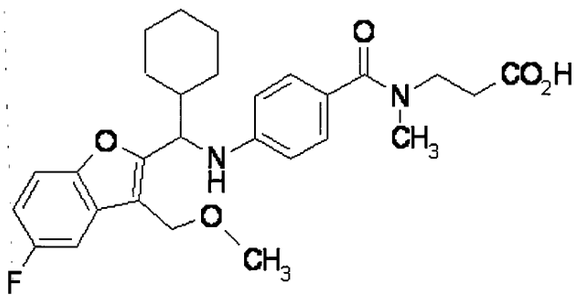
A una mezcla de 3-[{[4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (197 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h y se concentró a presión

reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (161 mg, 87%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,36 (m, 5 H), 1,41 - 1,53 (m, 1 H), 1,59 - 1,97 (m, 4 H), 2,01 - 2,13 (m, 1 H), 2,54 - 2,70 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,47 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,89 - 7,00 (m, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 3 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H).

Ejemplo A49

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



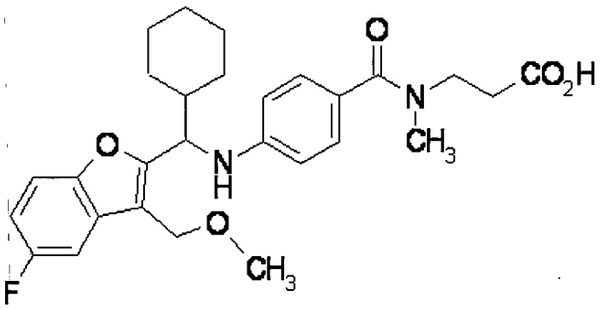
3-[{[4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (1,20 g) sintetizado en el Ejemplo A48(1) se fraccionó

por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (200/800), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (470 mg, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (433 mg, 38%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,36 (m, 5 H), 1,41 - 1,53 (m, 1 H), 1,59 - 1,97 (m, 4 H), 2,01 - 2,13 (m, 1 H), 2,54 - 2,70 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,47 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,89 - 7,00 (m, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 3 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H).

Ejemplo A50

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



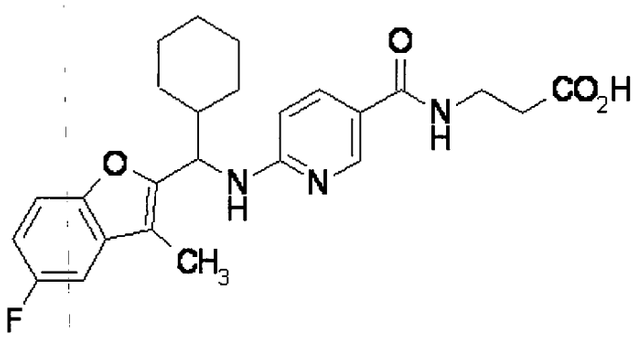
El 3-[{[4-({ciclohexil[5-fluoro-3-(metoximetil)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (1,20 g) sintetizado en el Ejemplo A48(1) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (200/800), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más largo en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (465 mg, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto

objeto del título (415 mg, 37%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,36 (m, 5 H), 1,41 - 1,53 (m, 1 H), 1,59 - 1,97 (m, 4 H), 2,01 - 2,13 (m, 1 H), 2,54 - 2,70 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,47 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,89 - 7,00 (m, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 3 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H).

Ejemplo A51

Ácido 3-{[(6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil]amino}propanoico



(1) 2-bromo-1-ciclohexiletanona

A una solución (50 mL) de 1-ciclohexiletanona (25,0 g) en metanol se añadió bromo (10,1 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió solución acuosa saturada de sulfito de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 10% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (25,8 g, 63%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,10 - 1,50 (m, 5 H), 1,62 - 1,73 (m, 1 H), 1,75 - 1,94 (m, 4 H), 2,64 - 2,79 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H).

(2) ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona

A una mezcla de 5'-fluoro-2'-hidroxiacetofenona (5,00 g), 2-bromo-1-ciclohexiletanona (7,98 g) sintetizada con anterioridad y N,N-dimetilformamida (50 mL) se añadió carbonato de potasio (13,4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (5,38 g, 64%) en forma de un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 - 1,57 (m, 5 H), 1,70 - 2,01 (m, 5 H), 2,56 (s, 3 H), 3,25 - 3,36 (m, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 1 H).

(3) 6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona (3,00 g) sintetizado con anterioridad, 6-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (1,93 g), trietilamina (12,8 mL) y cloruro de metileno (40 mL) se

añadió una solución 1,0 M (13,8 mL) de cloruro de titanio (IV) en cloruro de metileno a 0 °C y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1,5 días. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción, el cloruro de metileno se eliminó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una mezcla del aceite obtenido, etanol (40 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadieron ácido acético (3,29 mL) y cianoborohidruro de sodio (3,61 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción, el solvente orgánico se eliminó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 30% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (547 mg, 12%) en forma de un sólido de color marrón pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 - 1,35 (m, 5 H), 1,44 - 1,55 (m, 1 H), 1,56 - 1,86 (m, 3 H), 1,85 - 2,10 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 5,02 - 5,14 (m, 1 H), 5,42 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,88 - 6,97 (m, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,90 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1 H).

(4) ácido 6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-carboxílico

A una mezcla de 6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-carboxilato de metilo (547 mg) sintetizado con anterioridad, etanol (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo. Además, se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,00 mL) se añadió y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (15 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido de color marrón pálido obtenido se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (478 mg, 90%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 - 1,41 (m, 5 H), 1,48 - 1,84 (m, 4 H), 2,01 - 2,18 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 4,47 - 4,65 (m, 1 H), 6,34 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,87 - 6,97 (m, 1 H), 7,03 - 7,10 (m, 1 H), 7,26 - 7,33 (m, 1 H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,70 - 8,74 (m, 1 H).

(5) 3-{[(6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-carboxílico (300 mg)

sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (181 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (181 mg), trietilamina (328 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (226 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (366 mg, 97%) en forma de un aceite de color marrón pálido

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,36 (m, 8 H), 1,43 - 1,55 (m, 1 H), 1,57 - 1,85 (m, 3 H), 1,85 - 2,08 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,60 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,62 - 3,72 (m, 2 H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,01 - 5,12 (m, 1 H), 5,25 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,65 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,88 - 6,97 (m, 1 H), 7,03 - 7,10 (m, 1 H), 7,23 - 7,31 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 2,5 Hz, 1 H).

(6) ácido 3-{[(6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil]amino}propanoico

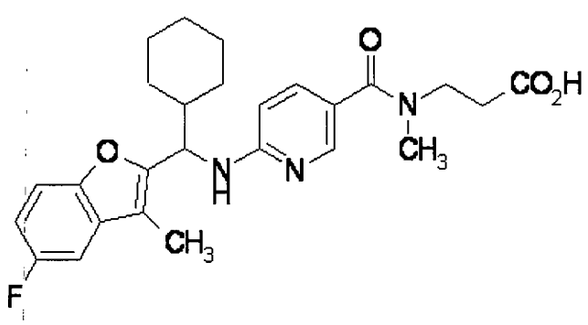
A una mezcla de 3-{[(6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil]amino}propanoato de etilo (366 mg) sintetizado

con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (287 mg, 83%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 1,41 (m, 5 H), 1,44 - 1,55 (m, 1 H), 1,59 - 1,84 (m, 3 H), 1,97 - 2,15 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,55 - 2,69 (m, 2 H), 3,65 - 3,78 (m, 2 H), 4,46 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,89 - 6,99 (m, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 7,51 - 7,61 (m, 1 H), 8,13 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,25 - 8,41 (m, 1 H).

Ejemplo A52

Ácido 3-{[(6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-carboxílico (294 mg) sintetizado en el Ejemplo A51(4), 3-(metilamino)propanoato de etilo (151 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg), trietilamina (322 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (221 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (236 mg, 62%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,34 (m, 8 H), 1,45 - 1,57 (m, 1 H), 1,58 - 1,83 (m, 3 H), 1,84 - 2,09 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,63 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,03 - 4,17 (m, 2 H), 4,97 - 5,07 (m, 1 H), 5,08 - 5,18 (m, 1 H), 6,34 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,88 - 6,97 (m, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 7,23 - 7,31 (m, 1 H), 7,46 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 2,1 Hz, 1 H).

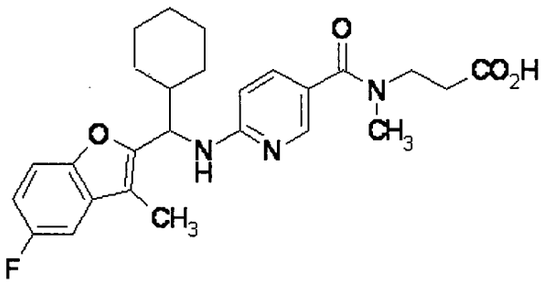
(2) ácido 3-{[(6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (236 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL), ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo pálido. El sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto objeto del título (143 mg, 64%) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 1,37 (m, 5 H), 1,38 - 1,53 (m, 1 H), 1,55 - 1,82 (m, 3 H), 1,87 - 2,12 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,48 - 2,68 (m, 2 H), 2,99 (br s, 3 H), 3,59 - 3,79 (m, 2 H), 4,54 - 4,76 (m, 1 H), 6,34 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,86 - 6,97 (m, 1 H), 7,01 - 7,09 (m, 1 H), 7,23 - 7,34 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,11 (br s, 1 H).

Ejemplo A53

Ácido 3-{[(6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil](metil)amino}propanoico

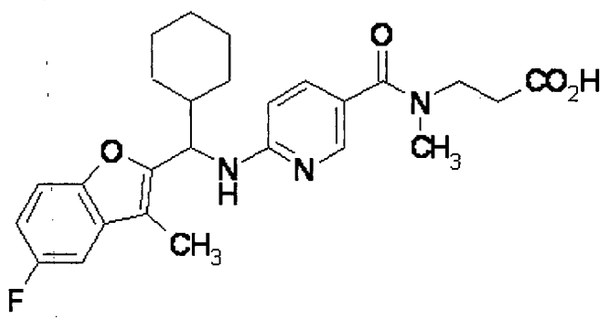


El 3-{[(6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil](metil)amino}propanoato de de etilo (4,06 g) sintetizado en el Ejemplo A52(1) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/2-propanol (700/300-200/800), velocidad de flujo: 60 mL/min-50 mL/min, temperatura de la columna: temperatura ambiente). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (1,94 g, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (8 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (1,81 g, 95%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 - 1,28 (m, 5 H) 1,34 (d, J = 12,12 Hz, 1 H) 1,49 - 1,80 (m, 3 H) 1,80 - 2,08 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,50 - 2,54 (m, 2 H) 2,92 (s, 3 H) 3,53 (t, J = 7,38 Hz, 2 H) 5,15 (t, J = 8,90 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 8,71 Hz, 1 H) 7,05 (td, J = 9,28, 2,65 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J = 8,71, 2,65 Hz, 1 H) 7,36 - 7,56 (m, 2 H) 8,04 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 12,22 (brs, 1 H).

Ejemplo A54

Ácido 3-{[(6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil](metil)amino}propanoico



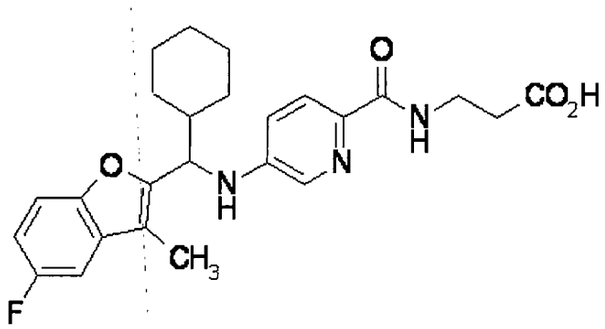
El 3-{[(6-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (4,06 g) sintetizado en el Ejemplo A52(1) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/2-propanol (700/300-200/800), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: temperatura ambiente). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de

retención más largo en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (1,96 g, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (8 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (1,80 g, 99%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 - 1,28 (m, 5 H) 1,34 (d, J = 12,12 Hz, 1 H) 1,49 - 1,80 (m, 3 H) 1,80 - 2,08 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,50 - 2,54 (m, 2 H) 2,92 (s, 3 H) 3,53 (t, J = 7,38 Hz, 2 H) 5,15 (t, J = 8,90 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 8,71 Hz, 1 H) 7,05 (td, J = 9,28, 2,65 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J = 8,71, 2,65 Hz, 1 H) 7,36 - 7,56 (m, 2 H) 8,04 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 12,22 (brs, 1 H).

Ejemplo A55

Ácido 3-{[(5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil]amino}propanoico



(1) 5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-carboxilato de metilo

A una solución (15 mL) de ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol (1,50 g) sintetizado en el Ejemplo A37(2) en tolueno se añadió cloruro de tionilo (625 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón. A una mezcla del aceite obtenido, 5-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (957 mg), yoduro de sodio (1,71 g) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió carbonato de sodio (1,21 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 - 50% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (909 mg, 40%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,37 (m, 5 H), 1,46 - 1,57 (m, 1 H), 1,60 - 2,00 (m, 4 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 4,39 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,70

(d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1 H), 6,89 - 6,97 (m, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 1 H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 3,0 Hz, 1 H).

(2) ácido 5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-carboxílico

A una mezcla de 5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-carboxilato de metilo (909 mg) sintetizado con anterioridad, etanol (20 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (20 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 5 h y se concentró a presión reducida. El ácido clorhídrico 1 N (20 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano para dar el compuesto objeto del título (751 mg, 86%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,39 (m, 5 H), 1,46 - 1,60 (m, 1 H), 1,62 - 2,02 (m, 4 H), 2,02 - 2,15 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 4,41 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,72 - 4,83 (m, 1 H), 6,90 - 7,00 (m, 2 H), 7,07 - 7,13 (m, 1 H), 7,24 - 7,33 (m, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 2 H).

(3) 3-{[(5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-carboxílico (300 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de

β-alanina (181 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (181 mg), trietilamina (328 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (226 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (361 mg, 96%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,39 (m, 8 H), 1,46 - 2,00 (m, 5 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,60 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,64 - 3,72 (m, 2 H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,34 - 4,42 (m, 1 H), 4,45 - 4,52 (m, 1 H), 6,86 - 6,98 (m, 2 H), 7,05 - 7,10 (m, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 7,87 - 7,93 (m, 2 H), 8,06 - 8,13 (m, 1 H).

(4) ácido 3-{[(5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil]amino}propanoico

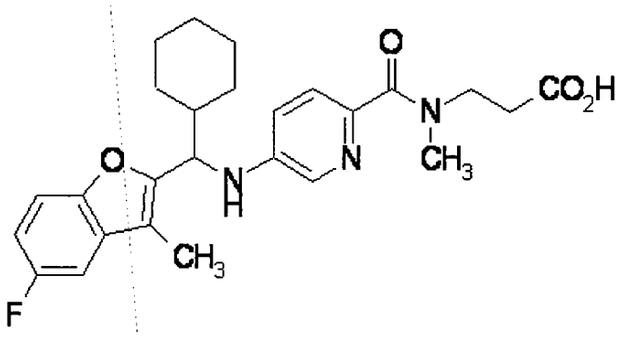
A una mezcla de 3-{[(5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil]amino}propanoato de etilo (361 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se

concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (324 mg, 95%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,36 (m, 5 H), 1,45 - 1,56 (m, 1 H), 1,61 - 2,00 (m, 4 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,65 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,64 - 3,75 (m, 2 H), 4,37 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,85 - 6,99 (m, 2 H), 7,03 - 7,10 (m, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 2 H), 8,14 (t, J = 6,2 Hz, 1 H).

Ejemplo A56

Ácido 3-{[(5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-carboxílico (300 mg) sintetizado en el Ejemplo A55(2), 3-(metilamino)propanoato de

etilo (155 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (181 mg), trietilamina (328 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (226 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20 - 60% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (318 mg, 82%) en forma de un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,38 (m, 8 H), 1,46 - 1,57 (m, 1 H), 1,60 - 1,99 (m, 4 H), 2,03 - 2,16 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,63 - 2,78 (m, 2 H), 3,00 - 3,21 (m, 3 H), 3,69 - 3,87 (m, 2 H), 4,01 - 4,19 (m, 2 H), 4,32 - 4,40 (m, 1 H), 4,41 - 4,49 (m, 1 H), 6,84 - 6,98 (m, 2 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 7,44 - 7,59 (m, 1 H), 7,88 - 7,95 (m, 1 H).

(2) ácido 3-{[(5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoico

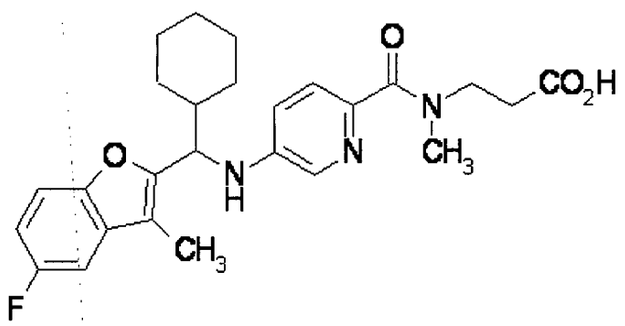
A una mezcla de 3-{[(5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (318 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de

sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (262 mg, 87%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,37 (m, 5 H), 1,46 - 1,56 (m, 1 H), 1,60 - 1,99 (m, 4 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,68 - 2,89 (m, 2 H), 3,09 (br s, 3 H), 3,77 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,87 - 6,99 (m, 2 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 7,24 - 7,32 (m, 1 H), 7,48 - 7,66 (m, 1 H), 7,90 - 8,00 (m, 1 H).

Ejemplo A57

Ácido 3-{[(5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoico



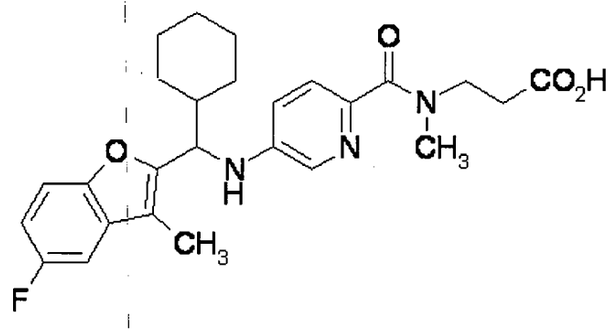
El 3-{[(5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (5,83 g) sintetizado en el Ejemplo A56(1) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por

Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (500/500), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: temperatura ambiente). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (2,90 g, 99,9%ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (12 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (30 mL) y ácido clorhídrico 1 N (12 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (2,67 g, 99%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 - 1,29 (m, 5 H) 1,30 - 1,39 (m, 1 H) 1,63 (brs, 2 H) 1,75 (d, J = 11,36 Hz, 1 H) 1,82 - 2,00 (m, 1 H) 2,09 (d, J = 11,74 Hz, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 2,53 - 2,66 (m, 2 H) 2,88 - 3,03 (m, 3 H) 3,32 (br s, 2 H) 4,51 (t, J = 8,33 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J = 8,71, 2,65 Hz, 1 H) 7,05 (td, J = 9,28, 2,65 Hz, 1 H) 7,26 - 7,39 (m, 2 H) 7,47 (dd, J = 8,90, 3,98 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 12,26 (br s, 1 H).

Ejemplo A58

Ácido 3-{[(5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoico



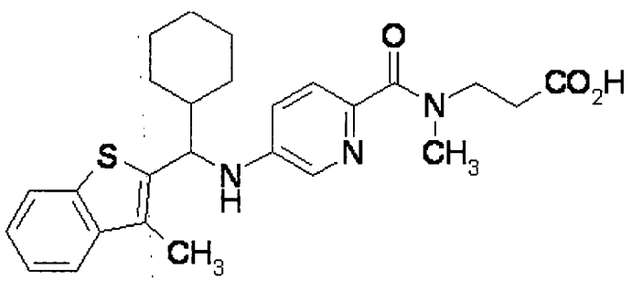
El 3-{[(5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (5,83 g) sintetizado en el Ejemplo A56(1) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (500/500), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: temperatura ambiente). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más largo en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (2,82 g, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (12 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (30 mL) y ácido clorhídrico 1 N (12 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (2,64 g, 97%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 - 1,29 (m, 5 H) 1,30 - 1,39 (m, 1 H) 1,63 (brs, 2 H) 1,75 (d, J = 11,36 Hz, 1 H)

1,82 - 2,00 (m, 1 H) 2,09 (d, J = 11,74 Hz, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 2,53 - 2,66 (m, 2 H) 2,88 - 3,03 (m, 3 H) 3,32 (br s, 2 H) 4,51 (t, J = 8,33 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J = 8,71, 2,65 Hz, 1 H) 7,05 (td, J = 9,28, 2,65 Hz, 1 H) 7,26 - 7,39 (m, 2 H) 7,47 (dd, J = 8,90, 3,98 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 12,26 (br s, 1 H).

Ejemplo A59

Ácido 3-{[(5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-carboxilato de metilo

A una mezcla de 2-[cloro(ciclohexil)metil]-3-metil-1-benzotiofeno (664 mg) sintetizado en el Ejemplo A10(2), 5-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (362 mg), yoduro de sodio (714 mg) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de sodio (505 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (460 mg, 49%) en forma de un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 - 1,37 (m, 5 H), 1,54 - 1,88 (m, 5 H), 2,07 - 2,18 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,54 - 4,68 (m, 2 H), 6,78 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 2,7 Hz, 1 H).

(2) ácido 5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-carboxílico

A una mezcla de 5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-carboxilato de metilo (460 mg) sintetizado con anterioridad, etanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,00 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL), el ácido clorhídrico 1 N (5,00 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (452 mg, cuantitativo) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 - 1,38 (m, 5 H), 1,56 - 1,90 (m, 5 H), 2,08 - 2,18 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 4,56 - 4,64 (m, 1 H), 4,68 - 4,77 (m, 1 H), 6,88 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 1 H), 7,66

(d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,86 - 7,93 (m, 2 H).

(3) 3-{[(5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-carboxílico (200 mg) sintetizado con anterioridad, 3-(metilamino)propanoato de etilo (104 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (121 mg), trietilamina (220 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (151 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (141 mg, 54%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 - 1,35 (m, 8 H), 1,55 - 1,88 (m, 5 H), 2,06 - 2,17 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,61 - 2,76 (m, 2 H), 2,98 - 3,18 (m, 3 H), 3,69 - 3,87 (m, 2 H), 3,98 - 4,18 (m, 2 H), 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,51 - 4,58 (m, 1 H), 6,81 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,39 - 7,55 (m, 1 H), 7,63 (d, J =

7,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 1 H).

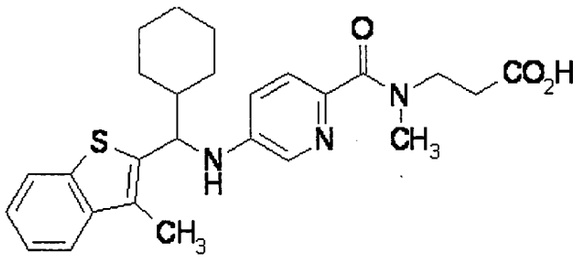
(4) ácido 3-{[(5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (141 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (112 mg, 84%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,01 - 1,37 (m, 5 H), 1,54 - 1,89 (m, 5 H), 2,06 - 2,18 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,73 - 2,90 (m, 2 H), 3,08 (br s, 3 H), 3,76 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,55 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,83 - 6,93 (m, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,47 - 7,63 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,85 - 7,94 (m, 1 H).

Ejemplo A60

Ácido 3-{[(5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoico

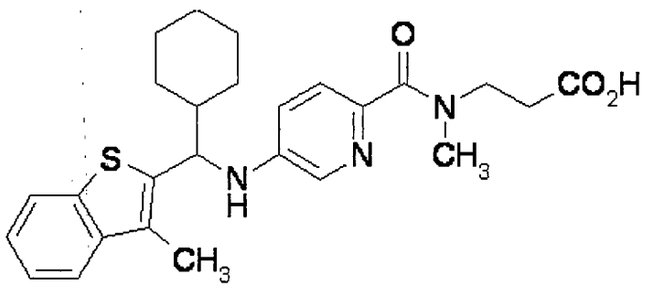


El 3-{[(5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (9,31 g) sintetizado en el Ejemplo A59(3) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/2-propanol (700/300-200/800), velocidad de flujo: 60 mL/min-50 mL/min, temperatura de la columna: temperatura ambiente). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (4,67 g, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (20 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (20 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (4,17 g, 99%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 - 1,32 (m, 5 H) 1,37 - 1,51 (m, 1 H) 1,52 - 1,84 (m, 4 H) 2,07 - 2,20 (m, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 2,50 - 2,57 (m, 2 H) 2,87 - 3,01 (m, 3 H) 3,27 - 3,36 (m, 5 H) 3,43 - 3,68 (m, 2 H) 4,63 (t, J = 7,38 Hz, 1 H) 6,87 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 7,19 - 7,41 (m, 3 H) 7,69 (d, J = 7,19 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 2,65 Hz, 1 H) 12,16 (brs, 1 H).

Ejemplo A61

Ácido 3-{[(5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoico

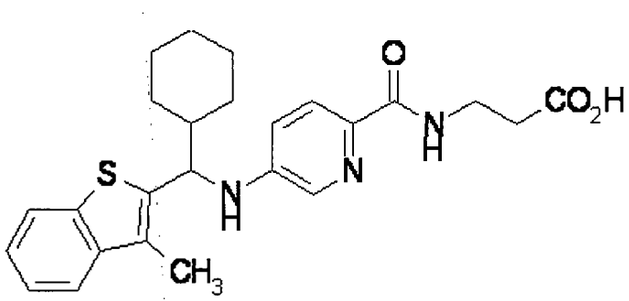


El 3-{[(5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (9,31 g) sintetizado en el Ejemplo A59(3) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/2-propanol (700/300-200/800), velocidad de flujo: 60 mL/min-50 mL/min, temperatura de la columna: temperatura ambiente). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un

tiempo de retención más largo en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (4,52 g, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (20 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (20 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (4,12 g, 98%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 - 1,32 (m, 5 H) 1,37 - 1,51 (m, 1 H) 1,52 - 1,84 (m, 4 H) 2,07 - 2,20 (m, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 2,50 - 2,57 (m, 2 H) 2,87 - 3,01 (m, 3 H) 3,27 - 3,36 (m, 5 H) 3,43 - 3,68 (m, 2 H) 4,63 (t, J = 7,38 Hz, 1 H) 6,87 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 7,19 - 7,41 (m, 3 H) 7,69 (d, J = 7,19 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 2,65 Hz, 1 H) 12,16 (brs, 1 H).

Ejemplo A62

Ácido 3-{[(5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil]amino}propanoico



(1) 3-{[(5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-carboxílico (247 mg) sintetizado en el Ejemplo A59(2), clorhidrato de éster etílico de β-alanina (149 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (149 mg), trietilamina (270 μL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (186 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (274 mg, 88%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,35 (m, 8 H), 1,54 - 1,88 (m, 5 H), 2,06 - 2,18 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,58 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,61 - 3,71 (m, 2 H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,48 - 4,60 (m, 2 H), 6,80 - 6,87 (m, 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,83 - 7,88 (m, 2 H), 8,07 (t, J = 6,3 Hz, 1 H).

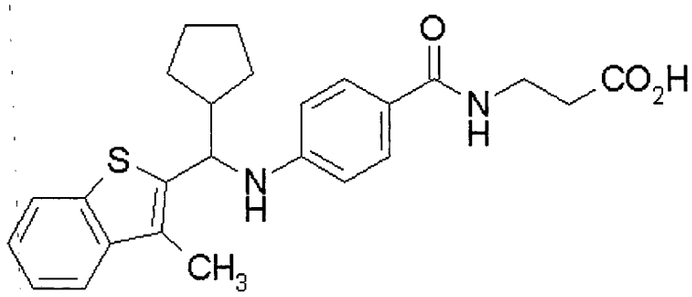
(2) ácido 3-{[(5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil]amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(5-{[ciclohexil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil]amino}propanoato de etilo (274 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (235 mg, 91%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,36 (m, 5 H), 1,54 - 1,89 (m, 5 H), 2,06 - 2,18 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,64 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,61 - 3,73 (m, 2 H), 4,56 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,22 - 7,31 (m, 1 H), 7,31 - 7,40 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 2 H), 8,11 (t, J = 6,0 Hz, 1 H).

Ejemplo A63

Ácido 3-{[(4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metanona

A una mezcla de 3-metil-1-benzotiofeno (1,00 g), cloruro de ciclopentancarbonilo (903 µL) y nitrometano (10 mL) se añadió cloruro de aluminio (1,35 g) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió agua para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto objeto del título (1,54 g, 93%) en forma de un aceite de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,60 - 1,84 (m, 4 H), 1,92 - 2,03 (m, 4 H), 2,78 (s, 3 H), 3,48 - 3,60 (m, 1 H), 7,40 - 7,52 (m, 2 H), 7,81 - 7,91 (m, 2 H).

(2) 4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metanona (1,54 g) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (1,05 g), trietilamina (7,02 mL) y cloruro de metileno (30 mL) se añadió cloruro de titanio (IV)

(829 µL) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción, el cloruro de metileno se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (30 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (721 µL) y cianoborohidruro de sodio (792 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción, el solvente orgánico se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 30% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,56 g, 65%) en forma de un sólido anaranjado.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,30 - 1,44 (m, 1 H), 1,45 - 1,82 (m, 6 H), 1,90 - 2,06 (m, 1 H), 2,28 - 2,46 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,47 - 4,56 (m, 1 H), 4,62 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,67 - 7,72 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 2 H).

(3) ácido 4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}benzoato de metilo (1,56 g) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (20,0 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 4 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (40 mL) y ácido clorhídrico 1 N (20,0 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido de color marrón pálido obtenido se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (1,42 g, 95%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,30 - 1,45 (m, 1 H), 1,45 - 1,82 (m, 6 H), 1,90 - 2,05 (m, 1 H), 2,27 - 2,45 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 4,63 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,67 - 7,71 (m, 1 H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(4) 3-{[(4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (189 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (188 mg), trietilamina (343 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (236 mg) y la mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (331 mg, 87%) en forma de un aceite de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,30 - 1,45 (m, 1 H), 1,45 - 1,81 (m, 6 H), 1,90 - 2,07 (m, 1 H), 2,27 - 2,47 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,56 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,59 - 3,68 (m, 2 H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,42 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,60 (dd, J = 9,1, 5,7 Hz, 1 H), 6,48 - 6,60 (m, 3 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 1 H).

(5) ácido 3-{[(4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

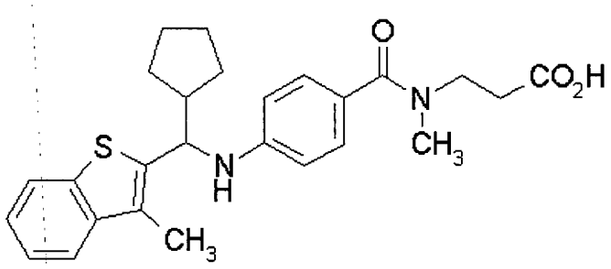
A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (331 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El

precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (276 mg, 89%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,28 - 1,43 (m, 1 H), 1,44 - 1,80 (m, 6 H), 1,89 - 2,03 (m, 1 H), 2,25 - 2,43 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,56 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,52 - 3,63 (m, 2 H), 4,58 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,45 - 6,60 (m, 3 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1 H).

Ejemplo A64

Ácido 3-{[(4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado en el Ejemplo A63(3), 3-(metilamino)propanoato de etilo (161 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (188 mg), trietilamina (343 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se

añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (236 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (228 mg, 58%) en forma de un aceite de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,31 - 1,44 (m, 1 H), 1,45 - 1,83 (m, 6 H), 1,89 - 2,04 (m, 1 H), 2,28 - 2,43 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,59 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,27 - 4,33 (m, 1 H), 4,53 - 4,61 (m, 1 H), 6,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,68 - 7,73 (m, 1 H).

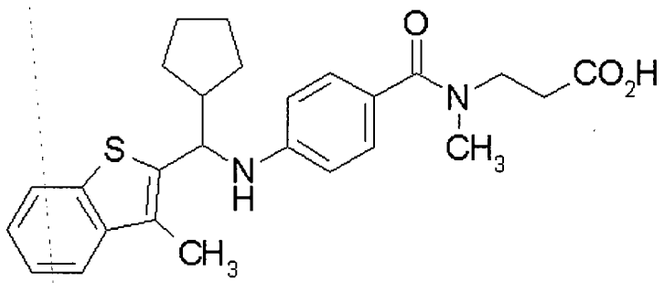
(2) ácido 3-{[(4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (228 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (198 mg, 92%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,28 - 1,44 (m, 1 H), 1,44 - 1,79 (m, 6 H), 1,89 - 2,04 (m, 1 H), 2,26 - 2,43 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,62 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 3,66 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,57 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1 H).

Ejemplo A65

Ácido 3-{[(4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



El 3-{[(4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (19,7 g) sintetizado en el Ejemplo A64(1) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (500/500),

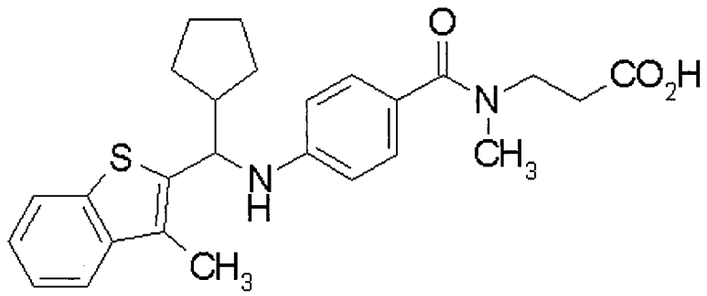
S12

velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: temperatura ambiente). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (8,75 g, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (100 mL) y tetrahidrofurano (100 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (200 mL) y ácido clorhídrico 1 N (30 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (7,54 g, 41%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco. El sólido obtenido se recristalizó en etanol/agua para dar cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,28 - 1,44 (m, 1 H), 1,44 - 1,79 (m, 6 H), 1,89 - 2,04 (m, 1 H), 2,26 - 2,43 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,62 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 3,66 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,57 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1 H).

Ejemplo A66

Ácido 3-{[(4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

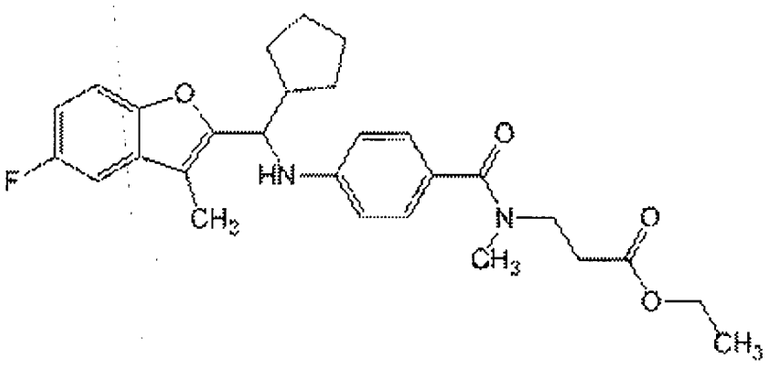


El 3-{[(4-{[ciclopentil(3-metil-1-benzotiofen-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (19,7 g) sintetizado en el Ejemplo A64(1) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (500/500), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: temperatura ambiente). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más largo en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar una forma amorfa (8,95 g, 99,9% ee). A una mezcla de la forma amorfa obtenida, etanol (100 mL) y tetrahidrofurano (100 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (200 mL) y ácido clorhídrico 1 N (35 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se

concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (8,06 g, 43%, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,28 - 1,44 (m, 1 H), 1,44 - 1,79 (m, 6 H), 1,89 - 2,04 (m, 1 H), 2,26 - 2,43 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,62 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 3,66 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,57 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1 H).

Ejemplo A67

3-{[(4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo



(1) ácido (2-acetil-4-fluorofenoxi)acético

Una solución de 5'-fluoro-2'-hidroxiacetofenona (25,0 g), bromoacetato de metilo (27,2 g), carbonato de potasio (33,6 g) en N,N-dimetilformamida (250 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El material insoluble se filtró, ácido clorhídrico 1 N se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó

con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón. Tetrahidrofurano (300 mL), etanol (300 mL) y solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (300 mL) se añadieron al aceite obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se concentró a presión reducida, el ácido clorhídrico 1 N (300 mL) se añadió y los cristales resultantes se recogieron por filtración. Los cristales se disolvieron en acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (23,7 g, 69%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,68 (s, 3 H), 4,75 (s, 2 H), 6,86 - 7,03 (m, 1 H), 7,13 - 7,30 (m, 1 H), 7,43 - 7,60 (m, 1 H).

(2) 5-fluoro-3-metil-1-benzofurano

Una mezcla de ácido (2-acetil-4-fluorofenoxi)acético (22,94 g) sintetizado con anterioridad, acetato de sodio (44,38 g) y anhídrido acético (200 mL) se agitó a 110 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (sílice NH, hexano) para dar el compuesto del título (14,73 g, 91%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,20 (s, 3 H), 6,91 - 7,03 (m, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H).

(3) ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona

A una solución de 5-fluoro-3-metil-1-benzofurano (2,0 g) sintetizado con anterioridad, cloruro de ciclopentancarbonilo (1,94 g) en nitrometano (40 mL) se añadió cloruro de aluminio (anhidro) (2,66 g) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 95:5, v/v) para dar el compuesto del título (2,11 g, 64%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,67 - 2,09 (m, 8 H), 2,57 (s, 3 H), 3,64 - 3,91 (m, 1 H), 7,10 - 7,23 (m, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H), 7,38 - 7,53 (m, 1 H).

(4) ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol

Ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona (27,15 g) sintetizada con anterioridad se disolvió en un solvente mixto de metanol (40 mL)-tetrahidrofurano (240 mL) y se añadió tetraborohidrato de sodio (90%, 5,5 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después

de filtrar, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (29,26 g, 100%) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 - 1,20 (m, 1 H), 1,42 - 1,77 (m, 6 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,42 - 2,60 (m, 1 H), 4,56 (dd, J = 9,3, 5,9 Hz, 1 H), 6,97 (td, J = 9,1, 2,7 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,9, 4,0 Hz, 1 H).

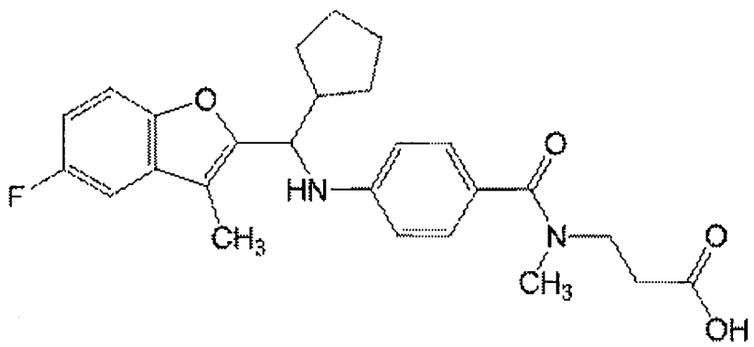
(5) 3-{[(4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una solución de ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol (27,31 g) obtenida con anterioridad en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió cloruro de tionilo (12,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio enfriada con hielo hasta 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró, se añadieron 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (28,90 g) obtenido en el Ejemplo 2(2), yoduro de sodio (16,48 g), carbonato de sodio (23,3 g) y N,N-dimetilacetamida (200 mL) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El

residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (17,88 g, 34%) en forma de un amorfo amarillo.

Ejemplo A68

Ácido 3-{[(4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

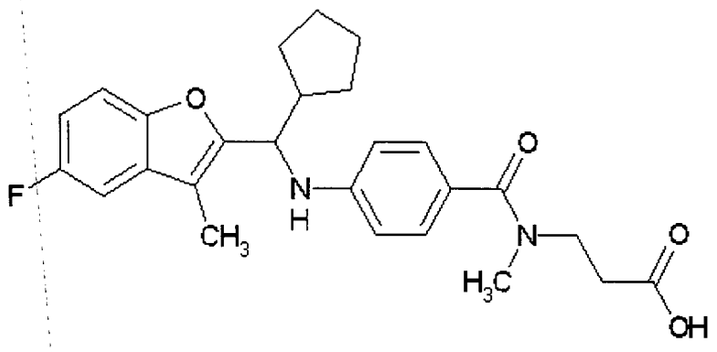


El 3-{[(4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (460 mg) obtenido en el Ejemplo A67(5) se disolvió en etanol (1,9 mL) y tetrahidrofurano (1,9 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,9 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (6 mL) y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 1 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (352 mg, 81%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 - 1,74 (m, 8 H), 1,90 - 2,08 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,47 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,60 - 2,70 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,86 - 6,97 (m, 1 H), 7,07 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1 H), 7,18 - 7,31 (m, 3 H).

Ejemplo A69

Ácido 3-{[(4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



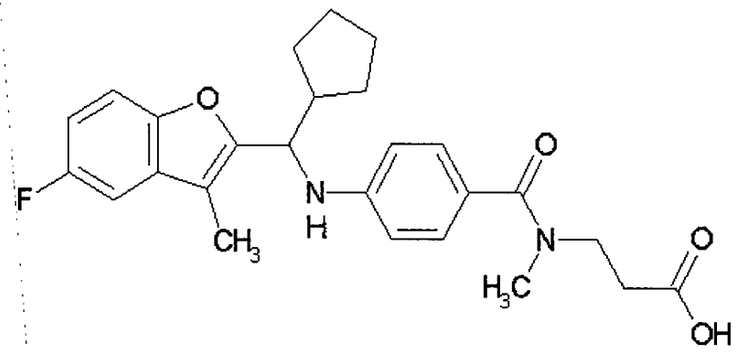
El 3-{[(4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (4,18 g) obtenido en el Ejemplo A67(5) se disolvió en hexano-etanol (1:1, relación en volumen), se sometió a HPLC usando CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y se eluyó con hexano-etanol (1:1, relación en volumen) como una fase móvil a 30 °C y a una velocidad de flujo de 60 mL/min. La fracción resultante que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto se concentró para dar una forma amorfa (2,07 g, 99,9% ee). La forma amorfa obtenida se disolvió en

etanol (9 mL) y tetrahidrofurano (9 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (8,6 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (15 mL) y la mezcla se neutralizó bajo enfriamiento con hielo con ácido clorhídrico 1 N (8,6 mL) y se agitó durante 1 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (1,81 g, 93%, 99,9% ee) como una forma amorfa incolora. El amorfo incoloro obtenido (150 mg) se cristalizó en 2-propanol/agua para dar cristales incoloros que contenían 2-propanol (140 mg). Además, el amorfo incoloro (773 mg) obtenido con anterioridad se cristalizó en etanol/agua para dar cristales con contenido de etanol (756 mg). Los cristales con contenido de etanol (756 mg) se recristalizaron en éter dietílico para dar cristales incoloros (553 mg) libres de solvente.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,15 - 1,72 (m, 7 H), 1,86 - 2,09 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,40 - 2,53 (m, 1 H), 2,62 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,91 (td, J = 8,9, 2,6 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 7,19 - 7,30 (m, 3 H).

Ejemplo A70

Ácido 3-{[(4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

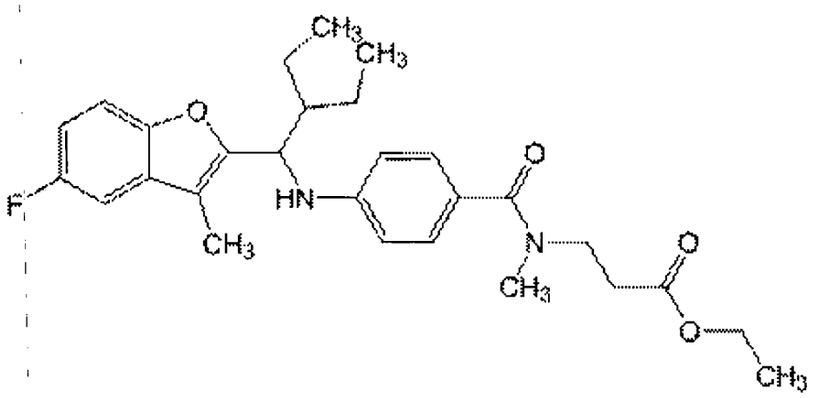


El 3-{[(4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (4,18 g) obtenido en el Ejemplo A67(5) se disolvió en hexano-etanol (1:1, relación en volumen), se sometió a HPLC usando CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y se eluyó con hexano-etanol (1:1, relación en volumen) como una fase móvil a 30 °C y a una velocidad de flujo 60 mL/min. La fracción resultante que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más largo se concentró para dar una forma amorfa (2,04 g, 99,9% ee). La forma amorfa obtenida (2,04 g) se disolvió en etanol (9 mL) y tetrahidrofurano (9 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (8,5 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (15 mL) y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (8,5 mL) bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 1 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (1,88 g, 98%, 99,9% ee) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 - 1,75 (m, 7 H), 1,86 - 2,03 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,39 - 2,54 (m, 1 H), 2,63 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 4,48 (br. s., 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,92 (td, J = 8,9, 2,7 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,16 - 7,32 (m, 3 H).

Ejemplo A71

3-{[(4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo



(1) 2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butan-1-ona

A una solución de 5-fluoro-3-metil-1-benzofurano (12,0 g) sintetizada en el Ejemplo A67(2), cloruro de 2-etilbutirilo (9,58 g)in nitrometano (240 mL) se añadió cloruro de aluminio (anhidro) (12,94 g) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna

de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 90:10, v/v) para dar el compuesto del título (15,02 g, 93%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (t, J = 7,6 Hz, 6 H), 1,59 - 1,67 (m, 2 H), 1,75 - 1,91 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 3,26 - 3,42 (m, 1 H), 7,11 - 7,35 (m, 2 H), 7,40 - 7,55 (m, 1 H).

(2) 2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butan-1-ol

2-Etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butan-1-ona (15,0 g) sintetizado con anterioridad se disolvió en un solvente mixto de metanol (50 mL)-tetrahidrofurano (250 mL) y se añadió tetraborohidrato de sodio (90%, 5,1 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (16,17 g, 100%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,75 - 0,86 (m, 3 H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,10 - 1,35 (m, 2 H), 1,66 - 1,94 (m, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 4,66 - 4,81 (m, 1 H), 6,90 - 7,02 (m, 1 H), 7,11 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 1 H).

(3) 4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}benzoato de metilo

A una solución de 2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butan-1-ol (1,00 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (320 μL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se vertió en solución

saturada acuosa de carbonato ácido de sodio helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo (1,11 g). Una solución de este aceite amarillo (1,11 g), 4-aminobenzoato de metilo (638 mg), yoduro de sodio (1,20 g) y carbonato de sodio (852 mg) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 100 °C durante 20 h. Se añadió agua para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 90:10, v/v) para dar el compuesto del título (790 mg, 52%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 6 H), 1,62 - 1,73 (m, 2 H), 1,84 - 1,94 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,46 - 4,52 (m, 1 H), 4,56 - 4,65 (m, 1 H), 4,68 - 4,76 (m, 1 H), 6,54 - 6,61 (m, 2 H), 6,85 - 7,00 (m, 1 H), 7,04 - 7,15 (m, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 1 H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2 H).

(4) ácido 4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2il)butil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}benzoato de metilo (709 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (6 mL) y etanol (6 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,7 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 h.

Se agregó solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (4,0 mL) y la mezcla luego se agitó con calentamiento a reflujo durante 2 h. Se añadieron solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio (2,0 mL) y etanol (2 mL) a la mezcla y la mezcla luego se agitó con calentamiento a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio (4,0 mL), etanol (4 mL) y tetrahidrofurano (4 mL) y la mezcla luego se agitó con calentamiento a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el ácido clorhídrico 1 N se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 70:30, v/v) para dar el compuesto del título (412 mg, 61%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,80 - 1,02 (m, 6 H), 1,32 - 1,72 (m, 4 H), 1,83 - 1,97 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 4,51 - 4,71 (m, 2 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,87 - 6,98 (m, 1 H), 7,07 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

(5) 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

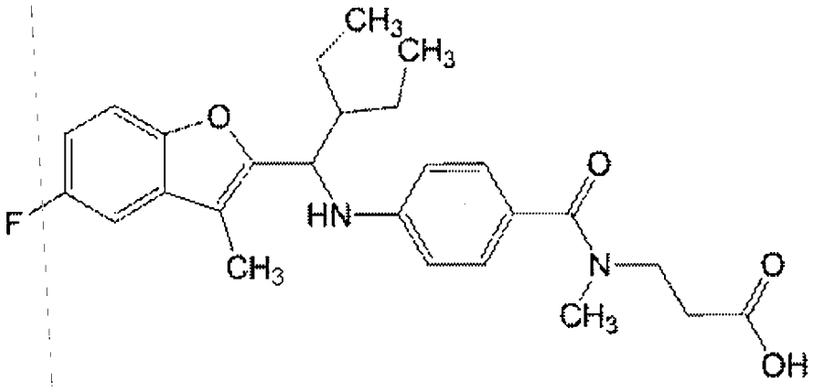
Una mezcla de ácido 4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}benzoico (10,77 g) sintetizado con anterioridad, 3-(metilamino)propanoato de etilo (4,59 g),

monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (5,34 g), trietilamina (3,53 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (6,69 g) y N,N-dimetilformamida (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 0:100, v/v) para dar el compuesto del título (9,83 g, 70%) en forma de un amorfo amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,80 - 0,88 (m, 3 H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,19 - 1,25 (m, 5 H), 1,33 - 1,54 (m, 2 H), 1,87 (dt, J = 7,3, 4,9 Hz, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,11 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,28 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,56 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,92 (td, J = 9,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H).

Ejemplo A72

Ácido 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

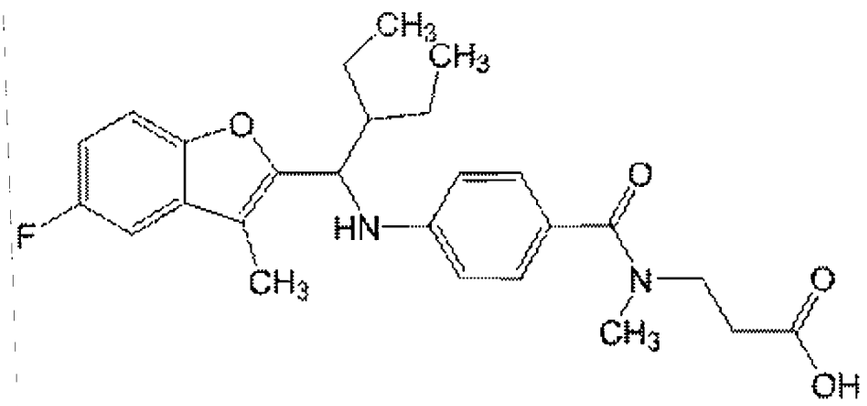


A una mezcla de 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (132 mg) obtenido en el Ejemplo A71(5) en tetrahidrofurano (1 mL) y etanol (1 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,54 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (4 mL) y ácido clorhídrico 1 N (0,54 mL) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (103 mg, 70%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,79 - 1,01 (m, 6 H), 1,12 - 1,90 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,58 - 2,69 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,66 (d, 2 H), 4,56 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,92 (td, J = 8,9, 2,7 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1 H), 7,19 - 7,36 (m, 3 H).

Ejemplo A73

Ácido 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



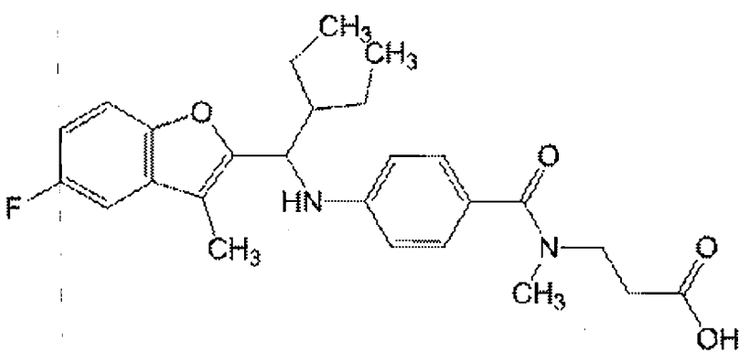
El 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (9,18 g) obtenido en el Ejemplo A71(5) se disolvió en hexano-etanol (1:1, relación en volumen), se sometió a HPLC usando CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y se eluyó con hexano-etanol (1:1, relación en volumen) como una fase móvil a temperatura ambiente y a una velocidad de flujo 60 mL/min. La fracción resultante que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto se concentró para dar una forma amorfa (4,56 g, 99,9% ee). La forma amorfa obtenida (4,56 g) se disolvió en etanol (19 mL) y tetrahidrofurano (19 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (18,6 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El solvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (18,6 mL) bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 20 min. El

precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (3,63 g, 86%, 99,9% ee) como una forma amorfa incolora. El amorfo incoloro obtenido (1,0 g) se cristalizó en 2-propanol/agua para dar cristales incoloros (927 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,11 - 1,72 (m, 4 H), 1,77 - 1,92 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,65 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,56 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,92 (td, J = 9,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,18 - 7,39 (m, 3 H).

Ejemplo A74

Ácido 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

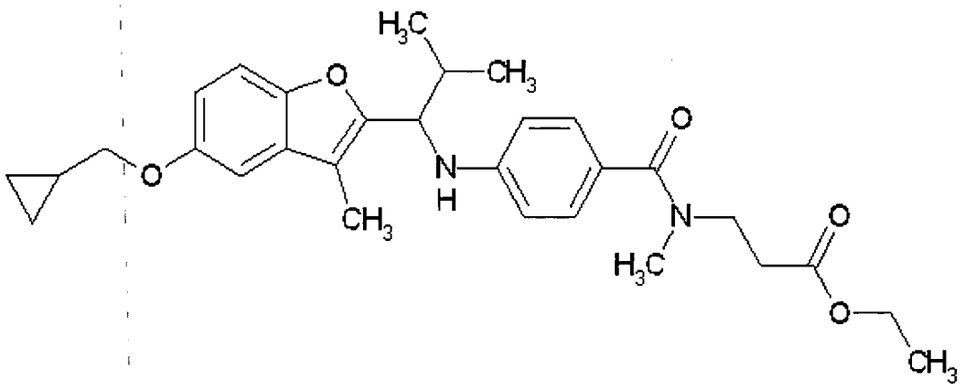


El 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (9,18 g) obtenido en el Ejemplo A71(5) se disolvió en hexano-etanol (1:1, relación en volumen), se sometió a HPLC usando CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y se eluyó con hexano-etanol (1:1,

relación en volumen) como una fase móvil a temperatura ambiente y a una velocidad de flujo 60 mL/min. La fracción resultante que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más largo se concentró para dar una forma amorfa (4,67 g, 99,9% ee). La forma amorfa obtenida (4,67 g) se disolvió en etanol (20 mL) y tetrahidrofurano (20 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (19,4 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El solvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 20 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (4,21 g, 96%, 99,9% ee). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,80 - 0,89 (m, 3 H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,16 - 1,71 (m, 4 H), 1,74 - 1,91 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,62 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,61 - 3,76 (m, 2 H), 4,56 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,92 (td, J = 9,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,16 - 7,31 (m, 3 H).

Ejemplo A75

3-[{[4-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo



(1) 1-bromo-3-metilbutan-2-ona

A una solución de 3-metil-2-butanona (43,0 g) en metanol (300 mL) se añadió gota a gota bromo (80 g) durante 20 min mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadió agua (450 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con éter dietílico (500 mL). El extracto se lavó con agua (400 mL), solución acuosa al 10% de carbonato de potasio (400 mL) y salmuera saturada (200 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (55,9 g) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,88 - 3,05 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H).

(2) 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ona

Una solución de 2',5'-dihidroxiacetofenona (25,0 g), bromometilciclopropano (24,43 g), carbonato de potasio (27,2 g) en acetonitrilo (400 mL) se agitó con calentamiento a reflujo durante 2,5 h. El bromometilciclopropano (4,4 g) se

añadió a la mezcla y la mezcla luego se agitó con calentamiento a reflujo durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el material insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 10:90, v/v) para dar 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxifenil]etanona (35,5 g) en forma de un aceite amarillo con una pureza del 70%. Una solución de la 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxifenil]etanona obtenida (35,5 g), 1-bromo-3-metilbutan-2-ona (35,5 g) sintetizada con anterioridad y carbonato de potasio (66,3 g) en N,N-dimetilformamida (350 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. 1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (22,5 mL) y N,N-dimetilformamida (300 mL) se añadieron al residuo obtenido y la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 1 N (300 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 90:10, v/v) para dar el compuesto del título (19,91 g, 45%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,29 - 0,50 (m, 2 H), 0,61 - 0,73 (m, 2 H), 1,01 - 1,46 (m, 7 H), 2,57 (s, 3 H), 3,44 - 3,68 (m, 1 H), 3,86 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,00 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1 H).

(3) 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ol

1-[5-(Ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ona (19,91 g) sintetizada con anterioridad se disolvió en un solvente mixto de metanol (40 mL)-tetrahidrofurano (200 mL) y tetraborohidrato de sodio (90%, 5,53 g) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (22,74 g, 100%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,32 - 0,42 (m, 2 H), 0,60 - 0,71 (m, 2 H), 0,81 (d, 3 H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,26 - 1,36 (m, 1 H), 1,99 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 2,17 - 2,28 (m, 4 H), 3,84 (d, 2 H), 4,45 (dd, J = 8,3, 6,4 Hz, 1 H), 6,84 - 6,96 (m, 2 H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

(4) 3-[{[4-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

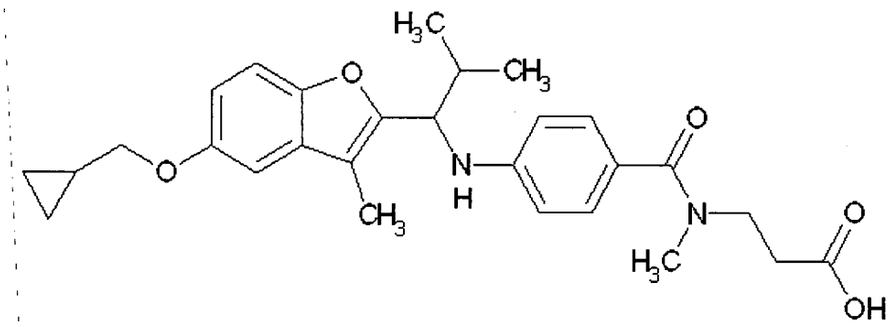
A una solución de 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ol (22,74 g) obtenida con anterioridad en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió cloruro de tionilo (6,4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la mezcla de reacción helada de 0 °C se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró, se añadieron 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (19,2 g) obtenido en el Ejemplo 2(2), yoduro de sodio (21,9 g), carbonato de sodio (15,4 g) y N,N-dimetilacetamida (200 mL) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (18,34 g, 50%) en forma de un amorfo amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,29 - 0,40 (m, 2 H), 0,58 - 0,70 (m, 2 H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,19 - 1,33 (m, 4 H), 2,17 - 2,28 (m, 4 H), 2,61 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,82 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,05 - 4,16 (m, 2 H), 4,27 -

4,38 (m, 2 H), 6,57 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,78 - 6,91 (m, 2 H), 7,17 - 7,25 (m, 3 H).

Ejemplo A76

Ácido 3-[{[4-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

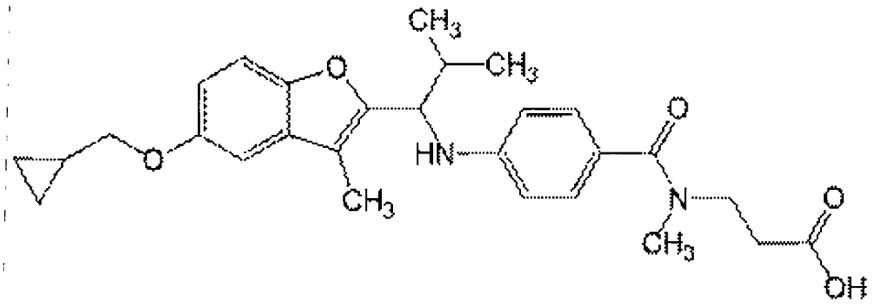


A una mezcla de 3-[{[4-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (667 mg) obtenido en el Ejemplo A75(4) en tetrahidrofurano (3 mL) y etanol (3 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en agua (4 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,6 mL) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (509 mg, 81%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,28 - 0,40 (m, 2 H), 0,58 - 0,71 (m, 2 H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,23 - 1,34 (m, 1 H), 2,17 - 2,28 (m, 4 H), 2,64 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,82 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,31 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,78 - 6,91 (m, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 3 H).

Ejemplo A77

Ácido 3-[{[4-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



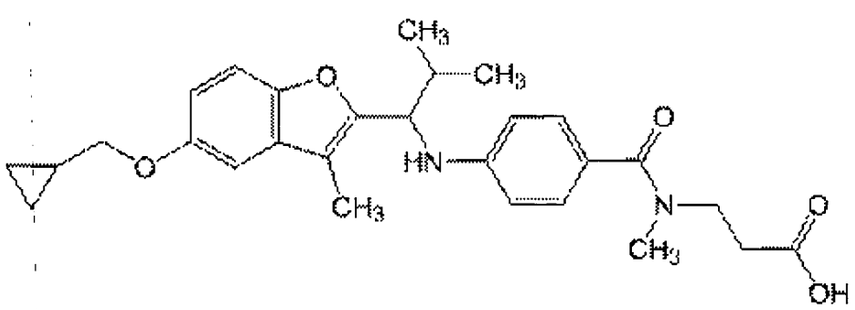
El 3-[{[4-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (18,23 g) obtenido en el Ejemplo A75(4) se disolvió en hexano-etanol (1:1, relación en volumen), se sometió a HPLC usando CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y se eluyó con hexano-etanol (1:1 - 1:4, relación en volumen) como una fase móvil a temperatura ambiente y a una velocidad de flujo 60 - 50 mL/min. La fracción resultante que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto se concentró para dar

una forma amorfa (9,08 g, 99,9% ee). La forma amorfa obtenida (4,72 g) se disolvió en etanol (19 mL) y tetrahidrofurano (19 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (18,6 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El solvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (40 mL) y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (18,6 mL) bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 20 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (4,27 g, 96%, 99,9% ee) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,31 - 0,38 (m, 2 H), 0,58 - 0,68 (m, 2 H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,28 (s, 1 H), 2,17 - 2,29 (m, 4 H), 2,63 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,82 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,31 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,78 - 6,89 (m, 2 H), 7,19 - 7,27 (m, 3 H).

Ejemplo A78

Ácido 3-[{[4-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



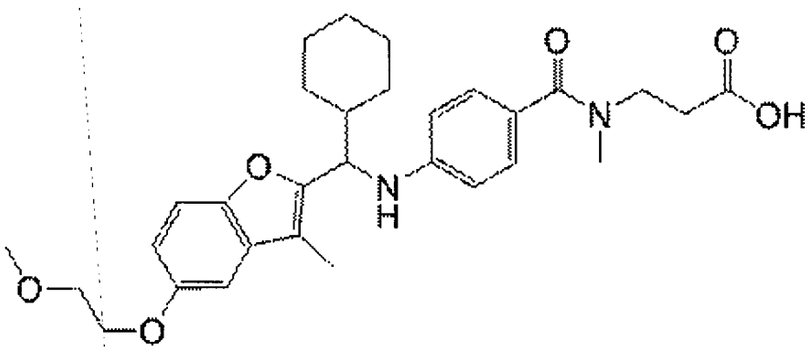
El 3-[{[4-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (18,23 g) obtenido en el Ejemplo A75(4) se disolvió en hexano-etanol (1:1, relación en volumen), se sometió a HPLC usando CHIRALPAK AD (50 mm ID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y se eluyó con hexano-etanol (1:1 - 1:4, relación en volumen) como una fase móvil a temperatura ambiente y a una velocidad de flujo 60 - 50 mL/min. La fracción resultante que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más largo se concentró para dar una forma amorfa (9,08 g, 99,9% ee). La forma amorfa obtenida (4,73 g) se disolvió en etanol (19 mL) y tetrahidrofurano (19 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (18,7 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El solvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (40 mL) y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (18,7 mL) bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (4,02 g, 90%, 98,8% ee) como una forma amorfa incolora. El amorfo incoloro obtenido (500 mg) se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar un amorfo incoloro. El amorfo incoloro obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar cristales incoloros (401 mg). Además, un producto amorfo (60 mg) obtenido por división se

cristalizó en éter dietílico/hexano para dar cristales incoloros (45 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,27 - 0,42 (m, 2 H), 0,56 - 0,66 (m, 2 H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,28 (s, 1 H), 2,18 - 2,28 (m, 4 H), 2,66 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,82 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,31 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,73 - 6,89 (m, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 3 H).

Ejemplo A79

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-[2-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)fenil]etanona

A una solución (250 mL) de 1-(2,5-dihidroxifenil)etanona (11,0 g) en acetonitrilo se añadieron bromuro de 2-metoxietilo (19,6 mL) y carbonato de potasio (12,0 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite y el filtrado se

concentró a presión reducida. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:10, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (7,6 g, 50%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,61 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 3,66 - 4,21 (m, 4 H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H), 11,84 (s, 1 H).

(2) ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metanona

1-[2-Hidroxi-5-(2-metoxietoxi)fenil]etanona (7,0 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en N,N-dimetilformamida (140 mL). Se añadieron carbonato de potasio (13,8 g) y 2-bromo-1-ciclohexiletanona (8,9 g) sintetizada en el Ejemplo A51(1) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (100 mL×2). El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en solución de N,N-dimetilformamida (100 mL), se añadió DBU (5,3 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el ácido

clorhídrico 1 N (100 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con éter dietílico (100 mL×2). El extracto se lavó con agua, solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:20, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (10,3 g, 98%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,32 - 2,00 (m, 11 H), 2,56 (s, 3 H), 3,30 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,75 - 3,85 (m, 2 H), 4,15 - 4,25 (m, 2 H), 7,04 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 1 H).

(3) ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metanol

Ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metanona (10,3 g) sintetizada en el punto (2) antes mencionado se disolvió en un solvente mixto de tetrahidrofurano (180 mL) y metanol (20 mL). La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadió borohidruro de sodio (90%, 2,7 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo nuevamente, se añadieron cuidadosamente agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (10,3 g) del compuesto objeto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,15 - 2,02 (m, 11 H), 2,56 (s, 3 H), 3,48 (s, 3 H), 3,73 - 3,87 (m, 2 H), 4,14 - 4,26 (m, 2 H), 4,44 -4,46 (m, 1 H), 7,04 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1 H).

(4) 3-[{[4-({ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

A una solución (200 mL) de ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metanol (10,3 g) sintetizada en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió cloruro de tionilo (4,7 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (100 mL) se añadió cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (150 mL), se añadieron yoduro de sodio (8,0 g), carbonato de sodio (5,3 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (8,9 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar

el compuesto objeto del título (8,5 g, 43%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 2,14 (m, 14 H), 2,21 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 3,60 - 3,81 (m, 4 H), 4,01 - 4,21 (m, 4 H), 4,27 - 4,46 (m, 2 H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,76 - 6,95 (m, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 3 H).

(5) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

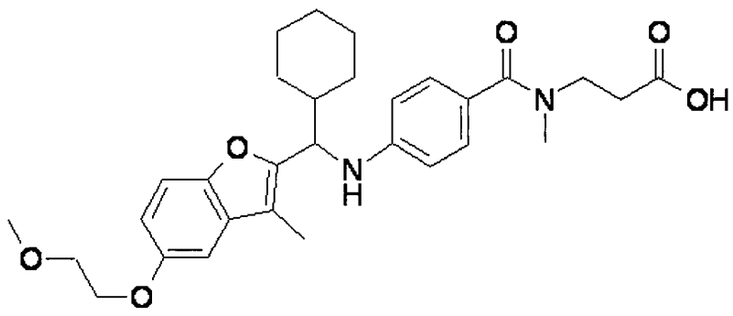
El 3-[{[4-({ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (5,4 g) sintetizado en el punto (4) antes mencionado se disolvió en etanol (150 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (15 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, el ácido clorhídrico 1 N (20 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (3,0 g, 59%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 2,14 (m, 12 H), 2,21 (s, 3 H), 2,66 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 3,60 - 3,81 (m, 4 H), 4,01 - 4,21 (m, 4 H), 4,35 (d, J =

7,8 Hz, 2 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,76 - 6,95 (m, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 3 H).

Ejemplo A80

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



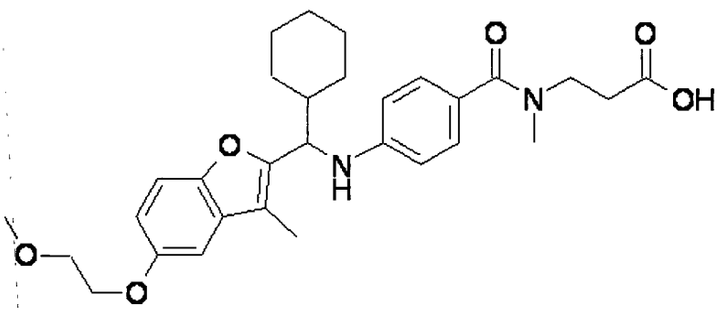
Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

El ácido 3-[{[4-({Ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico (3,0 g) sintetizado en el Ejemplo A79(5) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (5mm i.d.×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/2-propanol/ácido trifluoroacético (500/500/1), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C). A la fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se añadió

trietilamina (10 mL) y la mezcla se concentró para dar una sal de trietilamina (3,7 g) del compuesto objeto del título. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (30 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (1,49 g, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 2,14 (m, 12 H), 2,21 (s, 3 H), 2,66 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 3,60 - 3,81 (m, 4 H), 4,01 - 4,21 (m, 4 H), 4,35 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,76 - 6,95 (m, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 3 H).

Ejemplo A81

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

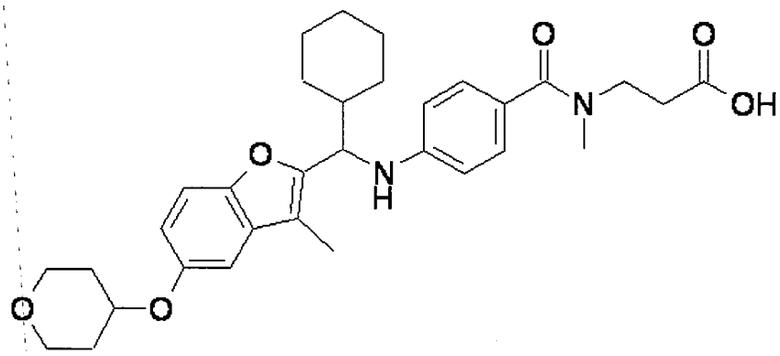


(1) Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

El ácido 3-[{[4-({Ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico (3,0 g) sintetizado en el Ejemplo A79(5) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50mm i.d.×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/2-propanol/trifluoroacético (500/500/1), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C). A la fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más largo en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se añadió trietilamina (30 mL) y la mezcla se concentró para dar una sal de trietilamina (9,2 g) del compuesto objeto del título. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (30 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (1,50 g, 99,9% ee) en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 2,14 (m, 12 H), 2,21 (s, 3 H), 2,66 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 3,60 - 3,81 (m, 4 H), 4,01 - 4,21 (m, 4 H), 4,35 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,76 - 6,95 (m, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 3 H).

Ejemplo A82

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]etanona

A una solución (400 mL) de 1-(2,5-dihidroxifenil)etanona (25,0 g) en acetonitrilo se añadieron bromuro de bencilo (19,6 mL) y carbonato de potasio (25,0 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido. El sólido obtenido se lavó con etanol-éter isopropílico para dar el compuesto objeto del título (31,0 g, 80%) en forma de un sólido verde amarillento.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 5,05 (s, 2 H), 7,11 - 7,53 (m, 8 H), 11,85 (s, 1 H).

(2) [5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metanona

A una solución (500 mL) de 1-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]etanona (29,5 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en N,N-dimetilformamida se añadieron carbonato de potasio (41,4 g) y 2-bromo-1-ciclohexiletanona (25,0 g) sintetizada en el Ejemplo A51(1) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido. El sólido obtenido se lavó con etanol-éter isopropílico para dar el compuesto objeto del título (18,0 g, 43%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,17 - 2,10 (m, 10 H), 2,56 (s, 3 H), 3,17 - 3,43 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 7,04 - 7,21 (m, 2 H), 7,30 - 7,51 (m, 6 H).

(3) ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona

La [5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metanona (7,3 g) sintetizada en el punto (2) antes mencionado se disolvió en etanol (150 mL) y tetrahidrofurano (30 mL) y se añadió complejo de carbono de paladio-etilendiamina (1,0 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm), se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el catalizador se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo

(5,2 g, cuantitativo) del compuesto objeto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,21 - 2,03 (m, 10 H), 2,54 (s, 3 H), 3,22 - 3,38 (m, 1 H), 4,78 (br. s., 1 H), 6,96 - 7,05 (m, 2 H), 7,38 (d, J = 9,5 Hz, 1 H).

(4) ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metanona

Ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona (5,2 g) sintetizada en el punto (3) antes mencionado se disolvió en dimetilformamida (100 mL) y fostato de potasio (7,4 g) y 4-metilbencensulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (9,0 g) sintetizado por el método del documento EP-A-1367058 se añadieron a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (150 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (100 mL×2). El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:10, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (7,1 g, 99%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,35 - 2,10 (m, 14 H), 2,56 (s, 3 H), 3,24 - 3,38 (m, 1 H), 3,50 - 3,65 (m, 2 H), 3,95 - 4,07 (m, 2 H), 4,50 (tt, J = 7,8, 3,9 Hz, 1 H), 7,04 - 7,16 (m, 2 H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

(5) ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metanol

Ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metanona (7,1 g) sintetizada en el punto (4) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (200 mL) y metanol (20 mL) y se añadió borohidruro de sodio (90%, 1,6 g) bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo nuevamente, agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (100 mL) se añadieron cuidadosamente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (6,7 g, 98%) del compuesto objeto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 - 2,14 (m, 15 H), 2,18 (s, 3 H), 3,57 (ddd, J = 11,6, 8,4, 3,4 Hz, 2 H), 3,93 - 4,06 (m, 2 H), 4,36 - 4,59 (m, 2 H), 6,89 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

(6) 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

Ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metanol (6,7 g) sintetizado en el punto (5) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (120 mL) y el cloruro de tionilo (2,6 mL) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (100

mL) se añadió cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (100 mL), se añadieron yoduro de sodio (5,3 g), carbonato de sodio (3,5 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (4,9 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (6,1 g, 54%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 2,10 (m, 18 H), 2,21 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,55 (ddd, J = 11,7, 8,5, 3,2 Hz, 2 H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,90 - 4,05 (m, 2 H), 4,27 - 4,52 (m, 4 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,77 - 6,96 (m, 2 H), 7,15 - 7,25 (m, 3 H).

(7) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

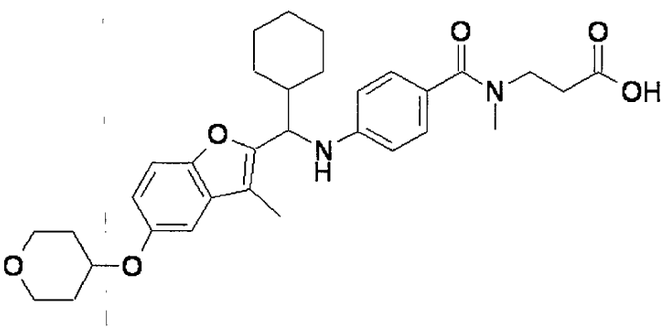
3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,6 g) sintetizado en el punto (6) antes mencionado se disolvió en etanol (20 mL), se añadió solución acuosa 1 N de

hidróxido de sodio (3 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El etanol se evaporó a presión reducida, el ácido clorhídrico 1 N (3 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetona para dar el compuesto objeto del título (0,5 g, 77%) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 - 2,14 (m, 15 H), 2,21 (s, 3 H), 2,67 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,56 (ddd, J = 11,6, 8,4, 3,0 Hz, 2 H), 3,69 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,88 - 4,08 (m, 2 H), 4,27 - 4,53 (m, 2 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,78 - 6,99 (m, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 3 H).

Ejemplo A83

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-

il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

El 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (4,0 g) sintetizado en el Ejemplo A82(6) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50mm i.d.×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (200/800), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar el compuesto objeto del título (1,8 g, 99,9% ee).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 2,10 (m, 18 H), 2,21 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,55 (ddd, J = 11,7, 8,5, 3,2 Hz, 2 H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,90 - 4,05 (m, 2 H), 4,27 - 4,52 (m, 4 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,77 - 6,96 (m, 2 H), 7,15 - 7,25 (m, 3 H).

(2) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

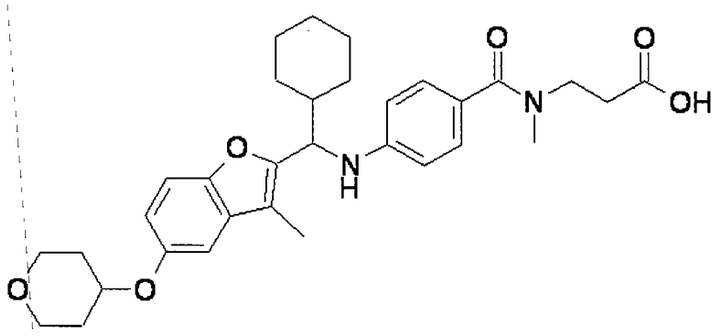
El 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (1,8 g) ópticamente resuelto en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (20 mL), una solución acuosa

1 N de hidróxido de sodio (5 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, el ácido clorhídrico 1 N (5 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetona para dar el compuesto objeto del título (1,6 g, 95%, 99,9% ee) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 - 2,14 (m, 15 H), 2,21 (s, 3 H), 2,67 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,56 (ddd, J = 11,6, 8,4, 3,0 Hz, 2 H), 3,69 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,88 - 4,08 (m, 2 H), 4,27 - 4,53 (m, 2 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,78 - 6,99 (m, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 3 H).

Ejemplo A84

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

El 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (4,0 g) sintetizado en el Ejemplo A82(6) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50mm i.d.×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (200/800), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más largo en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar el compuesto objeto del título (1,8 g, 99,9% ee).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 2,10 (m, 18 H), 2,21 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,55 (ddd, J = 11,7, 8,5, 3,2 Hz, 2 H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,90 - 4,05 (m, 2 H), 4,27 - 4,52 (m, 4 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,77 - 6,96 (m, 2 H), 7,15 - 7,25 (m, 3 H).

(2) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

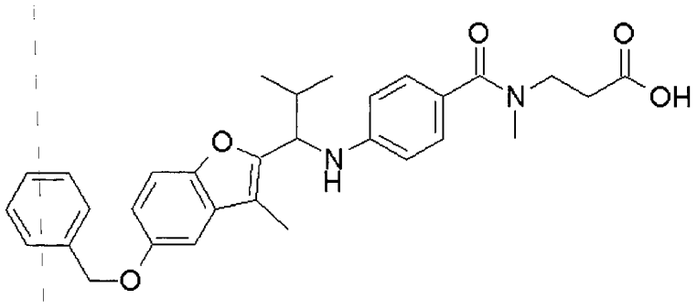
El 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de

etilo (1,8 g) ópticamente resuelto en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (20 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (5 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetona para dar el compuesto objeto del título (1,5 g, 88%, 99,9% ee) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 - 2,14 (m, 15 H), 2,21 (s, 3 H), 2,67 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,56 (ddd, J = 11,6, 8,4, 3,0 Hz, 2 H), 3,69 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,88 - 4,08 (m, 2 H), 4,27 - 4,53 (m, 2 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,78 - 6,99 (m, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 3 H).

Ejemplo A85

Ácido 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ona

A una solución (200 mL) de 1-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]etanona (16,1 g) sintetizada en el Ejemplo A82(1) en N,N-dimetilformamida se añadieron a temperatura ambiente carbonato de potasio (27,6 g) y 1-bromo-3-metilbutan-2-ona (14,3 g) sintetizada en el Ejemplo A75(1) y la mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (100 mL×2). El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 mL) y se añadió DBU (9,9 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el ácido clorhídrico 1 N (150 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con éter dietílico (100 mL×2). El extracto se lavó con agua, solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol-éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (11,7 g, 57%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,57 (s, 3 H), 3,57 (dt, J = 13,8, 6,8 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,13 - 7,21 (m, 1 H), 7,30 - 7,55 (m, 6 H).

(2)1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ol

1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ona (11,7 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en a tetrahidrofurano (150 mL) y metanol (15 mL) y se añadió borohidruro de sodio (90%, 3,0 g) bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió con hielo nuevamente, agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (100 mL) se añadieron cuidadosamente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (11,3 g, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,55 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 2,11 - 2,34 (m, 4 H), 4,46 (dd, J = 8,3, 6,0 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 6,82 - 7,08 (m, 2 H), 7,28 - 7,55 (m, 6 H).

(3) 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

El 1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ol (10,2 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (150 mL) y cloruro de tionilo (4,3 mL) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y solución saturada acuosa de

carbonato ácido de sodio (100 mL) se añadió cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (200 mL), se añadieron yoduro de sodio (7,4 g), carbonato de sodio (5,0 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (8,2 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (6,3 g, 35%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,13 - 2,33 (m, 4 H), 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,25 - 4,46 (m, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,81 - 7,02 (m, 2 H), 7,15 - 7,25 (m, 3 H), 7,30 - 7,59 (m, 5 H).

(4) ácido 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

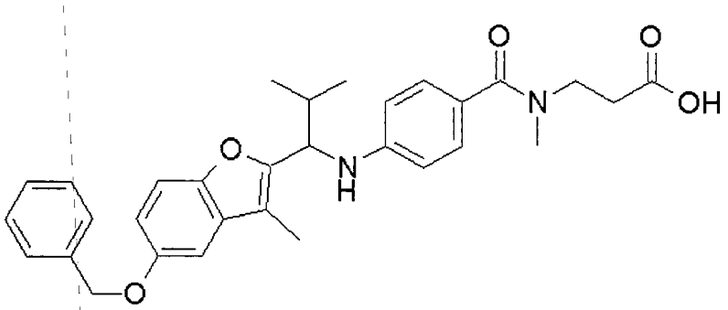
El 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,38 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado

se disolvió en etanol (5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, el ácido clorhídrico 1 N (1,5 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (0,28 g, 79%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,18 - 2,30 (m, 4 H), 2,66 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,32 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,83 - 7,02 (m, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 3 H), 7,30 - 7,53 (m, 5 H).

Ejemplo A86

Ácido 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

El 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (3,0 g) sintetizado en el Ejemplo A85(3) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50mm i.d.×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (200/800), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más largo en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar el compuesto objeto del título (1,23 g, 99,9% ee).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,13 - 2,33 (m, 4 H), 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,25 - 4,46 (m, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,81 - 7,02 (m, 2 H), 7,15 - 7,25 (m, 3 H), 7,30 - 7,59 (m, 5 H).

(2) ácido 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

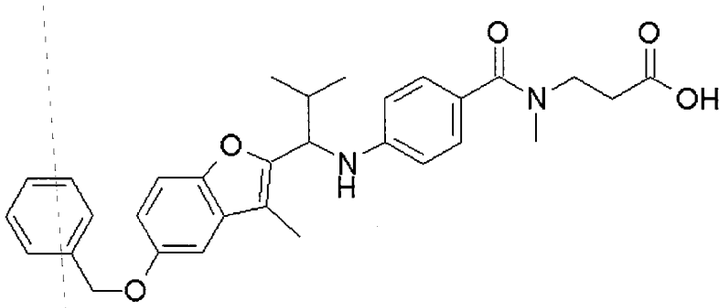
El 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (1,23 g)ópticamente resuelto en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (15 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (4 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (4 mL) se

añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (1,22 g, 95%, 99,9% ee) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,18 - 2,30 (m, 4 H), 2,66 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,32 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,83 - 7,02 (m, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 3 H), 7,30 - 7,53 (m, 5 H).

Ejemplo A87

Ácido 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

El 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de

etilo (3,0 g) sintetizado en el Ejemplo A85(3) se fraccionó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: CHIRALPAK AD (50mm i.d.×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/etanol (200/800), velocidad de flujo: 60 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C). La fracción que contenía una forma ópticamente activa con un tiempo de retención más corto en las condiciones antes mencionadas de la cromatografía líquida de alto rendimiento se concentró para dar el compuesto objeto del título (1,25 g, 99,9% ee).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,13 - 2,33 (m, 4 H), 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,25 - 4,46 (m, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,81 - 7,02 (m, 2 H), 7,15 - 7,25 (m, 3 H), 7,30 - 7,59 (m, 5 H).

(2) ácido 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

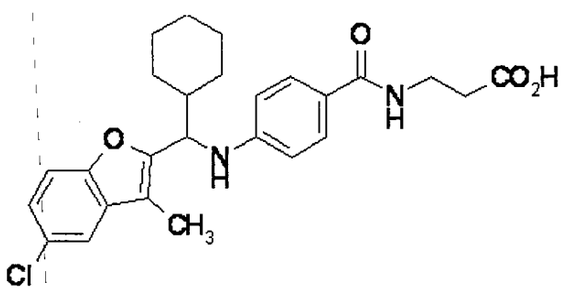
El 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (1,25 g) ópticamente resuelto en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (15 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (4 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, el ácido clorhídrico 1 N (4 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (1,08 g, 93%, 99,9% ee) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,18 - 2,30 (m, 4 H), 2,66 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,32 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,83 - 7,02 (m, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 3 H), 7,30 - 7,53 (m, 5 H).

Ejemplo A88

Ácido 3-{[(4-{[(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1)5-cloro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-benzofuran-2-carboxamida

A una solución (50 mL) de 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (5,00 g) en tetrahidrofurano se añadieron carbonato de potasio (8,10 g), yoduro de sodio (8,78 g) y 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (4,43 g) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo.

Insoluble material se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. A una solución (50 mL) del sólido obtenido en N,N-dimetilformamida se añadió 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (4,38 mL) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el ácido clorhídrico 1 N se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (2,15 g, 29%) en forma de un sólido marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,47 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 7,35 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 0,6 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 1,8, 0,6 Hz, 1 H).

(2)5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído

A una solución (40 mL) de 5-cloro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-benzofuran-2-carboxamida (2,15 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió hidruro de litio y aluminio (322 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió agua (320 µL) para neutralizar la reacción, una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (320 µL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tetrahidrofurano) para dar un sólido de color amarillo pálido. El sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico para dar el

compuesto objeto del título (1,21 g, 73%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,60 (s, 3 H), 7,43 - 7,51 (m, 2 H), 7,65 - 7,67 (m, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

(3)(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metanol

A una solución (10 mL) de 5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído (600 mg) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (4,62 mL) de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (15% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (518 mg, 60%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 - 1,41 (m, 6 H), 1,61 - 1,71 (m, 2 H), 1,75 - 1,98 (m, 3 H), 2,09 - 2,18 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 4,52 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1 H).

(4)5-cloro-2-[cloro(ciclohexil)metil]-3-metil-1-benzofurano

A una solución (10 mL) de (5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metanol (518 mg) sintetizada con anterioridad en tolueno se añadió cloruro de tionilo (163 µL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de carbonato

ácido de sodio helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (553 mg, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo pálido.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 1,48 (m, 6 H), 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,77 - 1,87 (m, 1 H), 2,10 - 2,24 (m, 4 H), 2,27 - 2,37 (m, 1 H), 4,78 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,34 - 7,38 (m, 1 H), 7,42 - 7,44 (m, 1 H).
(5) ácido 3-{[(4-{[(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

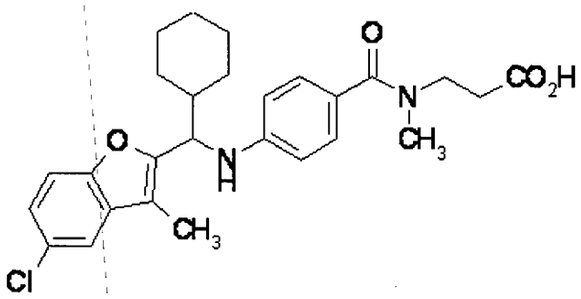
Una mezcla de 5-cloro-2-[cloro(ciclohexil)metil]-3-metil-1-benzofurano (270 mg) sintetizado con anterioridad, 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (215 mg) sintetizado en el Ejemplo 1(2), se añadieron yoduro de sodio (204 mg), carbonato de sodio (144 mg) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó durante la noche a 80 °C. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite de color amarillo pálido. A una mezcla del aceite obtenido, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y la mezcla de reacción se concentró a presión

reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (132 mg, 31%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,35 (m, 5 H), 1,44 - 1,55 (m, 1 H), 1,60 - 1,96 (m, 4 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,54 - 2,67 (m, 2 H), 3,56 - 3,68 (m, 2 H), 4,37 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,50 - 6,66 (m, 3 H), 7,12 - 7,18 (m, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A89

Ácido 3-{[(4-{[(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



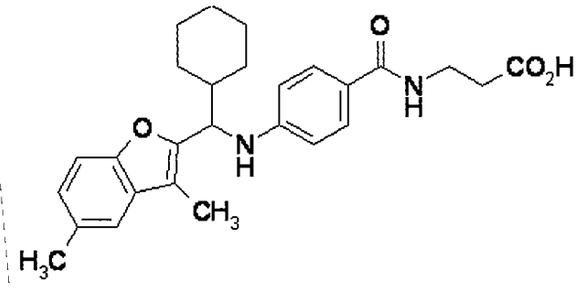
Una mezcla de 5-cloro-2-[cloro(ciclohexil)metil]-3-metil-1-benzofurano (283 mg) sintetizado en el Ejemplo A88(4), 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (238 mg) sintetizado en el Ejemplo 2(2), yoduro de sodio (214 mg), carbonato de sodio (152 mg) y N,N-

dimetilformamida (10 mL) se agitó durante la noche a 80 °C. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40% de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite de color amarillo pálido. A una mezcla del aceite obtenido, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (113 mg, 25%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,38 (m, 5 H), 1,45 - 1,56 (m, 1 H), 1,61 - 1,97 (m, 4 H), 2,02 - 2,13 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,60 - 2,69 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,13 - 7,19 (m, 1 H), 7,20 - 7,31 (m, 3 H), 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1 H).

Ejemplo A90

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3,5-dimetil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1)N-metoxi-N,3,5-trimetil-1-benzofuran-2-carboxamida

A una solución (50 mL) de 1-(2-hidroxi-5-metilfenil)etanona (5,00 g) en N,N-dimetilformamida se añadieron carbonato de potasio (9,20 g), yoduro de sodio (9,98 g) y 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (5,04 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h, luego a 80 °C durante la noche. El material insoluble se filtró, se añadió 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (5,00 mL) al filtrado y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (3,78 g, 49%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,47 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 7,19 - 7,24 (m, 1 H), 7,32 - 7,34 (m, 1 H), 7,35 - 7,39 (m, 1 H).

(2)3,5-dimetil-1-benzofuran-2-carbaldehído

A una solución (50 mL) de N-metoxi-N,3,5-trimetil-1-benzofuran-2-carboxamida (3,78 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió hidruro de litio y aluminio (307 mg) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua (350 µL) para neutralizar la reacción, una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (700 µL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano para dar el compuesto objeto del título (2,08 g, 74%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,48 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 2 H), 10,01 (s, 1 H).

(3)ciclohexil(3,5-dimetil-1-benzofuran-2-il)metanol

A una solución (20 mL) de 3,5-dimetil-1-benzofuran-2-carbaldehído (1,00 g) sintetizada con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (8,61 mL) de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción, el tetrahidrofurano se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,13 g, 76%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 0,99 (m, 1 H), 1,00 - 1,44 (m, 5 H), 1,58 - 1,70 (m, 2 H), 1,74 - 1,98 (m, 3 H), 2,09 - 2,22 (m, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 4,51 (dd, J = 8,5, 5,9 Hz, 1 H), 7,03 - 7,11 (m, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 2 H).

(4)2-[cloro(ciclohexil)metil]-3,5-dimetil-1-benzofurano

A una solución (20 mL) de ciclohexil(3,5-dimetil-1-benzofuran-2-il)metanol (1,13 g) sintetizado con anterioridad en tolueno se añadieron piridina (424 µL) y cloruro de tionilo (382 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (1,12 g, 93%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 - 0,97 (m, 1 H), 1,00 - 1,40 (m, 4 H), 1,41 - 1,51 (m, 1 H), 1,59 - 1,70 (m, 2 H), 1,76 - 1,87 (m, 1 H), 2,11 - 2,25 (m, 4 H), 2,28 - 2,38 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 4,80 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,07 - 7,12 (m, 1 H), 7,23 - 7,26 (m, 1 H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

(5) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3,5-dimetil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

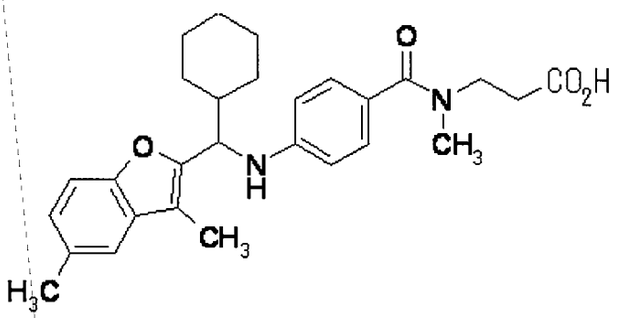
Una mezcla de 2-[cloro(ciclohexil)metil]-3,5-dimetil-1-benzofurano (400 mg) sintetizado con anterioridad, 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (343 mg) sintetizado en el Ejemplo 1(2), yoduro de sodio (327 mg), carbonato de sodio (231 mg) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 80 °C durante 5 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N

para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (45% de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite amarillo. A una mezcla del aceite obtenido, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (436 mg, 67%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,36 (m, 5 H), 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 1,59 - 1,97 (m, 4 H), 2,02 - 2,12 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,61 - 2,69 (m, 2 H), 3,60 - 3,70 (m, 2 H), 4,38 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,49 - 6,60 (m, 3 H), 7,00 - 7,06 (m, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 2 H).

Ejemplo A91

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3,5-dimetil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[ciclohexil(3,5-dimetil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

Una mezcla de 2-[cloro(ciclohexil)metil]-3,5-dimetil-1-benzofurano (400 mg) sintetizado en el Ejemplo A90(4), 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (363 mg) sintetizado en el Ejemplo 2(2), yoduro de sodio (327 mg), carbonato de sodio (231 mg) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 80 °C durante 5 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (45% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (471 mg, 66%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,36 (m, 8 H), 1,48 - 1,59 (m, 1 H), 1,60 - 1,96 (m, 4 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,57 - 2,65 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 4,32 -

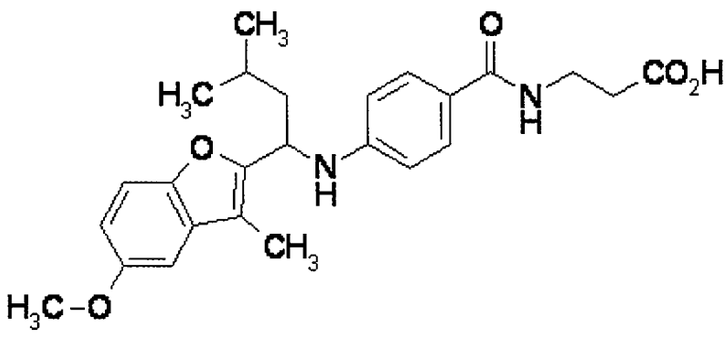
4,40 (m, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,03 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 4 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3,5-dimetil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(3,5-dimetil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (471 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (407 mg, 92%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,37 (m, 5 H), 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 1,60 - 1,97 (m, 4 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,62 - 2,73 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,37 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,00 - 7,06 (m, 1 H), 7,19 - 7,28 (m, 4 H).

Ejemplo A92

Ácido 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1)1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ol

A una solución (40 mL) de 5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído (1,91 g) sintetizado en el Ejemplo A27(2) en tetrahidrofurano se añadió una solución (15,0 mL) de 1,0M bromuro de isobutilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción, el tetrahidrofurano se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,53 g, 62%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,54 - 1,69 (m, 1 H), 1,74 - 1,96 (m, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,88 - 4,97 (m, 1 H), 6,86 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1 H).

(2)2-(1-cloro-3-metilbutil)-5-metoxi-3-metil-1-benzofurano

A una solución (10 mL) de 1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ol (761 mg) sintetizado con anterioridad en tolueno se añadieron piridina (297 µL) y cloruro de tionilo (268 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (769 mg, 94%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 - 0,96 (m, 3 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,58 - 1,75 (m, 1 H), 2,15 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 5,20 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,86 - 6,93 (m, 2 H), 7,34 (d, J = 9,4 Hz, 1 H).

(3) 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

Una mezcla de 2-(1-cloro-3-metilbutil)-5-metoxi-3-metil-1-benzofurano (380 mg) sintetizado con anterioridad, 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (350 mg) sintetizado en el Ejemplo 1(2), yoduro de sodio (443 mg), carbonato de sodio (314 mg) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 80 °C durante 5 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexano) para dar el

compuesto objeto del título (266 mg, 40%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,20 - 1,30 (m, 3 H), 1,49 - 1,64 (m, 1 H), 1,79 - 1,91 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,59 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,62 - 3,71 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,07 - 4,21 (m, 2 H), 4,30 - 4,44 (m, 1 H), 4,70 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,56 - 6,63 (m, 3 H), 6,80 - 6,85 (m, 1 H), 6,88 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

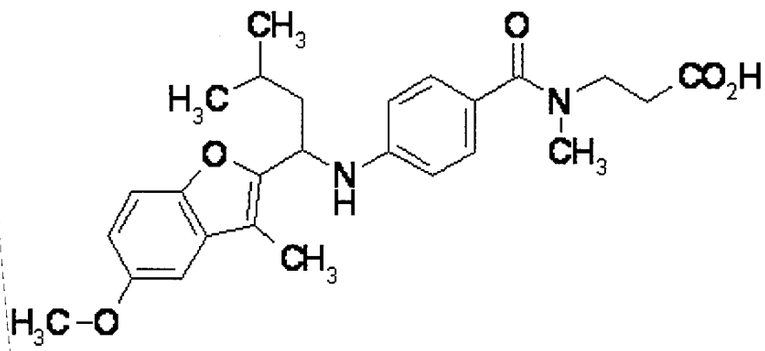
(4) ácido 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (266 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (216 mg, 86%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,48 - 1,64 (m, 1 H), 1,76 - 1,93 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,63 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,59 - 3,69 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,70 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,54 - 6,65 (m, 3 H), 6,78 - 6,85 (m, 1 H), 6,87 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A93

Ácido 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

Una mezcla de 2-(1-cloro-3-metilbutil)-5-metoxi-3-metil-1-benzofurano (380 mg) sintetizado en el Ejemplo A92(2), 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (370 mg) sintetizado en el Ejemplo 2(2), yoduro de sodio (443 mg), carbonato de sodio (314 mg) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 80 °C durante 5 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (350 mg, 51%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,19 - 1,30 (m, 3 H), 1,49 - 1,64 (m, 1

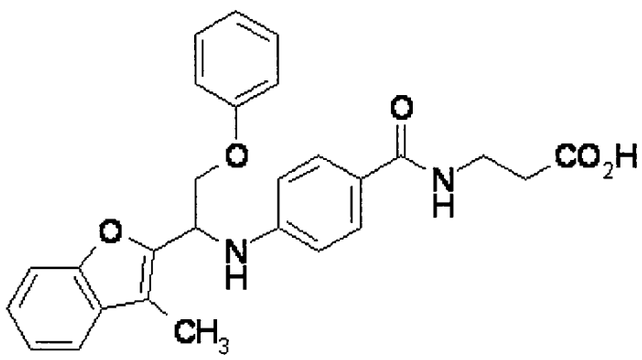
H), 1,80 - 1,89 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 4,68 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,80 - 6,86 (m, 1 H), 6,88 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (350 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (308 mg, 94%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,48 - 1,65 (m, 1 H), 1,81 - 1,89 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,65 - 2,75 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,69 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,80 - 6,86 (m, 1 H), 6,88 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 3 H).

Ejemplo A94

Ácido 3-{[(4-{[1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1)1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietanona

A una mezcla de 2-bromo-1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)etanona (1,00 g), fenol (446 mg) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (655 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (697 mg, 66%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 6,81 - 6,86 (m, 1 H), 6,98 - 7,06 (m, 2 H), 7,20 - 7,39 (m, 3 H), 7,51 - 7,57 (m, 2 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H).

(2) 4-{[1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de 1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietanona (697 mg) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (399 mg), trietilamina (2,93 mL) y cloruro de metileno (10 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (344 µL) a 0 °C bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción, el cloruro de metileno se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (20 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (2 mL) y cianoborohidruro de sodio (329 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Ácido trifluoroacético (2 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (279 mg, 27%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,32 - 4,44 (m, 2 H), 4,91 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,08 - 5,16 (m, 1 H), 6,66 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,81 - 6,99 (m, 3 H),

7,18 - 7,31 (m, 4 H), 7,38 - 7,48 (m, 2 H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

(3) ácido 4-{[1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietil]amino}benzoato de metilo (279 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,00 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (5,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (220 mg, 82%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 4,32 - 4,46 (m, 2 H), 4,92 - 5,03 (m, 1 H), 5,09 - 5,20 (m, 1 H), 6,69 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 6,93 - 7,01 (m, 1 H), 7,19 - 7,34 (m, 4 H), 7,38 - 7,51 (m, 2 H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

(4) 3-{[(4-{[1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietil]amino}benzoico (100 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (59,4 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (59,3 mg), trietilamina (72 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (74,2 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (45% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (63,0 mg, 50%) en forma de un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,59 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,62 - 3,72 (m, 2 H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,31 - 4,44 (m, 2 H), 4,78 - 4,88 (m, 1 H), 5,06 - 5,15 (m, 1 H), 6,60 - 6,71 (m, 3 H), 6,89 (dd, J = 8,8, 1,0 Hz, 2 H), 6,93 - 7,00 (m, 1 H), 7,18 - 7,31 (m, 4 H), 7,38 - 7,49 (m, 2 H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

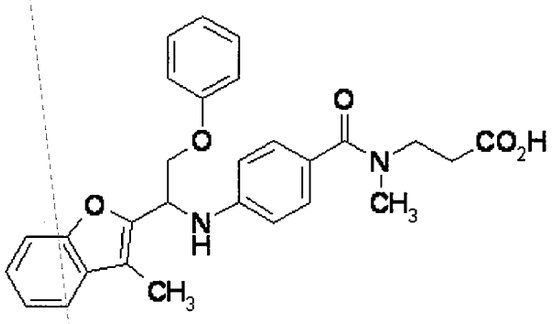
(5) ácido 3-{[(4-{[1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (63,0 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y el ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (57,5 mg, 97%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 2,68 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,63 - 3,72 (m, 2 H), 4,32 - 4,44 (m, 2 H), 5,10 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,58 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,87 - 6,92 (m, 2 H), 6,93 - 7,00 (m, 1 H), 7,18 - 7,31 (m, 4 H), 7,38 - 7,43 (m, 1 H), 7,44 - 7,49 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A95

Ácido 3-{metil[(4-{[1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 3-{metil[(4-{[1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietil]amino}benzoico (100 mg) sintetizado en el Ejemplo A94(3), 3-(metilamino)propanoato de etilo (50,8 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (59,3 mg), trietilamina (54 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (74,2 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y

la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (82,5 mg, 64%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,57 - 2,67 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,30 - 4,44 (m, 2 H), 5,08 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,90 (dd, J = 8,7, 0,9 Hz, 2 H), 6,93 - 7,01 (m, 1 H), 7,19 - 7,32 (m, 6 H), 7,38 - 7,50 (m, 2 H).

(2) ácido 3-{metil[(4-{[1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

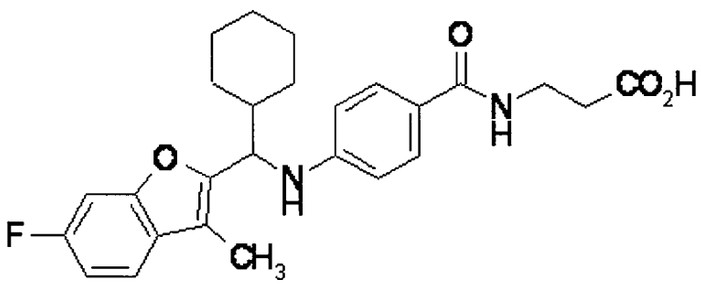
A una mezcla de 3-{metil[(4-{[1-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-fenoxietil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (82,5 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (54,8 mg, 70%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 2,61 - 2,72 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,30 - 4,42 (m,

2 H), 5,08 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,86 - 6,92 (m, 2 H), 6,92 - 7,00 (m, 1 H), 7,18 - 7,31 (m, 6 H), 7,38 - 7,43 (m, 1 H), 7,44 - 7,49 (m, 1 H).

Ejemplo A96

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1)6-fluoro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-benzofuran-2-carboxamida

A una solución (50 mL) de 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (5,00 g) en N,N-dimetilformamida se añadieron 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (4,90 g), yoduro de sodio (9,71 g) y carbonato de potasio (8,96 g) y la mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el material insoluble se filtró. 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (4,85 mL) se añadió al filtrado y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% de acetato de

etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (3,65 g, 47%) en forma de un aceite de color marrón pálido

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,50 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 7,01 - 7,11 (m, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1 H).

(2)6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído

A una solución (50 mL) de 6-fluoro-N-metoxi-N,3-dimetil-1-benzofuran-2-carboxamida (3,65 g) sintetizada con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió hidruro de litio y aluminio (292 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió agua (300 µL) para neutralizar la reacción, una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (600 µL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,88 g, 69%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,62 (s, 3 H), 7,07 - 7,15 (m, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 1 H), 9,99 (s, 1 H).

(3)ciclohexil(6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol

A una solución (20 mL) de 6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído (940 mg) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (7,92 mL) de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción,

S89

el tetrahidrofurano se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (15% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (931 mg, 67%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 - 1,00 (m, 1 H), 1,00 - 1,44 (m, 5 H), 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,76 - 1,99 (m, 3 H), 2,10 - 2,23 (m, 4 H), 4,50 (dd, J = 8,3, 6,1 Hz, 1 H), 6,94 - 7,02 (m, 1 H), 7,10 - 7,17 (m, 1 H), 7,34 - 7,40 (m, 1 H).

(4) 2-[cloro(ciclohexil)metil]-6-fluoro-3-metil-1-benzofurano

A una solución (20 mL) de ciclohexil(6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol (931 mg) sintetizado con anterioridad en tolueno se añadió cloruro de tionilo (311 µL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (945 mg, 95%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 - 0,98 (m, 1 H), 0,99 - 1,52 (m, 5 H), 1,60 - 1,72 (m, 2 H), 1,76 - 1,89 (m, 1 H), 2,11 - 2,25 (m, 4 H), 2,26 - 2,39 (m, 1 H), 4,79 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,96 - 7,04 (m, 1 H), 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H).

(5) ácido 4-{[ciclohexil(6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 2-[cloro(ciclohexil)metil]-6-fluoro-3-metil-1-benzofurano (945 mg) sintetizado con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (508 mg), yoduro de sodio (1,01 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de sodio (712 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar un sólido amarillo. A una mezcla del sólido obtenido, tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10,0 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (40 mL) y ácido clorhídrico 1 N (10,0 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (722 mg, 56%) en forma de un sólido marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,38 (m, 5 H), 1,46 - 1,57 (m, 1 H), 1,61 - 1,98 (m, 4 H), 2,02 - 2,13 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 4,40 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,51 - 4,74 (m, 1 H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,91 - 7,00 (m, 1 H), 7,06 - 7,12 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(6) 3-{[(4-{[ciclohexil(6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoico (350 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (212 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (211 mg), trietilamina (383 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (403 mg, 91%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,39 (m, 8 H), 1,46 - 1,57 (m, 1 H), 1,62 - 1,97 (m, 4 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,58 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,61 - 3,70 (m, 2 H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,32 - 4,47 (m, 2 H), 6,54 - 6,63 (m, 3 H), 6,90 - 7,00 (m, 1 H), 7,05 - 7,12 (m, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

(7) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato

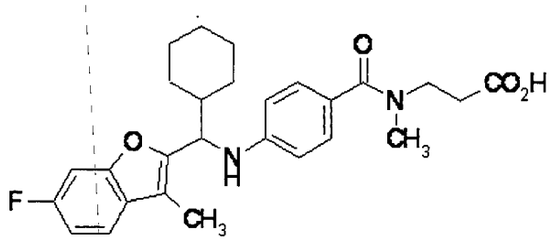
S92

de etilo (403 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (355 mg, 93%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,37 (m, 5 H), 1,44 - 1,56 (m, 1 H), 1,60 - 1,96 (m, 4 H), 2,00 - 2,12 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,53 - 2,66 (m, 2 H), 3,54 - 3,67 (m, 2 H), 4,35 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,48 - 6,64 (m, 3 H), 6,89 - 6,99 (m, 1 H), 7,03 - 7,11 (m, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A97

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[ciclohexil(6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoico (350 mg) sintetizado en el Ejemplo A96(5), 3-(metilamino)propanoato de etilo (181 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (211 mg), trietilamina (383 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (265 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (432 mg, 95%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,37 (m, 8 H), 1,46 - 1,56 (m, 1 H), 1,60 - 1,96 (m, 4 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 4,27 - 4,39 (m, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,91 - 7,00 (m, 1 H), 7,06 - 7,12 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

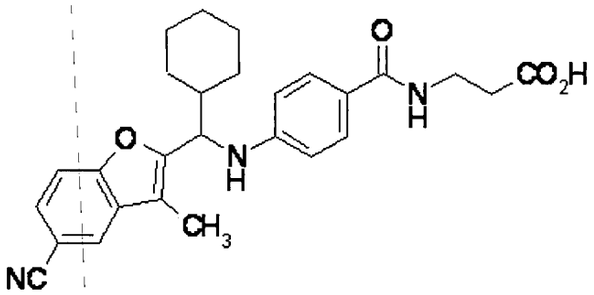
A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(6-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de

etilo (432 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (367 mg, 90%) en forma de un sólido de color rojo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,37 (m, 5 H), 1,46 - 1,57 (m, 1 H), 1,61 - 1,96 (m, 4 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,67 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,35 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,91 - 7,00 (m, 1 H), 7,06 - 7,12 (m, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 2 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H).

Ejemplo A98

Ácido 3-{[(4-{[(5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo

A una solución (100 mL) de 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etanona (10,0 g) en N,N-dimetilformamida se

añadieron bromoacetato de metilo (4,85 mL) y carbonato de potasio (12,9 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material insoluble se filtró, se añadió 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (6,95 mL) al filtrado y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (6,06 g, 48%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,51 - 7,56 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 1,9 Hz, 1 H).

(2) 5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo

A una mezcla de 5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo (6,06 g) sintetizado con anterioridad, cianuro de zinc (2,64 g) y N,N-dimetilformamida (60 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,31 g) y la mezcla se desgasificó y se agitó bajo una atmósfera de argón a 80 °C durante la noche. Se añadió agua para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (4,20 g, 87%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,61 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,69 - 7,74 (m, 1 H), 8,00 (d, J = 0,9 Hz, 1 H).

(3) ácido 5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-carboxílico

A una mezcla de 5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo (4,20 g) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (80 mL), agua (20 mL) y metanol (20 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,64 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (3,58 g, 91%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,55 (s, 3 H), 7,85 - 7,89 (m, 1 H), 7,91 - 7,95 (m, 1 H), 8,44 - 8,47 (m, 1 H), 13,76 (br s, 1 H).

(4) 2-formil-3-metil-1-benzofuran-5-carbonitrilo

A ácido 5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-carboxílico (2,58 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano (30 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (1,32 mL) y varias gotas de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con éter diisopropílico para dar un sólido de color marrón pálido. A una solución (50 mL) del sólido obtenido en tetrahidrofurano se añadió una

solución 1,1 M (12,0 mL) de hidruro de tri(isobutoxi)aluminio y litio en tetrahidrofurano a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 h, luego a 0 °C durante 3 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color marrón pálido. A una solución (40 mL) del sólido obtenido en tetrahidrofurano se añadió dióxido de manganeso activo (10,0 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. El dióxido de manganeso se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (1,49 g, 63%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1 H), 8,05 - 8,08 (m, 1 H), 10,08 (s, 1 H).

(5) 2-[ciclohexil(hidroxi)metil]-3-metil-1-benzofuran-5-carbonitrilo

A una solución (30 mL) de 2-formil-3-metil-1-benzofuran-5-carbonitrilo (1,49 g) sintetizada con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (12,1 mL) de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% de acetato de etilo/hexano) y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo) para dar el compuesto objeto del título (922 mg, 43%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 1,43 (m, 6 H), 1,48 - 1,99 (m, 5 H), 2,03 - 2,19 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 4,56 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 1 H), 7,47 - 7,51 (m, 1 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H), 7,78 - 7,81 (m, 1 H).

(6) 2-[cloro(ciclohexil)metil]-3-metil-1-benzofuran-5-carbonitrilo

A una solución (10 mL) de 2-[ciclohexil(hidroxi)metil]-3-metil-1-benzofuran-5-carbonitrilo (922 mg) sintetizada con anterioridad en tolueno se añadió cloruro de tionilo (374 µL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (868 mg, 88%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 - 1,55 (m, 6 H), 1,62 - 1,74 (m, 2 H), 1,79 - 1,90 (m, 1 H), 2,10 - 2,22 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,28 - 2,39 (m, 1 H), 4,80 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,51 - 7,55 (m, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 1 H), 7,81 - 7,83 (m, 1 H).

(7) ácido 4-{[(5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 2-[cloro(ciclohexil)metil]-3-metil-1-benzofuran-5-carbonitrilo (868 mg) sintetizado con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (546 mg), yoduro de sodio (902 mg) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de sodio (638 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetato de etilo/hexano) para dar un sólido de color marrón pálido. A una mezcla del sólido obtenido, tetrahidrofurano (20 mL), agua (8 mL) y etanol (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (3,38 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (40 mL) y ácido clorhídrico 1 N (3,50 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (621 mg, 53%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 1,41 (m, 5 H), 1,44 - 1,56 (m, 1 H), 1,62 - 2,01 (m, 4 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 4,40 - 4,51 (m, 1 H), 4,52 - 4,67 (m, 1 H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 1 H), 7,75 - 7,77 (m, 1 H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(8) 3-{[(4-{[(5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[(5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico (250 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (148 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (148 mg), trietilamina (269 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (185 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (195 mg, 62%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,38 (m, 8 H), 1,45 - 1,63 (m, 3 H), 1,63 - 1,99 (m, 2 H), 2,03 - 2,15 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,54 - 2,61 (m, 2 H), 3,61 - 3,70 (m, 2 H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,39 - 4,46 (m, 1 H), 6,53 - 6,64 (m, 3 H), 7,41 - 7,45 (m, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).

(9) ácido 3-{[(4-{[(5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

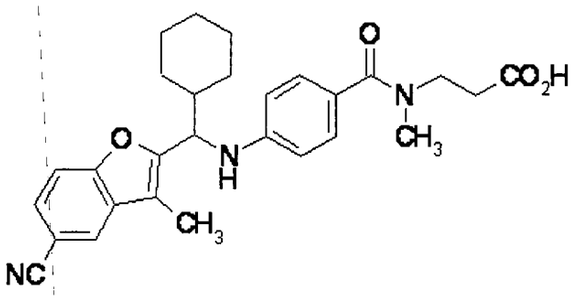
A una mezcla de 3-{[(4-{[(5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (195 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución

acuosa 1 N de hidróxido de litio (800 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (800 µL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (168 mg, 92%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,37 (m, 5 H), 1,43 - 1,54 (m, 1 H), 1,62 - 1,98 (m, 4 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,57 - 2,67 (m, 2 H), 3,54 - 3,70 (m, 2 H), 4,42 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,51 - 6,65 (m, 3 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,45 - 7,56 (m, 3 H), 7,74 (d, J = 1,1 Hz, 1 H).

Ejemplo A99

Ácido 3-{[(4-{[(5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[(5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[(5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico (250 mg) sintetizado en el Ejemplo A98(7), 3-(metilamino)propanoato de etilo (127 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (148 mg), trietilamina (269 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (185 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (193 mg, 60%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,38 (m, 8 H), 1,44 - 1,54 (m, 1 H), 1,62 - 1,98 (m, 4 H), 2,05 - 2,15 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,26 - 4,33 (m, 1 H), 4,40 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,40 - 7,46 (m, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[(5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

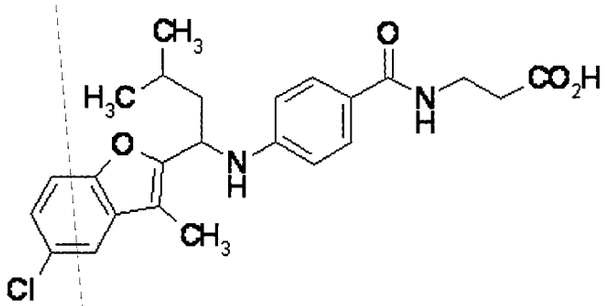
A una mezcla de 3-{[(4-{[(5-ciano-3-metil-1-benzofuran-2-

il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propan oato de etilo (193 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (770 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (770 µL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (163 mg, 90%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,37 (m, 5 H), 1,44 - 1,54 (m, 1 H), 1,62 - 1,98 (m, 4 H), 2,04 - 2,15 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,61 - 2,70 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,40 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,40 - 7,46 (m, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 1,1 Hz, 1 H).

Ejemplo A100

Ácido 3-{[(4-{[1-(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1)1-(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ol

A una solución (20 mL) de 5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído (1,00 g) sintetizado en el Ejemplo A88(2) en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (10,3 mL) de bromuro de isobutilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (650 mg, 50%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 - 0,98 (m, 6 H), 1,53 - 1,70 (m, 1 H), 1,71 - 1,97 (m, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 4,89 - 4,98 (m, 1 H), 7,19 - 7,23 (m, 1 H), 7,31 - 7,35 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 2,2 Hz, 1 H).

(2) 5-cloro-2-(1-cloro-3-metilbutil)-3-metil-1-benzofurano

A una solución (10 mL) de 1-(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutan-1-ol (650 mg) sintetizado con anterioridad en tolueno se añadió cloruro de tionilo (225 µL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (668 mg, 96%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (d, J = 2,5 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 2,7 Hz, 3 H), 1,58 - 1,74 (m, 1 H), 2,06 - 2,21 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 5,17 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,34 - 7,38 (m, 1 H), 7,44 (d, J = 2,2 Hz, 1 H).

(3) ácido 4-{[1-(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}benzoico

A una mezcla de 5-cloro-2-(1-cloro-3-metilbutil)-3-metil-1-benzofurano (668 mg) sintetizado con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (410 mg), yoduro de sodio (737 mg) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de sodio (521 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (15% de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite amarillo. A una mezcla del aceite obtenido, tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10,0 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 8 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (10,0 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (394 mg, 43%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,47 - 1,65 (m, 1 H), 1,87 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 4,75 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,58 (d,

J = 8,7 Hz, 2 H), 7,16 - 7,21 (m, 1 H), 7,27 - 7,31 (m, 1 H), 7,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

(4) 3-{[(4-{[1-(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[1-(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}benzoico (180 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (112 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (111 mg), trietilamina (202 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (139 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (196 mg, 86%) en forma de un aceite incoloro.

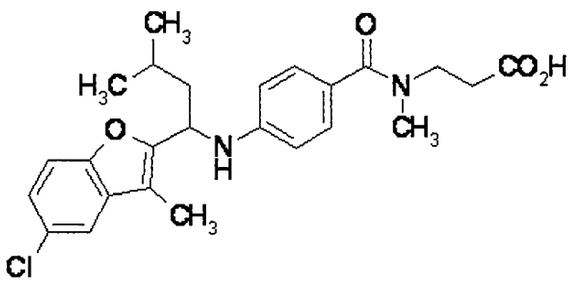
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,48 - 1,64 (m, 1 H), 1,85 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,55 - 2,62 (m, 2 H), 3,61 - 3,69 (m, 2 H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,30 - 4,39 (m, 1 H), 4,65 - 4,76 (m, 1 H), 6,53 - 6,65 (m, 3 H), 7,13 - 7,19 (m, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 7,38 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(5) ácido 3-{[(4-{[1-(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[1-(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (196 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,50 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (170 mg, 92%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,48 - 1,63 (m, 1 H), 1,85 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,64 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,60 - 3,69 (m, 2 H), 4,70 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,62 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,14 - 7,19 (m, 1 H), 7,24 - 7,29 (m, 1 H), 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A101

Ácido 3-{[(4-{[1-(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[1-(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[1-(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}benzoico (180 mg) sintetizado en el Ejemplo A100(3), 3-(metilamino)propanoato de etilo (95,2 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (111 mg), trietilamina (202 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (139 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (55% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (199 mg, 85%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,49 - 1,64 (m, 1 H), 1,84 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,56 -

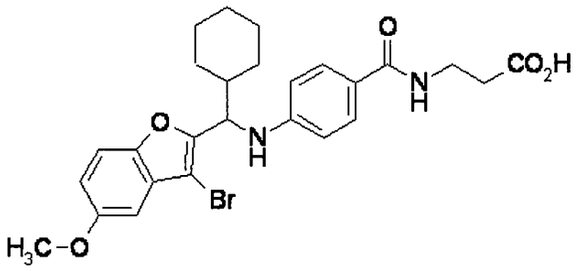
2,67 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,06 - 4,17 (m, 2 H), 4,19 - 4,29 (m, 1 H), 4,63 - 4,73 (m, 1 H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,14 - 7,19 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,25 - 7,29 (m, 1 H), 7,38 (d, J = 2,2 Hz, 1 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[1-(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[1-(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-3-metilbutil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (199 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,50 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (174 mg, 93%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,48 - 1,64 (m, 1 H), 1,85 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,67 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,69 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 7,22 - 7,31 (m, 3 H), 7,39 (d, J = 1,9 Hz, 1 H).

Ejemplo A102

Ácido 3-{[(4-{[(3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) N,5-dimetoxi-N-metil-1-benzofuran-2-carboxamida

A una solución (100 mL) de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (10,0 g) en N,N-dimetilformamida se añadieron 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (12,1 g), yoduro de sodio (24,0 g) y carbonato de potasio (22,1 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el material insoluble se filtró. Al filtrado se añadió 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (9,82 mL) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (9,42 g, 61%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,42 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 7,01 - 7,06 (m, 1 H), 7,07 - 7,09 (m, 1 H), 7,43 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H).

(2) 3-bromo-N,5-dimetoxi-N-metil-1-benzofuran-2-carboxamida

A una solución (100 mL) de N,5-dimetoxi-N-metil-1-benzofuran-2-carboxamida (9,24 g) sintetizado con anterioridad en ácido acético se añadió gota a gota bromo (2,21 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (9,48 g, 77%) en forma de un sólido anaranjado.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,43 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 2 H).

(3)3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-carbaldehído

A una solución (40 mL) de 3-bromo-N,5-dimetoxi-N-metil-1-benzofuran-2-carboxamida (4,00 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió hidruro de litio y aluminio (241 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió adicionalmente hidruro de litio y aluminio (241 mg) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (880 mg, 27%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,96 (s, 3 H), 7,17 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,55 - 7,56 (m, 1 H), 9,85 (s, 1 H).

(4) (3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metanol

A una solución (50 mL) de 3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-carbaldehído (2,26 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (13,3 mL) de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, luego a 0 °C durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción, el tetrahidrofurano se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,82 g, 67%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 1,37 (m, 5 H), 1,49 - 1,60 (m, 1 H), 1,62 - 2,02 (m, 6 H), 3,93 (s, 3 H), 4,53 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

(5) 3-bromo-2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-metoxi-1-benzofurano

A una solución (20 mL) de (3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metanol (1,82 g) sintetizada con anterioridad en tolueno se añadió cloruro de tionilo (469 µL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida

para dar el compuesto objeto del título (1,73 g, 90%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 - 1,39 (m, 5 H), 1,51 - 1,87 (m, 4 H), 2,03 - 2,21 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

(6) ácido 4-{[(3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 3-bromo-2-[cloro(ciclohexil)metil]-5-metoxi-1-benzofurano (1,73 g) sintetizado con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (878 mg), yoduro de sodio (1,45 g) y N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió carbonato de sodio (1,03 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite amarillo. A una mezcla del aceite obtenido, tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10,0 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (10,0 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (318 mg, 14%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 - 1,37 (m, 5 H), 1,55 - 1,86 (m, 4 H), 1,87 - 2,02 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,44 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,61 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,29 - 7,35 (m, 1 H), 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

(7) 3-{[(4-{[(3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[(3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico (125 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (63,0 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (62,9 mg), trietilamina (114 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (78,6 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (134 mg, 88%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 - 1,37 (m, 8 H), 1,54 - 1,85 (m, 4 H), 1,87 - 1,99 (m, 2 H), 2,56 - 2,61 (m, 2 H), 3,62 - 3,70 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,36 - 4,41 (m, 2 H), 6,53 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 6,56 -

6,64 (m, 3 H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

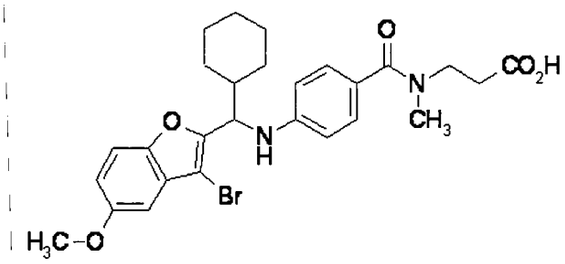
(8) ácido 3-{[(4-{[(3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[(3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (134 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (116 mg, 91%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,35 (m, 5 H), 1,53 - 1,84 (m, 4 H), 1,84 - 1,99 (m, 2 H), 2,61 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,59 - 3,68 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,38 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,52 - 6,66 (m, 4 H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A103

Ácido 3-{[(4-{[(3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[(3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[(3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico (125 mg) sintetizado en el Ejemplo A102(6), 3-(metilamino)propanoato de etilo (53,8 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (62,9 mg), trietilamina (114 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (78,6 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (35% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (124 mg, 79%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 - 1,36 (m, 8 H), 1,55 - 1,85 (m, 4 H), 1,86 - 2,00 (m, 2 H), 2,62 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H),

4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,24 - 4,41 (m, 2 H), 6,54 - 6,55 (m, 1 H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,30 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1 H).

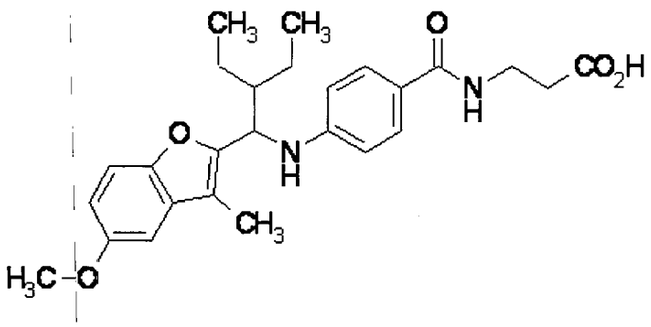
(2) ácido 3-{[(4-{[(3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[(3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (124 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (500 µL) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 mL) y ácido clorhídrico 1 N (500 µL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (107 mg, 91%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 - 1,36 (m, 5 H), 1,53 - 1,84 (m, 4 H), 1,85 - 2,00 (m, 2 H), 2,62 - 2,75 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,37

(d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,22 - 7,35 (m, 3 H).

Ejemplo A104

Ácido 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) ácido (2-acetil-4-metoxifenoxi)acético

A una mezcla de 1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)etanona (25,0 g), bromoacetato de metilo (15,5 mL) y N,N-dimetilformamida (250 mL) se añadió carbonato de potasio (31,1 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material insoluble se filtró, el ácido clorhídrico 1 N se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón. A una mezcla del sólido obtenido, tetrahidrofurano (300 mL) y etanol (300 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (300 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N

(300 mL) se añadió al residuo a 0 °C y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (34,2 g, cuantitativo) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,67 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,72 (s, 2 H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,04 - 7,09 (m, 1 H), 7,29 (d, J = 3,0 Hz, 1 H).

(2) 5-metoxi-3-metil-1-benzofurano

Una mezcla de ácido (2-acetil-4-metoxifenoxi)acético (10,0 g) sintetizado con anterioridad, anhídrido acético (18,3 g) y ácido acético (100 mL) se agitó a 110 °C durante 5 h, se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (5,87 g, 81%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,21 (d, J = 1,1 Hz, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 6,85 - 6,91 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,35 - 7,39 (m, 1 H).

(3) 2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butan-1-ona

A una mezcla de 5-metoxi-3-metil-1-benzofurano (2,00 g) sintetizado con anterioridad, cloruro de 2-etilbutanoilo (1,85 mL) y nitrometano (30 mL) se añadió cloruro de aluminio (3,28 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió agua para neutralizar la reacción y la

mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (3,12 g, 97%) en forma de un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 - 0,95 (m, 6 H), 1,52 - 1,66 (m, 2 H), 1,72 - 1,88 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 3,29 - 3,41 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 7,00 - 7,02 (m, 1 H), 7,06 - 7,11 (m, 1 H), 7,37 - 7,42 (m, 1 H).

(4) 4-{[2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de 2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butan-1-ona (800 mg) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (464 mg), trietilamina (3,43 mL) y cloruro de metileno (10 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (404 µL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción, el cloruro de metileno se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (20 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (882 µL) y cianoborohidruro de sodio (386 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio

para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (718 mg, 59%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,14 - 1,74 (m, 4 H), 1,81 - 1,95 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,47 - 4,53 (m, 1 H), 4,59 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,81 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(5) ácido 4-{[2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}benzoato de metilo (718 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,00 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (5,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (574 mg, 83%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,16 - 1,74 (m, 4 H), 1,82 - 1,95 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,54 - 4,66 (m, 2 H), 6,58

(d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(6) 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}benzoico (250 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (151 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (151 mg), trietilamina (275 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (188 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (55% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (85,0 mg, 27%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,30 - 1,74 (m, 4 H), 1,81 - 1,93 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,54 - 2,62 (m, 2 H), 3,65 (q, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,40 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,52 - 4,60 (m, 1 H), 6,53 - 6,62 (m, 3 H), 6,78 - 6,84 (m, 1 H), 6,86 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

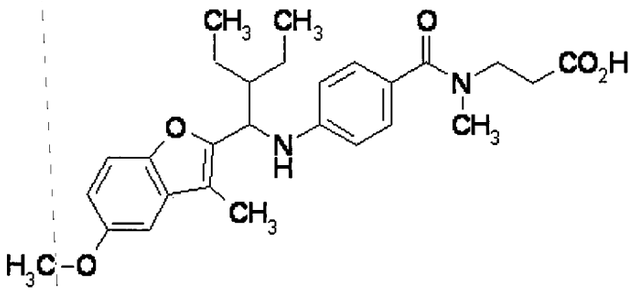
(7) ácido 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (85,0 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (75,4 mg, 94%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,14 - 1,72 (m, 4 H), 1,79 - 1,93 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,62 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,58 - 3,68 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,57 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,52 - 6,62 (m, 3 H), 6,81 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

Ejemplo A105

Ácido 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}benzoico (250 mg) sintetizado en el Ejemplo A104(5), 3-(metilamino)propanoato de etilo (129 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (151 mg), trietilamina (275 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (188 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (55% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (261 mg, 81%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,29 - 1,73 (m, 4 H), 1,79 - 1,93 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,61 (t, J =

7,1 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,28 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,50 - 4,58 (m, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,79 - 6,83 (m, 1 H), 6,86 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

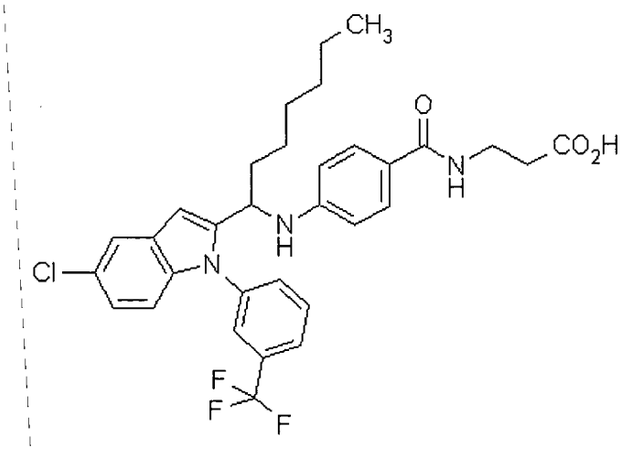
(2) ácido 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (261 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (231 mg, 94%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,15 - 1,73 (m, 4 H), 1,80 - 1,93 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,65 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,55 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 3 H).

Ejemplo A106

Ácido 3-[({4-[(1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 5-cloro-N-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida

A una mezcla de ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (15,0 g), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (8,97 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (14,1 g), trietilamina (25,6 mL) y N,N-dimetilformamida (200 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (17,6 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción, el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (15,5 g, 84%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,43 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 7,14 - 7,18 (m, 1 H), 7,25 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,36

627

(d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 9,32 (br s, 1 H).

(2) 1-(5-cloro-1H-indol-2-il)heptan-1-ona

A una solución (100 mL) de 5-cloro-N-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (9,14 g) sintetizada con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió una solución 2,3 M (50,0 mL) de hexil-litio en hexano a -78 °C y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. Se añadió además una solución 2,3 M (38,3 mL) de hexil-litio en hexano y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano para dar el compuesto objeto del título (6,90 g, 68%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 - 0,95 (m, 3 H), 1,26 - 1,48 (m, 6 H), 1,71 - 1,85 (m, 2 H), 2,92 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,11 - 7,14 (m, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,66 - 7,70 (m, 1 H), 9,05 - 9,19 (m, 1 H).

(3) 1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptan-1-ona

Una mezcla de 1-(5-cloro-1H-indol-2-il)heptan-1-one (9,14 g) sintetizado con anterioridad, 3-yodobenzotrifluoruro (1,97 mL), bromuro de cobre (I) (327 mg), carbonato de potasio (2,36 g) y N-metil-2-pirrolidona (30 mL) se

desgasificó y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 180 °C durante 1 día. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (0,78 g, 17%) en forma de un aceite marrón. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 0,92 (m, 3 H), 1,22 - 1,41 (m, 6 H), 1,62 - 1,74 (m, 2 H), 2,90 - 2,97 (m, 2 H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,42 - 7,47 (m, 1 H), 7,49 - 7,53 (m, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,69 - 7,74 (m, 2 H).

(4) 4-[(1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptil)amino]benzoato de metilo

A una mezcla de 1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptan-1-ona (709 mg) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (263 mg), trietilamina (1,94 mL) y cloruro de metileno (10 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (229 µL) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (10 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (498 µL) y

629

cianoborohidruro de sodio (219 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (15% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (645 mg, 68%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,12 - 1,41 (m, 8 H), 1,74 - 1,93 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,03 - 4,15 (m, 1 H), 4,41 - 4,52 (m, 1 H), 6,33 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,57 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,54 - 7,65 (m, 3 H), 7,68 - 7,79 (m, 3 H).

(5) ácido 4-[(1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptil)amino]benzoico

A una mezcla de 4-[(1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptil)amino]benzoato de metilo (645 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,00 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (5,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar

el compuesto objeto del título (589 mg, 94%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,80 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,03 - 1,34 (m, 6 H), 1,63 - 1,83 (m, 2 H), 4,29 - 4,44 (m, 1 H), 6,18 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,49 (s, 1 H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1 H), 7,34 - 7,56 (m, 4 H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2 H).

(6) 3-[({4-[(1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-[(1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptil)amino]benzoico (250 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (109 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (109 mg), trietilamina (198 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (136 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (272 mg, 92%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 (t, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,11 - 1,39 (m, 11 H), 1,75 - 1,90 (m, 2 H), 2,60 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,63 - 3,72 (m, 2 H), 3,93 - 4,04 (m, 1 H), 4,15 (q, J

631

= 7,1 Hz, 2 H), 4,38 - 4,50 (m, 1 H), 6,35 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,53 - 6,64 (m, 2 H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1 H), 7,45 - 7,66 (m, 6 H), 7,70 (d, J = 7,1 Hz, 1 H).

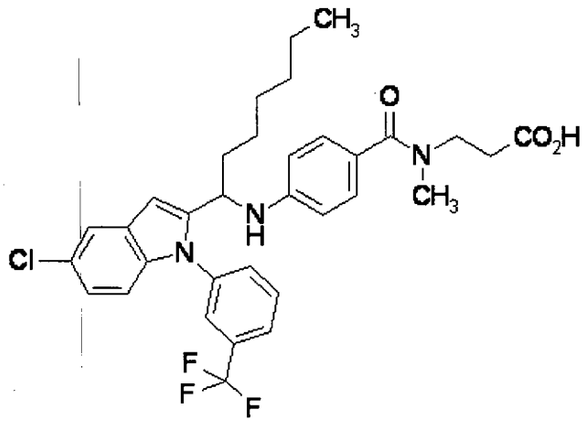
(7) ácido 3-[({4-[(1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

A una mezcla de 3-[({4-[(1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoato de etilo (273 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (5,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (253 mg, 97%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,78 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,01 - 1,32 (m, 8 H), 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 2,30 - 2,43 (m, 2 H), 3,37 - 3,53 (m, 2 H), 4,29 - 4,43 (m, 1 H), 6,27 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,47 (s, 1 H), 6,76 - 6,89 (m, 2 H), 7,00 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,39 - 7,59 (m, 6 H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1 H).

Ejemplo A107

Ácido 3-[({4-[(1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) 3-[({4-[(1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-[(1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptil)amino]benzoico (250 mg) sintetizado en el Ejemplo A106(5), 3-(metilamino)propanoato de etilo (93,1 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (109 mg), trietilamina (198 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (136 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (254 mg, 84%) en forma de un aceite amarillo pálido.

633

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,11 - 1,37 (m, 11 H), 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 2,62 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,88 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 4,35 - 4,46 (m, 1 H), 6,34 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1 H).

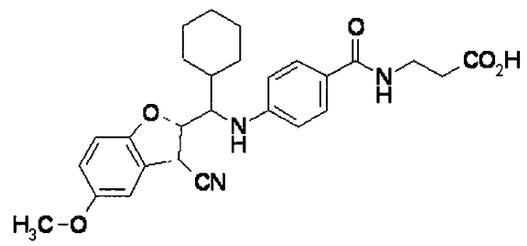
(2) ácido 3-[({4-[(1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

A una mezcla de 3-[({4-[(1-{5-cloro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-il}heptil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo (254 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (223 mg, 92%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,06 - 1,35 (m, 8 H), 1,70 - 1,82 (m, 2 H), 2,39 - 2,49 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 3,51 - 3,72 (m, 2 H), 4,38 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,32 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,53 (s, 1 H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,14 (d, J =

8,5 Hz, 2 H), 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,55 - 7,67 (m, 2 H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1 H).

Ejemplo A108

Ácido 3-[[(4-{[(3-ciano-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) (3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metanona

A una mezcla de dimetilsulfóxido (831 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió anhídrido de ácido trifluoroacético (1,63 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 min y se añadió una solución (20 mL) de (3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metanol (2,03 g) sintetizada en el Ejemplo A102(4) en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de argón a -78 °C durante 1 h, se añadió trietilamina (3,33 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (15% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,52 g, 75%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,20 - 1,63 (m, 5 H), 1,70 - 1,81 (m, 1 H), 1,82 - 2,00 (m, 4 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H),

3,95 (s, 3 H), 7,12 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,46 - 7,50 (m, 2 H).

(2) 4-{[(3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de (3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metanona (1,52 g) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (682 mg), trietilamina (5,03 mL) y cloruro de metileno (20 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (593 µL) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (20 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (1,29 mL) y cianoborohidruro de sodio (567 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción, el tetrahidrofurano se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,46 g, 69%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 - 1,38 (m, 5 H), 1,54 - 1,85 (m, 4 H), 1,85 - 2,01 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 4,36 - 4,56 (m, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 6,58 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 2 H).

(3) ácido 4-{[(3-ciano-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[(3-bromo-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoato de metilo (1,46 g) sintetizado con anterioridad, cianuro de zinc (362 mg) y N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (357 mg) y después de desgasificar, la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 80 °C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40% de acetato de etilo/hexano) para dar un sólido amarillo. A una solución (10 mL) del sólido obtenido en tetrahidrofurano se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (2,88 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo. Etanol (10 mL) y agua (10 mL) se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 3 h. Se añadió adicionalmente una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (1,44 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua

(20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (4,35 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (547 mg, 94%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,05 - 1,38 (m, 5 H), 1,53 - 1,87 (m, 4 H), 1,87 - 2,01 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,42 - 4,60 (m, 2 H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,68 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(4) 3-{[(4-{[(3-ciano-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[(3-ciano-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico (240 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (137 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (136 mg), trietilamina (248 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (171 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (285 mg, 95%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,05 - 1,37 (m, 8 H), 1,53 - 1,86 (m, 4 H), 1,86 - 2,00 (m, 2 H), 2,59 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,62 - 3,70 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,35 - 4,45 (m, 2 H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,60 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 0,5 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,51 - 7,60 (m, 3 H).

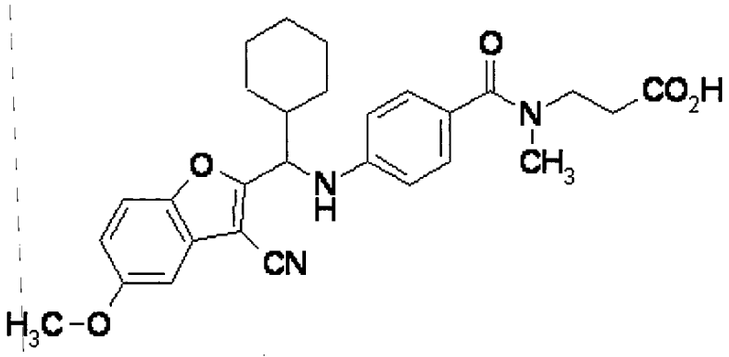
(5) ácido 3-{[(4-{[(3-ciano-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[(3-ciano-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (285 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (246 mg, 92%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 - 1,37 (m, 5 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 1,63 - 1,85 (m, 3 H), 1,85 - 2,01 (m, 2 H), 2,64 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,60 - 3,70 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,42 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,62 - 6,70 (m, 2 H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,59 (m, 3 H).

Ejemplo A109

Ácido 3-{[(4-{[(3-ciano-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[(3-ciano-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[(3-ciano-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico (240 mg) sintetizado en el Ejemplo A108(3), 3-(metilamino)propanoato de etilo (117 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (136 mg), trietilamina (248 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (171 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (253 mg, 82%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 - 1,36 (m, 8 H), 1,52 - 1,85 (m, 4 H), 1,85 - 1,99 (m, 2 H), 2,62 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,27 - 4,33 (m, 1 H), 4,35 - 4,43 (m, 1 H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,66 - 6,67 (m, 1 H), 6,83 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,52 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[(3-ciano-5-metoxi-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[(3-ciano-5-metoxi-1-benzofuran-2-

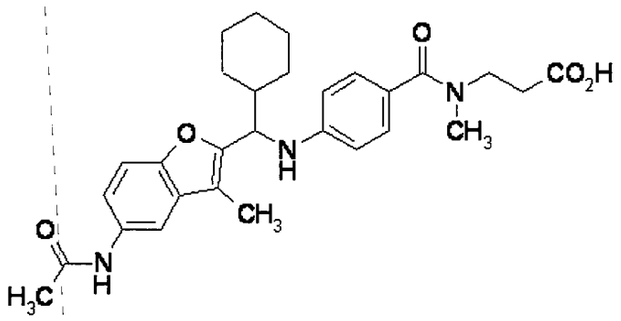
il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (253 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (218 mg, 91%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 - 1,36 (m, 5 H), 1,53 - 1,63 (m, 1 H), 1,63 - 1,84 (m, 3 H), 1,85 - 2,00 (m, 2 H),

2,61 - 2,73 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,40 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,67 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,55 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1 H).

Ejemplo A110

Ácido 3-[{[4-({[5-(acetilamino)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) ciclohexil(3-metil-5-nitro-1-benzofuran-2-il)metanona

A una mezcla de 2'-hidroxi-5'-nitroacetofenona (5,00 g), 2-bromo-1-ciclohexiletanona (6,79 g) sintetizada en el Ejemplo A51(1) y N,N-dimetilformamida (50 mL) se añadió carbonato de potasio (7,63 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar

el compuesto objeto del título (4,18 g, 53%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 - 1,54 (m, 5 H), 1,70 - 1,81 (m, 1 H), 1,82 - 1,92 (m, 2 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 3,24 - 3,36 (m, 1 H), 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 8,37 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1 H), 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1 H).

(2) 4-{[ciclohexil(3-metil-5-nitro-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de ciclohexil(3-metil-5-nitro-1-benzofuran-2-il)metanona (3,00 g) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (1,57 g), trietilamina (11,6 mL) y cloruro de metileno (40 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (1,37 mL) y la mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (40 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (2,98 mL) y cianoborohidruro de sodio (1,31 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (25% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (2,66 g, 61%) en forma de un sólido anaranjado.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,38 (m, 5 H), 1,45 - 1,59 (m, 1 H), 1,62 - 2,01 (m, 4 H), 2,05 - 2,15 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,41 - 4,56 (m, 2 H), 6,55 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 8,16 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 1 H).

(3) ácido 4-{[ciclohexil(3-metil-5-nitro-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[ciclohexil(3-metil-5-nitro-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoato de metilo (2,66 g) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (20,0 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (40 mL) y ácido clorhídrico 1 N (20,0 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (2,22 g, 86%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,40 (m, 5 H), 1,45 - 1,58 (m, 1 H), 1,63 - 2,02 (m, 4 H), 2,04 - 2,16 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 4,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 9,1

Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 8,17 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1 H).

(4) 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-5-nitro-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(3-metil-5-nitro-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoico (1,54 g) sintetizado con anterioridad, 3-(metilamino)propanoato de etilo (593 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (692 mg), trietilamina (1,26 mL) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (867 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,41 g, 72%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,40 (m, 8 H), 1,44 - 1,56 (m, 1 H), 1,58 - 2,00 (m, 3 H), 2,06 - 2,17 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,06 - 4,16 (m, 2 H), 4,28 - 4,34 (m, 1 H), 4,42 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1 H), 8,35 - 8,37 (m, 1 H).

645

(5) 3-{[(4-{[(5-amino-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una solución (20 mL) de 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-5-nitro-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (600 mg) sintetizado con anterioridad en etanol se añadió óxido de platino (IV) (60,0 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. El óxido de platino se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto objeto del título (579 mg, cuantitativo) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,35 (m, 8 H), 1,49 - 1,60 (m, 1 H), 1,60 - 1,95 (m, 4 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,56 (br s, 2 H), 3,70 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,30 - 4,34 (m, 2 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,59 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

(6) 3-[{[4-({[5-(acetilamino)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

A una solución (10 mL) de 3-{[(4-{[(5-amino-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (480 mg) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadieron trietilamina (204 µL) y anhídrido acético (138 µL) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 2,5 días. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (90% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (366 mg, 70%) en forma de un aceite de color marrón pálido

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,38 (m, 8 H), 1,45 - 1,57 (m, 1 H), 1,60 - 1,97 (m, 4 H), 2,01 - 2,13 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,06 - 4,17 (m, 2 H), 4,31 - 4,41 (m, 2 H), 6,55 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,39 - 7,50 (m, 1 H), 7,71 (d, J = 2,1 Hz, 1 H).

(7) ácido 3-[{[4-({[5-(acetilamino)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

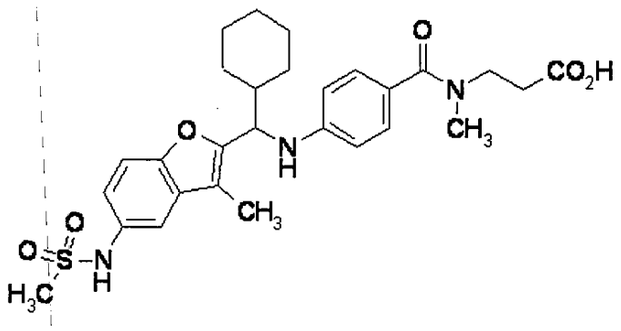
A una mezcla de 3-[{[4-({[5-(acetilamino)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (366 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Adicionalmente se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (1,00 mL) y

la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (292 mg, 84%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,37 (m, 5 H), 1,45 - 1,57 (m, 1 H), 1,60 - 1,99 (m, 4 H), 2,04 - 2,25 (m, 7 H), 2,44 - 2,68 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,45 - 3,73 (m, 2 H), 4,35 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,03 - 7,11 (m, 1 H), 7,12 - 7,28 (m, 3 H), 7,57 - 7,68 (m, 2 H).

Ejemplo A111

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[(metilsulfonil)amino]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

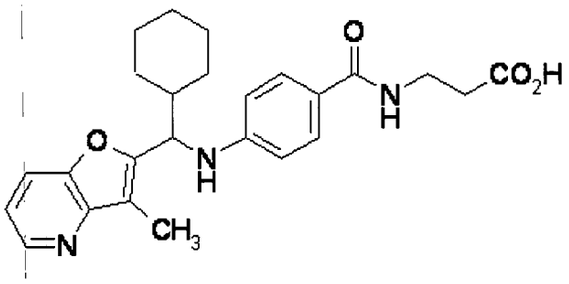


A una solución (10 mL) de 3-{[(4-{[(5-amino-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (412 mg) sintetizado en el Ejemplo A110(5) en

N,N-dimetilacetamida se añadieron trietilamina (160 µL) y cloruro de metansulfonilo (89,0 µL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60% de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite amarillo. A una mezcla del aceite obtenido, tetrahidrofurano (5 mL), etanol (5 mL) y agua (1 mL) se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 4 N (500 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (379 mg, 91%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,39 (m, 5 H), 1,45 - 1,57 (m, 1 H), 1,62 - 1,98 (m, 4 H), 2,06 - 2,15 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,64 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,37 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,65 - 6,71 (m, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 2,2 Hz, 1 H).

Ejemplo A112

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metanona

A una mezcla de 1-(3-hidroxipiridin-2-il)etanona (4,37 g), 2-bromo-1-ciclohexiletanona (9,82 g) sintetizada en el Ejemplo A51(1) y N,N-dimetilformamida (50 mL) se añadió carbonato de potasio (13,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (4,09 g, 53%) en forma de un sólido marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 - 1,59 (m, 5 H), 1,70 - 1,92 (m, 3 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 2,69 (s, 3 H), 3,26 - 3,39 (m, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,3, 4,6 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1 H), 8,65 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1 H).

(2) 4-{[ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metanona (1,08 g) sintetizada con anterioridad, 4-

aminobenzoato de metilo (738 mg), trietilamina (4,95 mL) y cloruro de metileno (20 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (584 µL) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (20 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (1,27 mL) y cianoborohidruro de sodio (558 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción, el tetrahidrofurano se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (789 mg, 47%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 1,38 (m, 5 H), 1,42 - 1,53 (m, 1 H), 1,64 - 2,01 (m, 4 H), 2,06 - 2,16 (m, 1 H), 2,77 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,50 - 4,63 (m, 2 H), 6,54 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,37 (dd, J = 8,2, 5,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,98 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1 H), 8,49 (dd, J = 5,8, 1,1 Hz, 1 H).

651

(3) ácido 4-{[ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoato de metilo (789 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10,0 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (10,0 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (718 mg, 94%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,39 (m, 5 H), 1,47 - 1,60 (m, 1 H), 1,62 - 2,02 (m, 4 H), 2,03 - 2,17 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 4,47 - 4,72 (m, 2 H), 6,58 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,18 (dd, J = 8,3, 4,9 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 8,51 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1 H).

(4) 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoico (330 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (209 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (208 mg), trietilamina (379 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (261 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución

acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (383 mg, 91%) en forma de un aceite de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,38 (m, 8 H), 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 1,61 - 2,00 (m, 4 H), 2,05 - 2,16 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,58 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,61 - 3,69 (m, 2 H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,42 - 4,52 (m, 2 H), 6,53 - 6,65 (m, 3 H), 7,13 (dd, J = 8,2, 4,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,58 - 7,62 (m, 1 H), 8,45 - 8,49 (m, 1 H).

(5) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

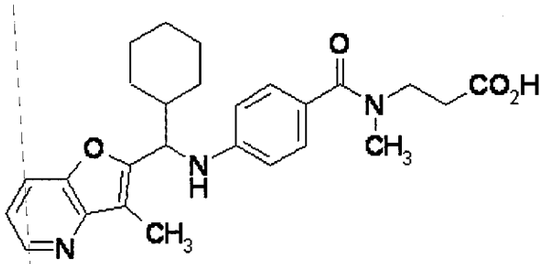
A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (383 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (315 mg, 88%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 - 1,38 (m, 5 H), 1,44 - 1,57 (m, 1 H), 1,61 - 2,00 (m, 4 H), 2,05 - 2,18 (m, 1 H),

2,35 (s, 3 H), 2,64 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,56 - 3,78 (m, 2 H), 4,46 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,72 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,3, 4,9 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,66 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1 H), 8,49 (dd, J = 4,9, 1,3 Hz, 1 H).

Ejemplo A113

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoico (330 mg) sintetizado en el Ejemplo A112(3), 3-(metilamino)propanoato de etilo (178 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (208 mg), trietilamina (379 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (261 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la

reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (80% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (292 mg, 67%) en forma de un aceite de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 - 1,38 (m, 8 H), 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 1,61 - 2,00 (m, 4 H), 2,05 - 2,16 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,60 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,35 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,45 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,13 (dd, J = 8,2, 4,9 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,60 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

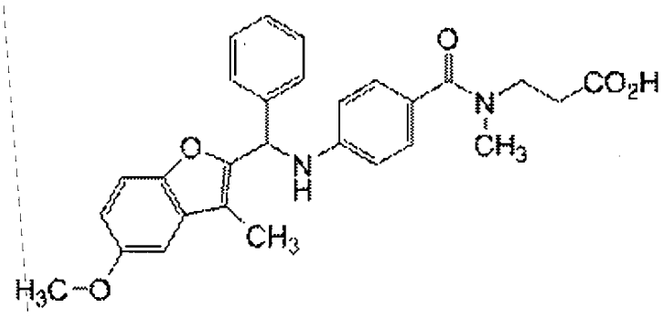
A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (292 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y la mezcla se acidificó con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida

para dar el compuesto objeto del título (278 mg, cuantitativo) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,39 (m, 5 H), 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 1,61 - 2,00 (m, 4 H), 2,06 - 2,16 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,60 - 2,73 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,45 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,17 (dd, J = 8,2, 4,8 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,65 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1 H), 8,50 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1 H).

Ejemplo A114

Ácido 3-{[(4-{[(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)(fenil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) (5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)(fenil)metanona

A una mezcla de 5-metoxi-3-metil-1-benzofurano (2,00 g) sintetizado en el Ejemplo A104(2), cloruro de benzoilo (1,68 mL) y nitrometano (20 mL) se añadió cloruro de aluminio (3,28 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetato de etilo/hexano) y luego por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (2,03 g, 62%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,62 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 7,05 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,47 - 7,63 (m, 3 H), 8,04 - 8,09 (m, 2 H).

(2) 4-{[(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)(fenil)metil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de (5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)(fenil)metanona (2,03 g) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (1,27 g), trietilamina (8,50 mL) y cloruro de metileno (30 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (1,00 mL) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción, el cloruro de metileno se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (30 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (2,18 mL) y cianoborohidruro de sodio (955 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio

para neutralizar la reacción, el solvente orgánico se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (2,36 g, 77%) en forma de un sólido marrón. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,98 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,82 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,84 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,23 - 7,37 (m, 4 H), 7,39 - 7,44 (m, 2 H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

(3) ácido 4-{[(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)(fenil)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)(fenil)metil]amino}benzoato de metilo (2,36 g) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (20,0 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (40 mL) y ácido clorhídrico 1 N (20,0 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (1,09 g, 48%) en forma de un sólido de color rojo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 5,00 - 5,11 (m, 1 H), 5,84 (br s, 1 H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,81 - 6,88 (m, 1 H), 6,91 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 4 H), 7,39 - 7,45 (m, 2 H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(4) 3-{[(4-{[(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)(fenil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)(fenil)metil]amino}benzoico (400 mg) sintetizado con anterioridad, 3-(metilamino)propanoato de etilo (203 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (237 mg), trietilamina (431 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (297 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (486 mg, 94%) en forma de un aceite de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,56 - 2,67 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,77 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,60 (d, J =

8,5 Hz, 2 H), 6,84 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,20 - 7,37 (m, 6 H), 7,39 - 7,45 (m, 2 H).

(5) ácido 3-{[(4-{[(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)(fenil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

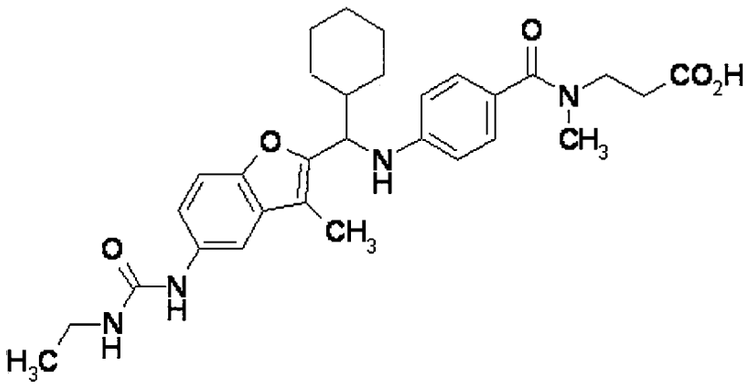
A una mezcla de 3-{[(4-{[(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)(fenil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (486 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (412 mg, 90%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,68 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 5,78 (s, 1 H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,84 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,23 - 7,39 (m, 6 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H).

Ejemplo A115

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(etilcarbamoil)amino]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

660



(1) 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(etilcarbamoil)amino]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo

A una solución (10 mL) de 3-{[(4-{[(5-amino-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (280 mg) sintetizado en el Ejemplo A110(5) en tetrahidrofurano se añadieron trietilamina (95 µL) e isocianato de etilo (54 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Trietilamina (95 µL) e isocianato de etilo (54 µL) se añadieron también y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60 - 100% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (304 mg, 95%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,37 (m, 11 H), 1,44 - 1,57 (m, 1 H), 1,59 - 1,96 (m, 4 H), 2,04 - 2,15 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 2,56 - 2,66 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,14 - 3,28 (m, 2 H), 3,71 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,11 (q, J = 7,1

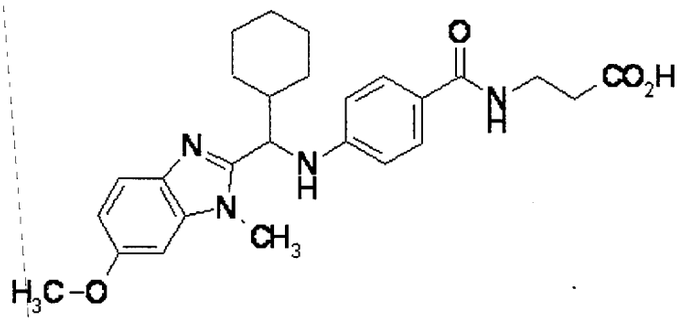
Hz, 2 H), 4,29 - 4,45 (m, 2 H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,72 - 6,83 (m, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 3 H), 7,43 - 7,48 (m, 1 H).

(2) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(etilcarbamoil)amino]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

A una mezcla de 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(etilcarbamoil)amino]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo (304 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (258 mg, 89%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,39 (m, 8 H), 1,45 - 1,57 (m, 1 H), 1,61 - 1,98 (m, 4 H), 2,06 - 2,20 (m, 4 H), 2,47 - 2,65 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,12 - 3,25 (m, 2 H), 3,52 - 3,70 (m, 2 H), 4,34 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,94 - 5,06 (m, 1 H), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,88 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 3 H), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

Ejemplo A116

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 5-metoxi-N-metil-2-nitroanilina

Una mezcla de ácido fórmico (7,64 g) y anhídrido acético (16,9 g) se agitó a 60 °C durante 2 h ten una solución (100 mL) de 5-metoxi-2-nitroanilina (9,30 g) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. A una solución (200 mL) del residuo en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (140 mL) de complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 2 h. Metanol se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras agitar, ácido clorhídrico 1 N se añadió para ajustar a pH = 2. La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a reflujo durante 1 h y se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua y salmuera

saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (6,30 g, 62%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,01 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,29 (br, 1H).

(2) 6-metoxi-1-metil-1H-benzoimidazol

A una solución (200 mL) de 5-metoxi-N-metil-2-nitroanilina (6,30 g) sintetizada con anterioridad en metanol se añadió paladio/carbón al 10% (1,00 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. El paladio/carbón se filtró y el filtrado se concentró. Una solución (150 mL) del residuo en ácido fórmico se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto objeto del título (4,07 g, 60%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,78 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H).

(3) N-metoxi-N-metilciclohexancarboxamida

Una mezcla de ácido ciclohexancarboxílico (6,10 g), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (7,31 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (14,4 g), N,N-diisopropiletilamina (9,68 g), 4-dimetilaminopiridina (600 mg) y cloruro de metileno (150 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua para neutralizar la

reacción y la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (7,57 g, 88%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,21-1,30 (m, 3H), 1,42-1,50 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 5H), 2,65 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

(4) ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metanona

A una solución (100 mL) de 6-metoxi-1-metil-1H-benzoimidazol (4,07 g) sintetizada en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,6 M (30,1 mL) de n-butil-litio en hexano a -78 °C y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Una solución (50 mL) de N-metoxi-N-metilciclohexancarboxamida (5,15 g) sintetizada en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (5,80 g, 85%) en forma de cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23-1,33 (m, 1H), 1,45-1,52 (m, 4H), 1,64-1,72 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,96-2,01 (m, 2H), 3,82-3,90 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 6,77 (d, J =

2,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H).

(5) 4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metanona (1,00 g) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (611 mg), trietilamina (4,10 mL) y cloruro de metileno (20 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (482 µL) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción, el cloruro de metileno se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón oscuro. A una solución (20 mL) del sólido obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (1,05 mL) y cianoborohidruro de sodio (461 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción, el tetrahidrofurano se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (625 mg, 42%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,34 (m, 5 H), 1,46 - 1,58 (m, 1 H), 1,59 - 1,84 (m, 4 H), 1,95 - 2,11 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,59 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,04 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(6) ácido 4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}benzoato de metilo (625 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,00 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (5,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (600 mg, cuantitativo) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,01 - 1,36 (m, 5 H), 1,40 - 1,53 (m, 1 H), 1,56 - 1,86 (m, 3 H), 1,98 - 2,19 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,59 - 4,69 (m, 1 H), 5,82 - 5,96 (m, 1 H), 6,68 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,78 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

(7) 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}benzoico (270 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (158 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (158 mg), trietilamina (287 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (198 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60 - 100% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (151 mg, 45%) en forma de un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 - 1,35 (m, 8 H), 1,45 - 1,55 (m, 1 H), 1,58 - 1,85 (m, 3 H), 1,94 - 2,11 (m, 2 H), 2,58 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,66 (q, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,56 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,90 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,58 - 6,67 (m, 3 H), 6,75 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

(8) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

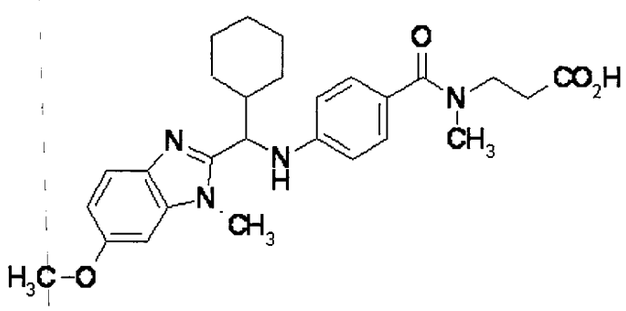
A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato

de etilo (151 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (124 mg, 87%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,30 (m, 5 H), 1,30 - 1,40 (m, 1 H), 1,60 - 1,70 (m, 2 H), 1,71 - 1,83 (m, 1 H), 1,90 - 2,05 (m, 1 H), 2,12 - 2,23 (m, 1 H), 2,71 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,72 - 3,84 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,57 - 4,66 (m, 1 H), 6,74 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 7,24 - 7,32 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

Ejemplo A117

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



669

(1) 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}benzoico (270 mg) sintetizado en el Ejemplo A116(6), 3-(metilamino)propanoato de etilo (135 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (158 mg), trietilamina (287 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (198 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N, solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60 - 100% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (103 mg, 30%) en forma de un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,33 (m, 8 H), 1,45 - 1,55 (m, 1 H), 1,59 - 1,92 (m, 3 H), 1,92 - 2,13 (m, 2 H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,49 - 4,57 (m, 1 H), 4,75 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

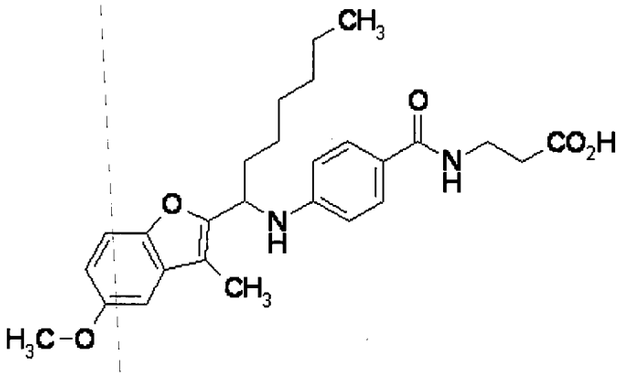
(2) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (103 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (72,1 mg, 74%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,30 (m, 5 H), 1,31 - 1,41 (m, 1 H), 1,57 - 1,81 (m, 3 H), 1,88 - 2,03 (m, 1 H), 2,07 - 2,19 (m, 1 H), 2,69 - 2,81 (m, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,73 - 3,82 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,54 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1 H).

Ejemplo A118

Ácido 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptan-1-ona

A una mezcla de 5-metoxi-3-metil-1-benzofurano (1,87 g) sintetizado en el Ejemplo A104(2), cloruro de heptanoilo (2,14 mL) y nitrometano (20 mL) se añadió cloruro de aluminio (3,07 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (2,34 g, 74%) en forma de un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 0,95 (m, 3 H), 1,24 - 1,48 (m, 6 H), 1,67 - 1,82 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 7,00 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 9,1 Hz, 1 H).

(2) 4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de 1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptan-1-ona (1,18 g) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (715 mg), trietilamina (4,79 mL) y

cloruro de metileno (20 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (566 µL) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción, el cloruro de metileno se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (20 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (1,23 mL) y cianoborohidruro de sodio (540 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,17 g, 66%) en forma de un aceite de color marrón pálido

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 - 0,88 (m, 3 H), 1,18 - 1,40 (m, 8 H), 1,88 - 2,03 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,51 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,58 - 4,68 (m, 1 H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(3) ácido 4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptil]amino}benzoato de metilo (1,17 g) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (20,0 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (20,0 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (1,02 g, 90%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,80 - 0,92 (m, 3 H), 1,16 - 1,44 (m, 8 H), 1,90 - 2,03 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,65 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,84 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(4) 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (175 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (175 mg), trietilamina (318 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (219 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de

carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 100% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (320 mg, 85%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81 - 0,90 (m, 3 H), 1,17 - 1,44 (m, 11 H), 1,89 - 2,00 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,58 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,66 (q, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,37 - 4,44 (m, 1 H), 4,55 - 4,66 (m, 1 H), 6,53 - 6,64 (m, 3 H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(5) ácido 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

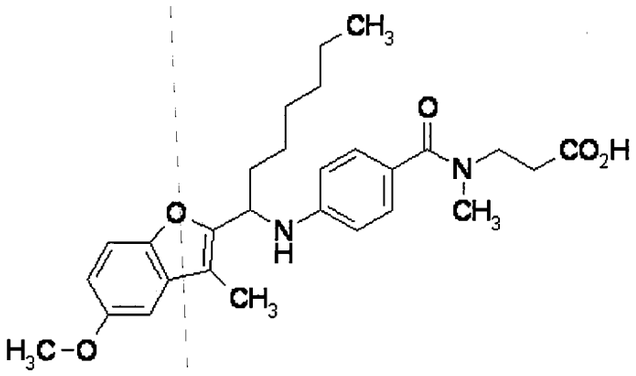
A una mezcla de 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (320 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (213 mg, 71%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,16 - 1,43 (m, 8 H), 1,85 - 2,03 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,63

(t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,59 - 3,69 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,60 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,64 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,23 - 7,27 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

Ejemplo A119

Ácido 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado en el Ejemplo A118(3), 3-(metilamino)propanoato de etilo (150 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (175 mg), trietilamina (318 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (219 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución

acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (289 mg, 75%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,17 - 1,45 (m, 11 H), 1,88 - 2,01 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,23 - 4,37 (m, 1 H), 4,54 - 4,63 (m, 1 H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

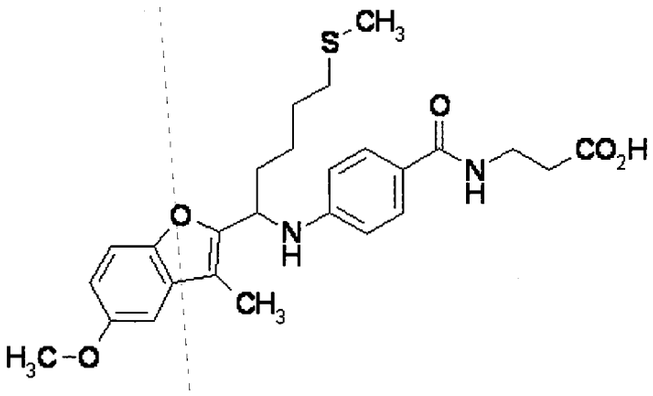
A una mezcla de 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (289 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto

objeto del título (153 mg, 56%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 (t, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,16 - 1,44 (m, 8 H), 1,86 - 2,02 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,64 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,59 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 3 H).

Ejemplo A120

Ácido 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1)5-cloro-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentan-1-ona

A una mezcla de 5-metoxi-3-metil-1-benzofurano (2,00 g) sintetizado en el Ejemplo A104(2) anterior, cloruro de 5-clorovalerilo (1,74 mL) y nitrometano (40 mL) se añadió cloruro de aluminio (2,47 g) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El

extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (2,63 g, 76%) en forma de un sólido amarillo pálido.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,83 - 1,97 (m, 4 H), 2,58 (s, 3 H), 2,98 - 3,05 (m, 2 H), 3,56 - 3,63 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 7,00 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1 H).

(2) 1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentan-1-ona

A una mezcla de 5-cloro-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentan-1-ona (1,30 g) sintetizada con anterioridad, metanol (15 mL) y tetrahidrofurano (15 mL) se añadió una solución acuosa al 15% (4,33 mL) de metanotiolato de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 50 °C durante 1 h. Se agregó metanotiolato de sodio (325 mg) adicionalmente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Además, se añadió metanotiolato de sodio (325 mg) nuevamente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Se añadió agua para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano para dar el compuesto objeto del título (492 mg, 36%) en forma de un sólido amarillo.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,64 - 1,79 (m, 2 H), 1,79 - 1,92 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,51 - 2,62 (m, 5 H), 3,00 (t,

J = 7,3 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 7,00 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 9,1 Hz, 1 H).

(3) 4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de 1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentan-1-ona (658 mg) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (375 mg), trietilamina (2,50 mL) y cloruro de metileno (10 mL) se añadió una solución 1,0 M (2,70 mL) de cloruro de titanio (IV) en cloruro de metileno a 0 °C y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 3,5 días. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción, el cloruro de metileno se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (10 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (647 µL) y cianoborohidruro de sodio (283 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 50% de acetato de etilo/hexano) para dar el

compuesto objeto del título (645 mg, 67%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,30 - 1,71 (m, 4 H), 1,91 - 2,08 (m, 5 H), 2,25 (s, 3 H), 2,46 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,52 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,59 - 4,70 (m, 1 H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(4) ácido 4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentil]amino}benzoato de metilo (1,01 g) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10,0 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (10,0 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (915 mg, 94%) en forma de un sólido marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,29 - 1,70 (m, 4 H), 1,93 - 2,09 (m, 5 H), 2,25 (s, 3 H), 2,46 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,65 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(5) 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentil]amino}benzoico (450 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (252 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (251 mg), trietilamina (456 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (314 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (518 mg, 93%) en forma de un aceite amarillo pálido.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,31 - 1,72 (m, 4 H), 1,91 - 2,10 (m, 5 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42 - 2,50 (m, 2 H), 2,59 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,61 - 3,71 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,07 - 4,19 (m, 2 H), 4,38 - 4,45 (m, 1 H), 4,57 - 4,68 (m, 1 H), 6,54 - 6,66 (m, 3 H), 6,83 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(6) ácido 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

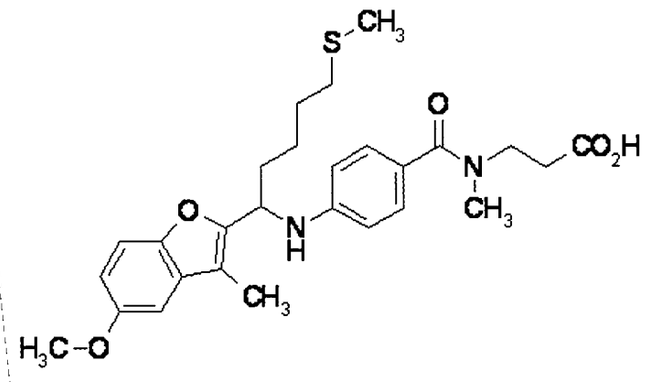
A una mezcla de 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-

(metilsulfanil)pentil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (253 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (133 mg, 56%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,30 - 1,69 (m, 4 H), 1,90 - 2,04 (m, 2 H), 2,05 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,41 - 2,50 (m, 2 H), 2,63 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,59 - 3,69 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,62 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,65 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A121

Ácido 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentil]amino}benzoico (460 mg) sintetizado en el Ejemplo A120(4), 3-(metilamino)propanoato de etilo (219 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (256 mg), trietilamina (464 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (320 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 50% de acetato de

etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (514 mg, 88%) en forma de un aceite de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,30 - 1,73 (m, 4 H), 1,88 - 2,10 (m, 5 H), 2,24 (s, 3 H), 2,41 - 2,50 (m, 2 H), 2,55 - 2,67 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,27 - 4,35 (m, 1 H), 4,54 - 4,65 (m, 1 H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,18 - 7,30 (m, 3 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

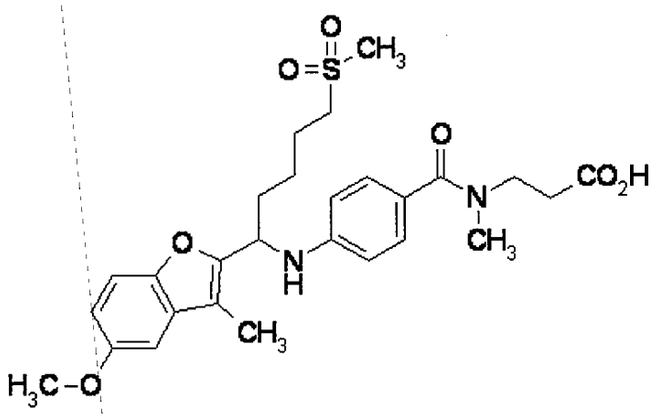
A una mezcla de 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (251 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (74,8 mg, 33%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,30 - 1,69 (m, 4 H), 1,90 - 2,05 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,46 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,66 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,60 (t, J = 7,3 Hz, 1 H),

6,57 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,84 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 3 H).

Ejemplo A122

Ácido 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfonil)pentil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfonil)pentil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una solución (10 mL) de 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfanil)pentil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (263 mg) sintetizado en el Ejemplo A121(1) en acetona se añadió ácido m-cloroperbenzoico (con contenido de agua, pureza del 69-75%) (344 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de sulfito de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El

extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano), luego por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo) para dar el compuesto objeto del título (104 mg, 37%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,34 - 1,69 (m, 2 H), 1,76 - 2,14 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 2,62 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 2,97 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,30 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,57 - 4,68 (m, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,85 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,19 - 7,31 (m, 3 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfonil)pentil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

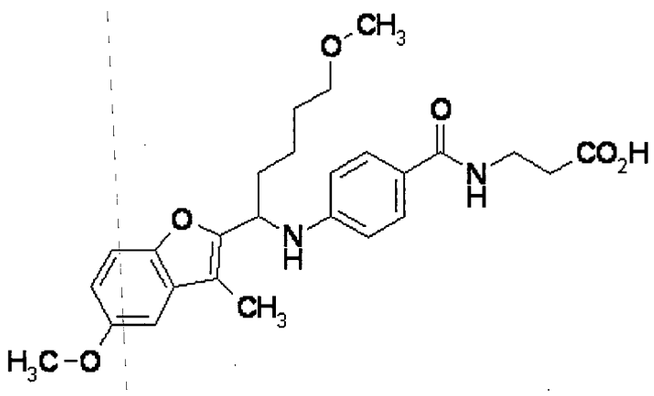
A una mezcla de 3-{[(4-{[1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-5-(metilsulfonil)pentil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (104 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El

precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (52,7 mg, 53%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,34 - 1,69 (m, 2 H), 1,76 - 2,13 (m, 4 H), 2,23 (s, 3 H), 2,66 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 2,96 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,59 - 4,66 (m, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,85 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 3 H).

Ejemplo A123

Ácido 3-{[(4-{[5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentan-1-ona

A una solución (20 mL) de 5-cloro-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentan-1-ona (1,93 g) sintetizada en el Ejemplo A120(1) en metanol se añadieron yoduro de sodio (1,54 g) y metóxido de sodio (1,86 g) y la mezcla se agitó durante

la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (797 mg, 42%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,62 - 1,75 (m, 2 H), 1,76 - 1,89 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 3,00 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,43 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1 H).

(2) 4-{[5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de 5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentan-1-ona (797 mg) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (479 mg), trietilamina (3,21 mL) y cloruro de metileno (10 mL) se añadió una solución 1,0 M (3,46 mL) de cloruro de titanio (IV) en cloruro de metileno a 0 °C y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 3,5 días. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (10 mL) del aceite obtenido en

tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (824 µL) y cianoborohidruro de sodio (362 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 40% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,07 g, 90%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,27 - 1,67 (m, 4 H), 1,91 - 2,08 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 3,31 - 3,37 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,51 - 4,56 (m, 1 H), 4,60 - 4,69 (m, 1 H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(3) ácido 4-{[5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentil]amino}benzoato de metilo (1,07 g) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10,0 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 1 día y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (10,0 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se

recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (875 mg, 85%) en forma de un sólido marrón. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,26 - 1,68 (m, 4 H), 1,90 - 2,10 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 3,35 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,66 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,84 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(4) 3-{[(4-{[5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentil]amino}benzoico (400 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (234 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (233 mg), trietilamina (422 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (291 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40 - 80% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (489 mg, 97%) en forma de un aceite de color marrón pálido

691

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,30 - 1,69 (m, 4 H), 1,88 - 2,08 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,55 - 2,62 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,34 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,62 - 3,70 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,39 - 4,47 (m, 1 H), 4,57 - 4,68 (m, 1 H), 6,54 - 6,64 (m, 3 H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(5) ácido 3-{[(4-{[5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

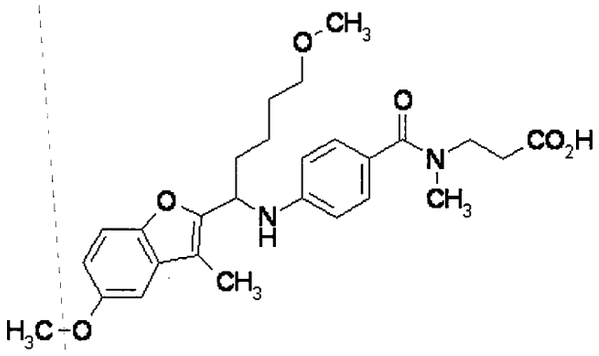
A una mezcla de 3-{[(4-{[5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (489 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (453 mg, 98%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,27 - 1,67 (m, 4 H), 1,91 - 2,03 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,63 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,35 (td, J = 6,3, 1,2 Hz, 2 H), 3,60 - 3,69 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,61 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,66 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 8,9,

2,5 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

Ejemplo A124

Ácido 3-{[(4-{[5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentil]amino}benzoico (400 mg) sintetizado en el Ejemplo A123(3), 3-(metilamino)propanoato de etilo (199 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (233 mg), trietilamina (422 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (291 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de

carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40 - 80% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (460 mg, 89%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,30 - 1,67 (m, 4 H), 1,88 - 2,06 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,62 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 3,35 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,71 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,27 - 4,36 (m, 1 H), 4,55 - 4,66 (m, 1 H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 3 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

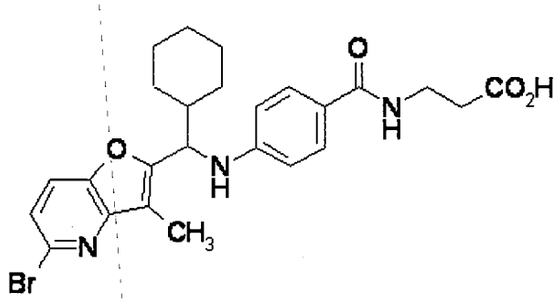
A una mezcla de 3-{[(4-{[5-metoxi-1-(5-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)pentil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (460 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (428 mg, 99%) en forma de un sólido amarillo pálido.

694

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,27 - 1,67 (m, 4 H), 1,88 - 2,06 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,67 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 3,35 (td, J = 6,4, 1,0 Hz, 2 H), 3,70 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,61 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 3 H).

Ejemplo A125

Ácido 3-{[(4-{[(5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 3-(benciloxi)-6-bromopiridin-2-carbonitrilo

A una mezcla de 2-ciano-3-hidroxipiridina (10,0 g), agua (40 mL) y acetonitrilo (200 mL) se añadió N-bromosuccinimida (17,8 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. La solución se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. A una solución (200 mL) del sólido obtenido en acetona se añadieron bromuro de bencilo (11,9 mL) y carbonato de potasio (23,1 g) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a

reflujo. El material insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con metanol y tolueno para dar el compuesto objeto del título (3,17 g, 13%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d) δ ppm 5,36 (s, 2 H), 7,32 - 7,50 (m, 5 H), 7,87 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 9,1 Hz, 1 H).

(2) 1-[3-(benciloxi)-6-bromopiridin-2-il]etanona

A una solución (40 mL) de 3-(benciloxi)-6-bromopiridin-2-carbonitrilo (4,00 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (27,6 mL) de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió además una solución 1,0 M (13,8 mL) de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió ácido clorhídrico 1 N (80 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (100 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 - 90% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,45 g, 34%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 5,18 (s, 2 H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,28 - 7,46 (m, 5 H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

(3) 1-(6-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)etanona

A una suspensión (30 mL) de cloruro de aluminio (3,96 g) en tolueno se añadió cloruro de trimetilamonio (1,32 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1 h. Una solución (30 mL) de 1-[3-(benciloxi)-6-bromopiridin-2-il]etanona (2,81 g) sintetizada con anterioridad en tolueno se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, una solución saturada acuosa de sal de Rochelle se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 5% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,64 g, 83%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,74 (s, 3 H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 11,77 (s, 1 H).

(4) (5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metanona

A una mezcla de 1-(6-bromo-3-hidroxipiridin-2-il)etanona (1,64 g) sintetizada con anterioridad, 2-bromo-1-ciclohexiletanona (2,34 g) sintetizado en el Ejemplo A51(1) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (3,15 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a

presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (865 mg, 35%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 - 1,54 (m, 5 H), 1,70 - 1,81 (m, 1 H), 1,81 - 2,00 (m, 4 H), 2,63 (s, 3 H), 3,23 - 3,35 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

(5) 4-{[(5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de (5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metanona (1,46 g) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (753 mg), trietilamina (5,05 mL) y cloruro de metileno (15 mL) se añadió una solución 1,0 M (5,44 mL) de cloruro de titanio (IV) en cloruro de metileno a 0 °C y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (20 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (1,30 mL) y cianoborohidruro de sodio (569 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó

sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 40% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,86 g, 90%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,35 (m, 5 H), 1,45 - 1,55 (m, 1 H), 1,63 - 2,00 (m, 4 H), 2,04 - 2,14 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,43 - 4,54 (m, 2 H), 6,55 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2 H).

(6) ácido 4-{[(5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico

A una solución (20 mL) de 4-{[(5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoato de metilo (1,86 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de litio (10,2 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 2 h. Se añadió además una solución acuosa 4 N de hidróxido de litio (5,10 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 4 h. Una solución acuosa 4 N de hidróxido de litio (5,10 mL) y etanol (20 mL) se añadieron luego y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 4 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (40 mL) y ácido clorhídrico 1 N (61,2 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (1,74 g, 96%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,41 (m, 6 H), 1,54 - 1,81 (m, 3 H), 1,87 - 2,02 (m, 1 H), 2,02 - 2,15 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 4,52 - 4,62 (m, 1 H), 6,63 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 12,01 (br s, 1 H).

(7) 3-{[(4-{[(5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[(5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (157 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (156 mg), trietilamina (283 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (196 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 días. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20 - 60% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (343 mg, 93%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,37 (m, 8 H), 1,44 - 1,55 (m, 1 H), 1,61 - 1,98 (m, 4 H), 2,02 - 2,13 (m, 1 H),

2,31 (s, 3 H), 2,58 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,61 - 3,70 (m, 2 H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,40 - 4,50 (m, 2 H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,63 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

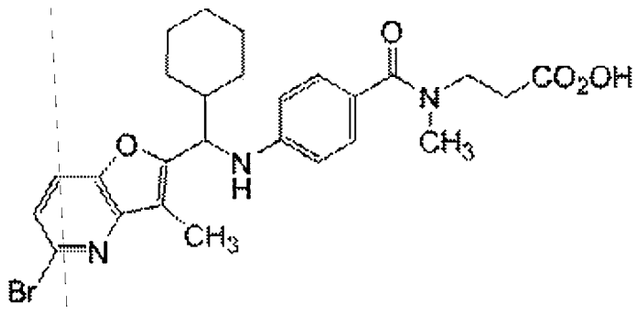
(8) ácido 3-{[(4-{[(5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[(5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (343 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (307 mg, 94%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,94 - 1,30 (m, 5 H), 1,30 - 1,42 (m, 1 H), 1,53 - 1,82 (m, 3 H), 1,86 - 2,02 (m, 1 H), 2,03 - 2,15 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,41 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,29 - 3,41 (m, 2 H), 4,56 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,01 (t, J = 5,5 Hz, 1 H).

Ejemplo A126

Ácido 3-{[(4-{[(5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[(5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[(5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado en el Ejemplo A125(6), 3-(metilamino)propanoato de etilo (134 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (156 mg), trietilamina (283 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (196 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 días. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice (20 - 60% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (317 mg, 84%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,38 (m, 8 H), 1,44 - 1,55 (m, 1 H), 1,59 - 2,00 (m, 4 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,56 - 2,66 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,06 - 4,17 (m, 2 H), 4,27 - 4,34 (m, 1 H), 4,39 - 4,46 (m, 1 H), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[(5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

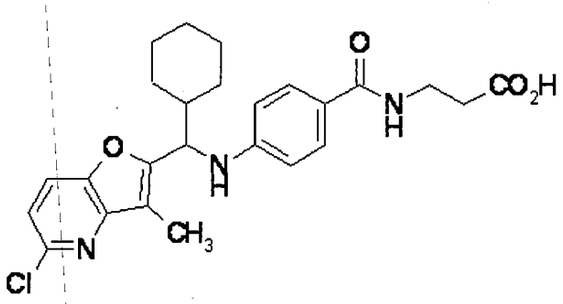
A una mezcla de 3-{[(4-{[(5-bromo-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (271 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (1,00 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (271 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,37 (m, 5 H), 1,44 - 1,55 (m, 1 H), 1,60 - 1,97 (m, 4 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,64 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,69

(t, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,43 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1 H).

Ejemplo A127

Ácido 3-{[(4-{[(5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 3-(benciloxi)-6-cloro-2-yodopiridina

A una solución acuosa (100 mL) de 2-cloro-5-hidroxipiridina (10,0 g) se añadieron carbonato de sodio (16,3 g) y yodo (10,8 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH = 5 con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido obtenido se recristalizó en metanol para dar un sólido marrón. A una solución (200 mL) del sólido obtenido en acetona se añadieron bromuro de bencilo (8,02 mL) y carbonato de potasio (15,5 g) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo. Insoluble material se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 -

30% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (18,4 g, 69%) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,17 (s, 2 H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,30 - 7,47 (m, 5 H).

(2) 1-[3-(benciloxi)-6-cloropiridin-2-il]etanol

A una solución (100 mL) de 3-(benciloxi)-6-cloro-2-yodopiridina (17,4 g) sintetizada con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (60,2 mL) de bromuro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano a -45 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Acetaldehído (10,2 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a -45 °C durante 30 min, luego a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción, el tetrahidrofurano se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 30% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (6,82 g, 52%) en forma de un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 3,95 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 5,06 - 5,18 (m, 3 H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,31 - 7,44 (m, 5 H).

(3) 1-[3-(benciloxi)-6-cloropiridin-2-il]etanona

A una mezcla de 1-[3-(benciloxi)-6-cloropiridin-2-il]etanol (7,04 g) sintetizado con anterioridad, N-óxido de 4-metilmorfolina (6,26 g) y acetonitrilo (140 mL) se añadió

perrutenato de tetrapropilamonio (938 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 10% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (6,26 g, 90%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,66 (s, 3 H), 5,19 (s, 2 H), 7,27 - 7,47 (m, 7 H).

(4) 1-(6-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etanona

A una suspensión (80 mL) de cloruro de aluminio (14,3 g) en tolueno se añadió cloruro de trimetilamonio (4,75 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se añadió una solución (80 mL) de 1-[3-(benciloxi)-6-cloropiridin-2-il]etanona (8,66 g) sintetizado con anterioridad en tolueno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, una solución saturada acuosa de sal de Rochelle se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 5% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (4,89 g, 86%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,74 (s, 3 H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 11,77 (s, 1 H).

(5) (5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metanona

A una mezcla de 1-(6-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)etanona (4,89 g) sintetizada con anterioridad, 2-bromo-1-ciclohexiletanona (7,01 g) sintetizado en el Ejemplo A51(1) y N,N-dimetilformamida (50 mL) se añadió carbonato de potasio (11,8 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (5,78 g, 73%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 - 1,61 (m, 5 H), 1,70 - 1,80 (m, 1 H), 1,81 - 2,01 (m, 4 H), 2,63 (s, 3 H), 3,23 - 3,35 (m, 1 H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

(6) 4-{[(5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de (5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metanona (1,00 g) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (599 mg), trietilamina (4,01 mL) y cloruro de metileno (10 mL) se añadió una solución 1,0 M (4,32 mL) de cloruro de titanio (IV) en cloruro de metileno a 0 °C y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se

lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (15 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (1,03 mL) y cianoborohidruro de sodio (452 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 40% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,31 g, 81%) en forma de un sólido anaranjado.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,37 (m, 5 H), 1,45 - 1,56 (m, 1 H), 1,63 - 1,99 (m, 4 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,43 - 4,56 (m, 2 H), 6,54 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2 H).

(7) ácido 4-{[(5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[(5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoato de metilo (1,31 g) sintetizado con anterioridad, etanol (20 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (20 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (40 mL) y ácido

clorhídrico 1 N (20 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (1,21 g, 96%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,96 - 1,42 (m, 6 H), 1,54 - 1,82 (m, 3 H), 1,87 - 2,03 (m, 1 H), 2,04 - 2,16 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 4,53 - 4,64 (m, 1 H), 6,64 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,95 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 12,02 (br s, 1 H).

(8) 3-{[(4-{[(5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[(5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (174 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (173 mg), trietilamina (315 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (217 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre

sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (383 mg, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,37 (m, 8 H), 1,45 - 1,56 (m, 1 H), 1,61 - 1,99 (m, 4 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,54 - 2,62 (m, 2 H), 3,60 - 3,69 (m, 2 H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,40 - 4,50 (m, 2 H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,62 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

(9) ácido 3-{[(4-{[(5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

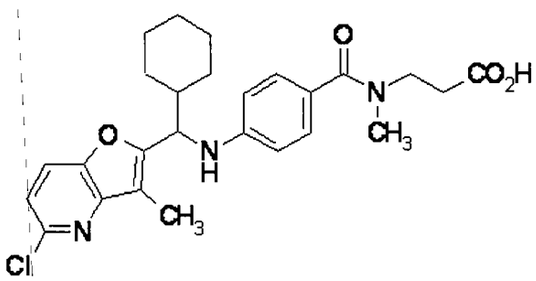
A una mezcla de 3-{[(4-{[(5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (383 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (328 mg, 93%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,95 - 1,30 (m, 5 H), 1,30 - 1,41 (m, 1 H), 1,55 - 1,82 (m, 3 H), 1,87 - 2,01 (m, 1 H), 2,04 - 2,16 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,42 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,26 - 3,42 (m, 2 H), 4,56 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,60 (d,

J = 8,9 Hz, 2 H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,93 - 8,06 (m, 2 H).

Ejemplo A128

Ácido 3-{[(4-{[(5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[(5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[(5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado en el Ejemplo A127(7), 3-(metilamino)propanoato de etilo (148 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (173 mg), trietilamina (315 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (217 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de

carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (332 mg, 86%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,38 (m, 8 H), 1,44 - 1,56 (m, 1 H), 1,61 - 1,99 (m, 4 H), 2,03 - 2,15 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,06 - 4,17 (m, 2 H), 4,29 - 4,36 (m, 1 H), 4,39 - 4,47 (m, 1 H), 6,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[(5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

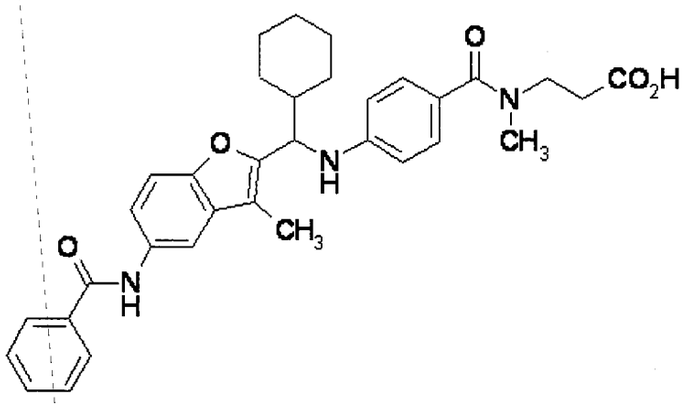
A una mezcla de 3-{[(4-{[(5-cloro-3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (332 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (3,00 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (3,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (278 mg, 89%) en forma de un sólido amarillo pálido.

712

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,38 (m, 5 H), 1,44 - 1,56 (m, 1 H), 1,61 - 1,98 (m, 4 H), 2,02 - 2,15 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,62 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,43 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

Ejemplo A129

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[(fenilcarbonil)amino]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



A una solución (10 mL) de 3-{[(4-{[(5-amino-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (280 mg) sintetizado en el Ejemplo A110(5) en N,N-dimetilacetamida se añadió cloruro de benzoilo (99 µL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo

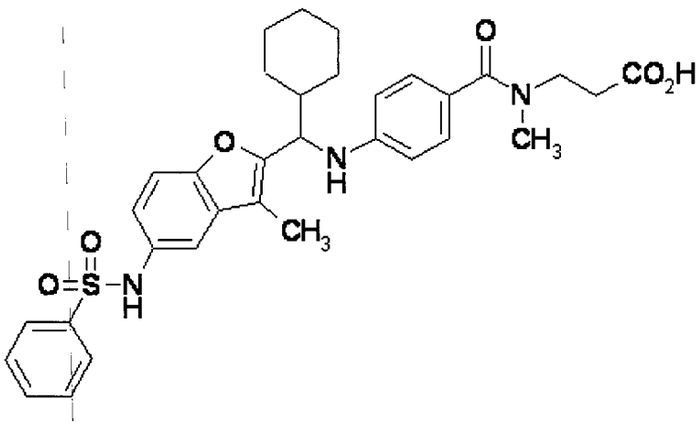
713

con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite de color rojo pálido. A una mezcla del aceite obtenido, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (303 mg, 94%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,38 (m, 5 H), 1,46 - 1,58 (m, 1 H), 1,60 - 1,99 (m, 4 H), 2,03 - 2,16 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 2,44 - 2,60 (m, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,49 - 3,64 (m, 2 H), 4,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,13 - 7,33 (m, 4 H), 7,39 - 7,56 (m, 3 H), 7,80 (s, 1 H), 7,85 - 7,92 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H).

Ejemplo A130

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[(fenilsulfonil)amino]-1-benzofuran-2-
il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[(fenilsulfonil)amino]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo

A una solución (10 mL) de 3-{[(4-{[(5-amino-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (254 mg) sintetizado en el Ejemplo A110(5) en N,N-dimetilacetamida se añadió cloruro de bencensulfonilo (99 µL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (312 mg, 96%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 1,34 (m, 8 H), 1,41 - 1,54 (m, 1 H), 1,58 - 1,95 (m, 4 H), 2,04 - 2,12 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,56 - 2,68 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,28 - 4,39 (m, 2 H), 6,51 - 6,58 (m, 3 H), 6,78 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 4 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 2 H).

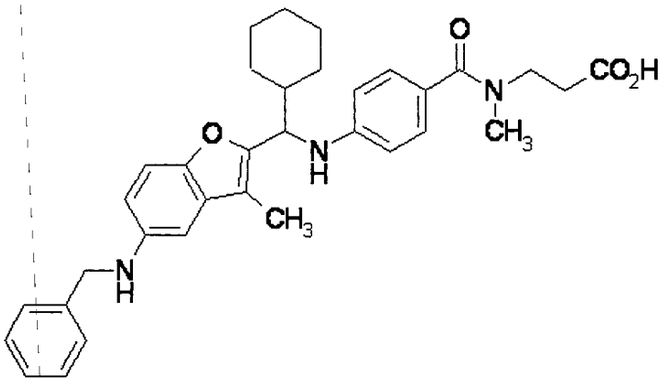
(2) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[(fenilsulfonil)amino]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

A una mezcla de 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[(fenilsulfonil)amino]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo (312 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (240 mg, 80%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,89 - 1,37 (m, 5 H), 1,40 - 1,55 (m, 1 H), 1,58 - 1,97 (m, 4 H), 2,02 - 2,13 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,62 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 4,34 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,79 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 6,84 - 6,98 (m, 1 H), 7,11 - 7,25 (m, 4 H), 7,34 - 7,42 (m, 2 H), 7,45 - 7,53 (m, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 2 H).

716

Ejemplo A131

Ácido 3-[{[4-({[5-(bencilamino)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 3-[{[4-({[5-(bencilamino)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

A una mezcla de 3-{[(4-{[(5-amino-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (322 mg) sintetizado en el Ejemplo A110(5), benzaldehído (100 µL) y etanol (10 mL) se añadieron ácido acético (56 µL) y cianoborohidruro de sodio (61,6 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (354 mg, 93%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,37 (m, 8 H), 1,47 - 1,96 (m, 5 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,56 - 2,67 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,66 - 3,77 (m, 3 H), 4,06 - 4,18 (m, 2 H), 4,29 - 4,39 (m, 4 H), 6,51 - 6,64 (m, 4 H), 7,14 - 7,43 (m, 8 H).

(2) ácido 3-[{[4-({[5-(bencilamino)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

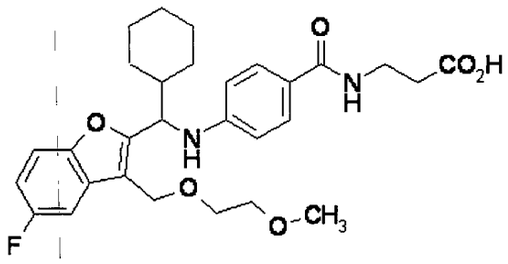
A una mezcla de 3-[{[4-({[5-(bencilamino)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (354 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (310 mg, 92%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,34 (m, 5 H), 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 1,60 - 1,97 (m, 4 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,67 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,65 - 3,73 (m, 2 H), 4,30 - 4,36 (m, 3 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2

H), 6,59 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1 H), 6,63 - 6,67 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,20 - 7,42 (m, 7 H).

Ejemplo A132

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo

A una solución (25 mL) de 2-metoxietanol (2,74 mL) en N,N-dimetilformamida se añadió hidruro de sodio (60%, oleoso, 835 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras agitar, una solución (25 mL) de 3-(bromometil)-5-fluoro-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo (5,00 g) sintetizada en el Ejemplo A47(2) en N,N-dimetilformamida se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 h, luego se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 40% de acetato de etilo/hexano) para

dar el compuesto objeto del título (1,54 g, 31%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,40 (s, 3 H), 3,57 - 3,62 (m, 2 H), 3,66 - 3,72 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 5,11 (s, 2 H), 7,14 - 7,22 (m, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H).

(2){5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metanol

A una mezcla de 5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo (1,54 g) sintetizado con anterioridad, cloruro de calcio (1,21 g), etanol (15 mL) y tetrahidrofurano (15 mL) se añadió borohidruro de sodio (825 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (1,34 g, 97%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,38 (s, 3 H), 3,55 - 3,60 (m, 2 H), 3,63 - 3,68 (m, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 4,76 (br s, 2 H), 6,95 - 7,04 (m, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H).

(3) 5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-carbaldehído

A una mezcla de {5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metanol (2,65 g) sintetizado con anterioridad, N-óxido de 4-metilmorfolina (2,44 g) y acetonitrilo (50 mL) se añadió perrutenato de

tetrapropilamonio (366 mg) y la mezcla se agitó durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 30% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,33 g, 51%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,41 (s, 3 H), 3,58 - 3,64 (m, 2 H), 3,72 - 3,77 (m, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 7,48 - 7,57 (m, 2 H), 10,09 (s, 1 H).

(4) ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metanona

A una solución (20 mL) de 5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-carbaldehído (1,33 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (7,91 mL) de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 40% de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite de color amarillo pálido. A una mezcla del aceite obtenido, N-óxido de 4-metilmorfolina (933 mg) y acetonitrilo (20 mL) se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (140 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 20% de acetato de etilo/hexano) para

721

dar el compuesto objeto del título (881 mg, 50%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,17 - 1,55 (m, 5 H), 1,70 - 1,80 (m, 1 H), 1,80 - 2,01 (m, 4 H), 3,24 - 3,37 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,57 - 3,63 (m, 2 H), 3,66 - 3,72 (m, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 1 H).

(5) 4-[(ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]benzoato de metilo

A una mezcla de ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metanona (881 mg) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (440 mg), trietilamina (2,93 mL) y cloruro de metileno (10 mL) se añadió una solución 1,0 M (3,16 mL) de cloruro de titanio (IV) en cloruro de metileno y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón oscuro. A una solución (10 mL) del sólido obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (301 µL) y cianoborohidruro de sodio (331 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó

sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 40% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (482 mg, 39%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,35 (m, 5 H), 1,41 - 1,51 (m, 1 H), 1,58 - 1,85 (m, 3 H), 1,86 - 2,01 (m, 1 H), 2,01 - 2,13 (m, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,53 - 3,60 (m, 2 H), 3,60 - 3,67 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,46 - 4,72 (m, 3 H), 4,99 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,88 - 6,98 (m, 1 H), 7,13 - 7,19 (m, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2 H).

(6) ácido 4-[(ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]benzoico

A una mezcla de 4-[(ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]benzoato de metilo (482 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,00 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (5,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (437 mg, 93%) en forma de un sólido de color rojo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 1,35 (m, 5 H), 1,40 - 1,53 (m, 1 H), 1,59 - 1,85 (m, 3 H), 1,86 - 2,14 (m, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,52 - 3,70 (m, 4 H), 4,49 - 4,73 (m, 3 H),

6,62 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,91 - 7,00 (m, 1 H), 7,14 - 7,20 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

(7) 3-[({4-[(ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-[(ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]benzoico (200 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (101 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (101 mg), trietilamina (184 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (126 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (216 mg, 89%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,34 (m, 8 H), 1,41 - 1,52 (m, 1 H), 1,60 - 2,01 (m, 4 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 2,58 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 3,54 - 3,69 (m, 6 H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,45 - 4,53 (m, 1 H), 4,57 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 4,87 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,56 - 6,65 (m, 3 H), 6,88 - 6,98 (m, 1 H),

7,14 - 7,20 (m, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

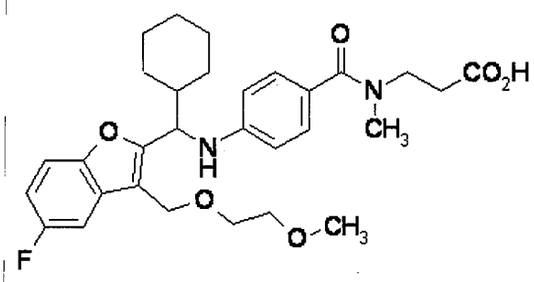
(8) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

A una mezcla de 3-[({4-[(ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoato de etilo (216 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (69,6 mg, 34%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 1,35 (m, 5 H), 1,40 - 1,51 (m, 1 H), 1,59 - 1,85 (m, 3 H), 1,84 - 2,00 (m, 1 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 2,63 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,54 - 3,69 (m, 6 H), 4,49 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 6,53 - 6,67 (m, 3 H), 6,88 - 6,99 (m, 1 H), 7,12 - 7,20 (m, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A133

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) 3-[({4-[(ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-[(ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]benzoico (200 mg) sintetizado en el Ejemplo A132(6), 3-(metilamino)propanoato de etilo (86,4 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (101 mg), trietilamina (184 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (126 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (175 mg, 70%) en forma de un aceite de color marrón pálido.

726

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,37 (m, 8 H), 1,42 - 1,53 (m, 1 H), 1,59 - 2,00 (m, 4 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,42 (s, 3 H), 3,54 - 3,75 (m, 6 H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,42 - 4,51 (m, 1 H), 4,59 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 4,71 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,89 - 6,98 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 3 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H).

(2) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

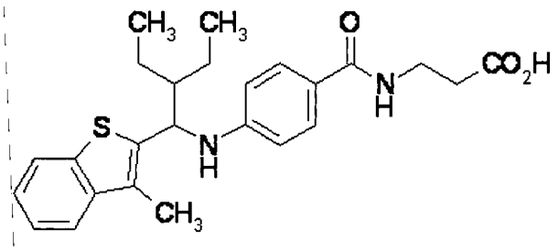
A una mezcla de 3-[({4-[(ciclohexil{5-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo (175 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL), ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (143 mg, 82%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 1,35 (m, 5 H), 1,40 - 1,51 (m, 1 H), 1,60 - 2,00 (m, 4 H), 2,02 - 2,15 (m, 1 H), 2,64 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,42 (s, 3 H), 3,54 - 3,75 (m, 6 H), 4,47 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 4,66 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 2

H), 6,89 - 6,99 (m, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 3 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H).

Ejemplo A134

Ácido 3-{[(4-{[2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butan-1-ona

A una mezcla de 3-metil-1-benzotiofeno (1,00 g), cloruro de 2-etilbutirilo (1,02 mL) y nitrometano (10 mL) se añadió cloruro de aluminio (1,35 g) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió agua para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 10% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,65 g, 99%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 6 H), 1,51 - 1,67 (m, 2 H), 1,75 - 1,92 (m, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 2,97 - 3,08 (m, 1 H), 7,40 - 7,53 (m, 2 H), 7,81 - 7,91 (m, 2 H).

728

(2) 4-{[2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de 2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butan-1-ona (1,65 g) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (1,15 g), trietilamina (7,47 mL) y cloruro de metileno (15 mL) se añadió una solución 1,0 M (8,04 mL) de cloruro de titanio (IV) en cloruro de metileno y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción, el cloruro de metileno se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una mezcla del aceite obtenido, 4-aminobenzoato de metilo (506 mg), trietilamina (7,47 mL) y cloruro de metileno (30 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (882 µL) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (30 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (797 µL) y cianoborohidruro de sodio (842 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de

sodio para neutralizar la reacción, el solvente orgánico se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 - 40% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (580 mg, 23%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 0,99 (m, 6 H), 1,33 - 1,56 (m, 3 H), 1,67 - 1,84 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,45 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,81 - 4,89 (m, 1 H), 6,52 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,67 - 7,71 (m, 1 H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2 H).

(3) ácido 4-{[2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}benzoato de metilo (580 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10,0 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (10,0 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (529 mg, 95%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,87 - 0,99 (m, 6 H), 1,32 - 1,56 (m, 3 H), 1,67 - 1,83 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 4,46 -

4,54 (m, 1 H), 4,82 - 4,91 (m, 1 H), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,22 - 7,30 (m, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

(4) 3-{[(4-{[2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}benzoico (250 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (157 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (156 mg), trietilamina (284 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (196 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (330 mg, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 - 0,97 (m, 6 H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,33 - 1,55 (m, 3 H), 1,67 - 1,83 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,54 - 2,60 (m, 2 H), 3,60 - 3,68 (m, 2 H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,35 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,79 - 4,86 (m, 1 H), 6,50 - 6,61 (m, 3 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H),

7,31 - 7,37 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,66 - 7,71 (m, 1 H).

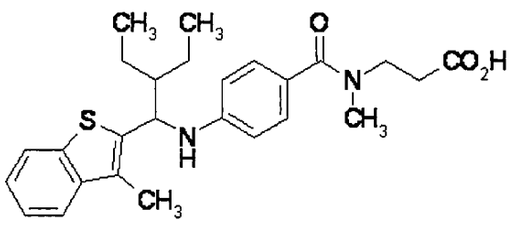
(5) ácido 3-{[(4-{[2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (330 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (272 mg, 91%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 - 0,97 (m, 6 H), 1,32 - 1,56 (m, 3 H), 1,66 - 1,83 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,60 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,57 - 3,66 (m, 2 H), 4,82 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,47 - 6,58 (m, 3 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1 H).

Ejemplo A135

Ácido 3-{[(4-{[2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}benzoico (250 mg) sintetizado en el Ejemplo A134(3), 3-(metilamino)propanoato de etilo (134 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (156 mg), trietilamina (284 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (196 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 2,5 días. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (253 mg, 77%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,87 - 0,97 (m, 6 H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,32 - 1,54 (m, 3 H), 1,67 - 1,82 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,60 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,69

733

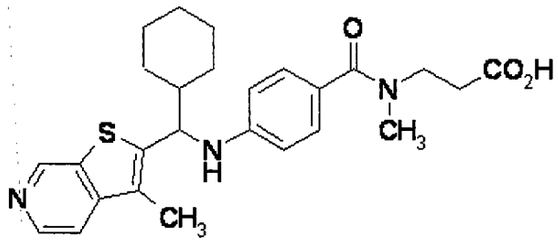
(t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,23 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,76 - 4,83 (m, 1 H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,68 - 7,72 (m, 1 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[2-etil-1-(3-metil-1-benzotiofen-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (253 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (225 mg, 95%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 0,99 (m, 6 H), 1,30 - 1,56 (m, 3 H), 1,66 - 1,81 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,64 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,80 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1 H).

Ejemplo A136

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo

A una solución (120 mL) de 3-cloropiridin-4-carbonitrilo (10,3 g) en tetrahidrofurano se añadió una solución 3,0 M (49,8 mL) de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (50 mL) a la mezcla de reacción, luego se agregó ácido sulfúrico al 10% (100 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante la noche. Se agregó carbonato de sodio para acidificar la solución a pH = 9 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite incoloro (6,10 g). A una mezcla del aceite obtenido (6,00 g), mercaptoacetato deetilo (11,6 mL) y N,N-dimetilformamida anhidra (100 mL) se añadió hidruro de sodio (60%, oleoso, 4,0 g) a 5 °C durante 30 min y la mezcla se agitó a 5 °C durante 20 min, luego a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se vertió en agua. El sólido precipitado se recogió por

filtración y se recristalizó en éter de petróleo/acetato de etilo para dar el compuesto objeto del título (5,12 g, 31%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,76 (s, 3H), 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 5,7, 0,9 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 0,6 Hz, 1H).

(2) 3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-carbaldehído

A una mezcla de 3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (2,00 g) sintetizado con anterioridad, cloruro de calcio (2,01 g), etanol (30 mL) y tetrahidrofurano (30 mL) se añadió borohidruro de sodio (1,37 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo pálido. A una solución (40 mL) del sólido obtenido en tetrahidrofurano se añadió dióxido de manganeso activo (8,10 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 8 h. El dióxido de manganeso se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (1,39 g, 87%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,81 (s, 3 H), 7,75 (dd, J = 5,5, 1,1 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 9,20 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 10,41 (s, 1 H).

(3) ciclohexil(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)metanona

A una solución (30 mL) de 3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-carbaldehído (1,39 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (15,7 mL) de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción, el tetrahidrofurano se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar un sólido de color amarillo pálido. A una mezcla del sólido obtenido, N-óxido de 4-metilmorfolina (680 mg) y acetonitrilo (20 mL) se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (113 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 40% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (628 mg, 31%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,22 - 1,62 (m, 5 H), 1,70 - 1,81 (m, 1 H), 1,82 - 1,94 (m, 2 H), 1,95 - 2,06 (m, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,97 - 3,09 (m, 1 H), 7,71 (dd, J = 5,5, 1,1 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 9,16 (d, J = 1,1 Hz, 1 H).

(4) ácido 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)metil]amino}benzoico

A una mezcla de ciclohexil(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)metanona (628 mg) sintetizado con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (402 mg), trietilamina (2,70 mL) y cloruro de metileno (10 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (318 µL) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (30 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (277 µL) y cianoborohidruro de sodio (304 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción, el solvente orgánico se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar un sólido anaranjado. A una mezcla del sólido obtenido, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,00 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 4 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (5,00 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40 - 100% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (202 mg, 22%) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,07 - 1,34 (m, 5 H), 1,40 - 1,93 (m, 5 H), 2,01 - 2,16 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 4,58 - 4,69 (m, 2 H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,52 (dd, J = 5,6, 0,9 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,95 (d, J = 0,9 Hz, 1 H).

(5) 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)metil]amino}benzoico (202 mg) sintetizado con anterioridad, 3-(metilamino)propanoato de etilo (104 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (122 mg), trietilamina (222 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (152 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 100% de acetato de etilo/hexano, ten 0 - 10% metanol/acético) para dar el

compuesto objeto del título (151 mg, 58%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,06 - 1,36 (m, 8 H), 1,53 - 1,88 (m, 5 H), 2,03 - 2,16 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,60 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,58 (dd, J = 7,3, 5,7 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,51 (dd, J = 5,7, 1,1 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,95 (d, J = 1,1 Hz, 1 H).

(6) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

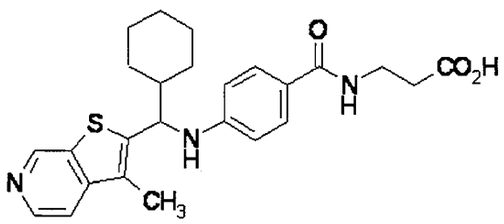
A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (151 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (80,2 mg, 56%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 - 1,34 (m, 5 H), 1,50 - 1,62 (m, 1 H), 1,63 - 1,88 (m, 4 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,53 - 2,68 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,58 - 3,74 (m, 2 H), 4,57 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 8,5

Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H).

Ejemplo A137

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)metil]amino}benzoico (201 mg) sintetizado en el Ejemplo A136(4), clorhidrato de éster etílico de β-alanina (122 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (121 mg), trietilamina (220 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (152 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice (60 - 100% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (209 mg, 83%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,06 - 1,37 (m, 8 H), 1,53 - 1,89 (m, 5 H), 2,05 - 2,16 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,56 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,59 - 3,68 (m, 2 H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,50 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,58 - 4,64 (m, 1 H), 6,50 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,61 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 5,5, 1,1 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,93 (d, J = 1,1 Hz, 1 H).

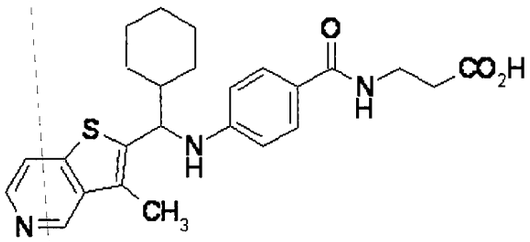
(2) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (209 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (169 mg, 86%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 - 1,36 (m, 5 H), 1,49 - 1,89 (m, 5 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,59 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,51 - 3,77 (m, 2 H), 4,59 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,85 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,48 - 7,60 (m, 3 H), 8,42 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H).

Ejemplo A138

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

El cloruro de tionilo (100 mL) se añadió a ácido 4-cloronicotínico (22,4 g) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 4 h y se concentró a presión reducida. A una solución (300 mL) del residuo en cloruro de metileno se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (13,8 g) y trietilamina (60 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. A una solución (300 mL) del residuo en tetrahidrofurano se añadió una solución 3,0 M (54 mL) de cloruro de metilmagnesio en éter a -78 °C y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de carbonato de sodio a pH = 9 y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar

un aceite incoloro. A una mezcla del aceite obtenido, mercaptoacetato de etilo (21 mL) y N,N-dimetilformamida anhidra (200 mL) se añadió hidruro de sodio (60%, oleoso, 7,34 g) a 5 °C durante 30 min y la mezcla se agitó a 5 °C durante 20 min, luego a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recristalizó en éter de petróleo/acetato de etilo para dar el compuesto objeto del título (5,45 g, 17%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 5,7, 0,9 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

(2) 3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído

A una mezcla de 3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (3,40 g) sintetizado con anterioridad, cloruro de calcio (3,42 g), etanol (30 mL) y tetrahidrofurano (30 mL) se añadió borohidruro de sodio (2,33 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo pálido. A una solución (60 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadió dióxido de manganeso activo (14,4 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. El dióxido de manganeso se filtró y

el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (1,54 g, 56%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,89 (s, 3 H), 7,79 (dd, J = 5,5, 0,8 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 9,21 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 10,35 (s, 1 H).

(3) ciclohexil(3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-il)metanona

A una solución (40 mL) de 3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-carbaldehído (1,87 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (21,2 mL) de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Una solución 1,0 M (10,0 mL) de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano se añadió además y la mezcla luego se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 90% de acetato de etilo/hexano) para dar un sólido de color amarillo pálido. A una mezcla del sólido obtenido, N-óxido de 4-metilmorfolina (1,24 mg) y acetonitrilo (30 mL) se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (164 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 - 50% de acetato de etilo/hexano) para dar el

compuesto objeto del título (864 mg, 31%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 - 1,61 (m, 5 H), 1,69 - 1,80 (m, 1 H), 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 2,93 - 3,05 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 5,7, 1,0 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 9,17 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).

(4) ácido 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-il)metil]amino}benzoico

A una mezcla de ciclohexil(3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-il)metanona (864 mg) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (553 mg), trietilamina (3,71 mL) y cloruro de metileno (20 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (439 µL) a 0 °C y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (20 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (268 µL) y cianoborohidruro de sodio (419 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar un sólido de color marrón pálido. A una mezcla del sólido obtenido, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,00 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo. Tetrahidrofurano (5 mL), etanol (5 mL) y solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,00 mL) se agregaron adicionalmente y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 2,5 h y se añadió etilendiamina (1,00 mL). La mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 4 h y se concentró a presión reducida. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1 N hasta pH = 4 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 - 100% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (432 mg, 34%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 - 1,37 (m, 5 H), 1,53 - 1,90 (m, 5 H), 2,03 - 2,15 (m, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 4,55 - 4,66 (m, 2 H), 6,51 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,63 (dd, J = 5,5, 1,1 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,97 (d, J = 1,1 Hz, 1 H).

(5) 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-il)metil]amino}benzoico (211 mg) sintetizado con

anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (128 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (128 mg), trietilamina (233 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (160 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60 - 100% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (214 mg, 80%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,05 - 1,37 (m, 8 H), 1,53 - 1,91 (m, 5 H), 2,04 - 2,16 (m, 1 H), 2,50 - 2,63 (m, 5 H), 3,58 - 3,70 (m, 2 H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,42 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,52 - 4,62 (m, 1 H), 6,51 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,59 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H).

(6) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

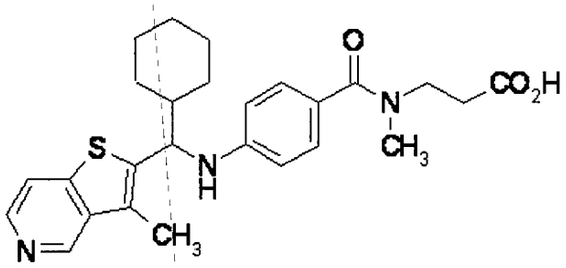
A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (186 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de

748

hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (186 mg, 93%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,05 - 1,36 (m, 5 H), 1,55 - 1,64 (m, 1 H), 1,65 - 1,90 (m, 4 H), 2,03 - 2,15 (m, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,52 - 3,67 (m, 1 H), 3,73 - 3,89 (m, 1 H), 4,56 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,89 - 6,99 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,69 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,96 (s, 1 H).

Ejemplo A139

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

749

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-il)metil]amino}benzoico (209 mg) sintetizado en el Ejemplo A138(4), 3-(metilamino)propanoato de etilo (108 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (126 mg), trietilamina (229 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (158 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60 - 100% de acetato de etilo/hexano, luego 0 - 10% de metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto objeto del título (180 mg, 66%) en forma de un aceite incoloro.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 - 1,38 (m, 8 H), 1,52 - 1,94 (m, 5 H), 2,02 - 2,16 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,60 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,10 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,27 - 4,39 (m, 1 H), 4,49 - 4,59 (m, 1 H), 6,49 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H).

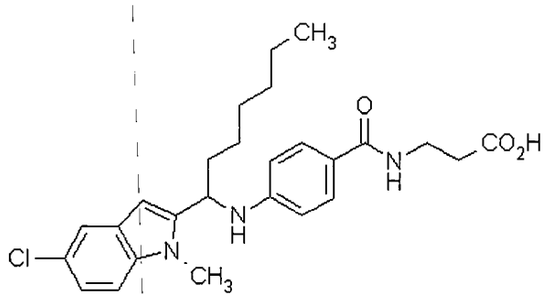
(2) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-c]piridin-2-

il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (180 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (1,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (136 mg, 80%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 - 1,32 (m, 5 H), 1,52 - 1,63 (m, 1 H), 1,63 - 1,89 (m, 4 H), 2,03 - 2,15 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,58 - 2,74 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,62 - 3,79 (m, 2 H), 4,54 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H).

Ejemplo A140

Ácido 3-{[(4-{[1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptan-1-ona

A una solución (10 mL) de 1-(5-cloro-1H-indol-2-il)heptan-1-ona (1,00 g) sintetizada en el Ejemplo A106(2) en N,N-dimetilformamida se añadió hidruro de sodio (60%, oleoso, 182 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante 30 min. Tras agitar, se añadió yoduro de metilo (354 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano para dar el compuesto objeto del título (367 mg, 35%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 - 0,94 (m, 3 H), 1,24 - 1,46 (m, 6 H), 1,68 - 1,81 (m, 2 H), 2,90 - 2,98 (m, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 7,19 (s, 1 H), 7,28 - 7,31 (m, 2 H), 7,63 - 7,66 (m, 1 H).

(2) 4-{[1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de 1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptan-1-ona (1,05 g) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (629 mg), trietilamina (4,21 mL) y cloruro de metileno (10 mL) se añadió una solución 1,0 M (4,54 mL) de cloruro de titanio (IV) en cloruro de metileno a 0 °C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El

extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón oscuro. A una solución (10 mL) del sólido obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (1,08 mL) y cianoborohidruro de sodio (475 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 30% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,15 g, 74%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 0,91 (m, 3 H), 1,21 - 1,53 (m, 8 H), 1,88 - 2,08 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,25 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,60 - 4,70 (m, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,13 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

(3) ácido 4-{[1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptil]amino}benzoato de metilo (1,15 g) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (15 mL) y etanol (15 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (15 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en

753

agua (30 mL) y ácido clorhídrico 1 N (15 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (1,09 g, 98%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 (t, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,11 - 1,51 (m, 8 H), 1,79 - 2,04 (m, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 4,49 - 4,63 (m, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 6,42 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,05 - 7,17 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2 H).

(4) 3-{[(4-{[1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (174 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (173 mg), trietilamina (158 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (217 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (349 mg, 93%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,18 - 1,55 (m, 11 H), 1,87 - 2,10 (m, 2 H), 2,60 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,61 - 3,76 (m, 5 H), 4,06 - 4,23 (m, 3 H), 4,57 - 4,69 (m, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 6,57 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,64 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H).

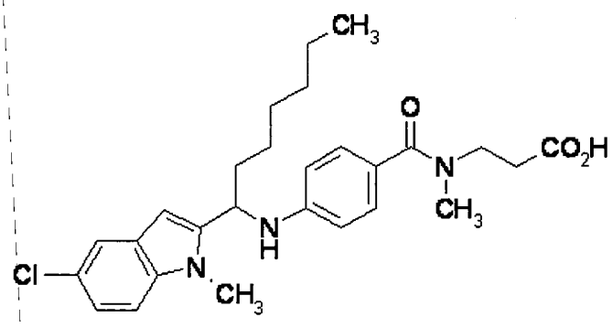
(5) ácido 3-{[(4-{[1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (349 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (302 mg, 92%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 (t, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,17 - 1,55 (m, 8 H), 1,84 - 2,05 (m, 2 H), 2,62 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,58 - 3,72 (m, 5 H), 4,60 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 6,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,69 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A141

Ácido 3-{[(4-{[1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado en el Ejemplo A140(3), 3-(metilamino)propanoato de etilo (148 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (173 mg), trietilamina (158 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (217 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (235 mg, 61%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,87 (t, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,17 - 1,53 (m, 11 H), 1,89 - 2,06 (m, 2 H), 2,63 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,65 - 3,79 (m, 5 H), 4,02 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,54 - 4,65 (m, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,13 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 1,8 Hz, 1 H).

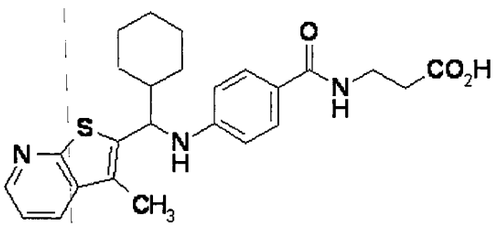
(2) ácido 3-{[(4-{[1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)heptil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (235 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (211 mg, 95%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,16 - 1,54 (m, 8 H), 1,84 - 2,05 (m, 2 H), 2,63 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,62 - 3,76 (m, 5 H), 4,59 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 6,53 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,12 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 1,9 Hz, 1 H).

Ejemplo A142

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

A una solución (300 mL) de 2-cloropiridin-3-carbonitrilo (15,0 g) en tetrahidrofurano se añadió una solución 3,0 M (72,5 mL) de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano a -78 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió agua (50 mL) y luego se añadió ácido sulfúrico al 10% (100 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. Se agregó carbonato de sodio para acidificar la mezcla de reacción hasta pH = 9 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite incoloro (7,68 g). A una mezcla del aceite obtenido (7,00 g), mercaptoacetato de etilo (13 mL) y N,N-dimetilformamida anhidra (200 mL) se añadió hidruro de sodio (60%, oleoso, 4,68 g) a 5 °C durante 30 min y la mezcla se agitó a 5 °C durante 20 min, luego a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio

para neutralizar la reacción y la mezcla se vertió en agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se recristalizó en éter de petróleo/acetato de etilo para dar el compuesto objeto del título (6,14 g, 29%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 4,43 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,38-7,40 (m, 1H), 8,11-8,13 (m, 1H), 8,70-8,72 (m, 1H).

(2) 3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-carbaldehído

A una mezcla de 3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (3,00 g) sintetizado con anterioridad, cloruro de calcio (3,02 g), etanol (50 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se añadió borohidruro de sodio (2,06 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. A una solución (50 mL) del sólido obtenido en tetrahidrofurano se añadió dióxido de manganeso activo (12,5 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. El dióxido de manganeso se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (2,07 g, 86%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,79 (s, 3 H), 7,39 (dd, J = 8,2, 4,5 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 8,72 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

(3) ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metanona

A una solución (60 mL) de 3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-carbaldehído (2,07 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (17,6 mL) de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 - 50% de acetato de etilo/hexano) para dar un sólido amarillo. A una mezcla del sólido obtenido, N-óxido de 4-metilmorfolina (1,81 g) y acetonitrilo (40 mL) se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (238 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 30% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,50 g, 85%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,18 - 1,62 (m, 5 H), 1,69 - 1,80 (m, 1 H), 1,81 - 1,91 (m, 2 H), 1,95 - 2,06 (m, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,95 - 3,07 (m, 1 H), 7,37 (m, J = 8,2, 4,4 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 8,70 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1 H).

(4) 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metanona (1,00 g) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (642 mg), trietilamina (4,31 mL) y cloruro de metileno (20 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (508 µL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 días bajo una atmósfera de argón. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón oscuro. A una solución (20 mL) del sólido obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (442 µL) y cianoborohidruro de sodio (485 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (975 mg, 64%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,35 (m, 5 H), 1,48 - 1,96 (m, 5 H), 2,02 - 2,19 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,54 - 4,70 (m, 2 H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,59 (dd, J = 7,6, 5,7 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,63 (d, J = 5,7 Hz, 1 H).

(5) ácido 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoato de metilo (975 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL), se añadió ácido clorhídrico 1 N (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (701 mg, 75%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,01 - 1,39 (m, 5 H), 1,53 - 1,92 (m, 5 H), 2,07 - 2,20 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 4,60 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,21 - 7,31 (m, 1 H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,87 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J = 4,4, 1,3 Hz, 1 H).

(6) 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (181 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (181 mg), trietilamina (329 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se

añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (226 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 100% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (335 mg, 89%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,38 (m, 8 H), 1,54 - 1,90 (m, 5 H), 2,08 - 2,21 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,56 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,59 - 3,69 (m, 2 H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,40 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,53 - 4,61 (m, 1 H), 6,48 - 6,64 (m, 3 H), 7,21 - 7,30 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,86 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1 H).

(7) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

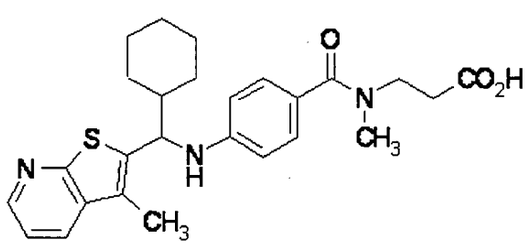
A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (335 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido

762
763

clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (281 mg, 89%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,34 (m, 5 H), 1,51 - 1,87 (m, 5 H), 2,06 - 2,19 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,52 - 2,64 (m, 2 H), 3,53 - 3,68 (m, 2 H), 4,55 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,71 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,23 - 7,31 (m, 1 H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,88 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,5, 1,1 Hz, 1 H).

Ejemplo A143

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado en el Ejemplo A142(5), 3-(metilamino)propanoato de etilo (155 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (181 mg), trietilamina (329 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se

763
764

añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (226 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40 - 100% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (333 mg, 85%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,37 (m, 8 H), 1,52 - 1,89 (m, 5 H), 2,07 - 2,21 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,60 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,02 - 4,17 (m, 2 H), 4,32 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,49 - 4,58 (m, 1 H), 6,52 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,22 - 7,31 (m, 1 H), 7,86 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1 H), 8,43 - 8,50 (m, 1 H).

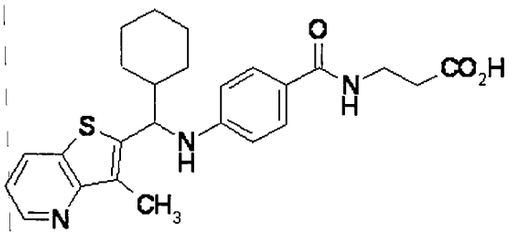
(2) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (333 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró a presión

reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (275 mg, 88%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,35 (m, 5 H), 1,54 - 1,88 (m, 5 H), 2,07 - 2,19 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,58 - 2,70 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,54 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,27 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1 H).

Ejemplo A144

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo

A una solución (100 mL) de 3-cloropiridin-2-carbonitrilo (10,0 g) en tetrahidrofurano se añadió una solución 3,0 M (48,0 mL) de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 N (300 mL), tetrahidrofurano se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con

salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite de color amarillo pálido. A una mezcla del aceite obtenido, mercaptoacetato de etilo (4,23 mL) y N,N-dimetilformamida (60 mL) se añadió y carbonato de potasio (16,0 g) y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. Se añadió agua para neutralizar la reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (6,75 g, 79%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 4,44 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,37 (dd, J = 8,3, 4,4 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 8,78 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 1 H).

(2) 3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carbaldehído

A una mezcla de 3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo (3,00 g) sintetizado con anterioridad, cloruro de calcio (3,02 g), etanol (30 mL) y tetrahidrofurano (30 mL) se añadió borohidruro de sodio (2,06 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. A una solución (50 mL) del sólido obtenido en tetrahidrofurano se añadió dióxido de manganeso activo (12,2 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la

767

noche. El dióxido de manganeso se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (2,24 g, 93%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,90 (s, 3 H), 7,40 (dd, J = 8,2, 4,6 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 8,79 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1 H), 10,43 (s, 1 H).

(3) ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metanona

A una solución (50 mL) de 3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carbaldehído (2,24 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió una solución 1,0 M (18,9 mL) de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h bajo una atmósfera de argón. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 - 50% de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite de color amarillo pálido. A una mezcla del aceite obtenido, N-óxido de 4-metilmorfolina (1,81 g) y acetonitrilo (40 mL) se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (238 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 30% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,38 g, 79%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 - 1,65 (m, 5 H), 1,70 - 1,81 (m, 1 H), 1,82 - 1,94 (m, 2 H), 1,94 - 2,08 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,01 - 3,15 (m, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,2, 4,4 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1 H), 8,78 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 1 H).

(4) 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metanona (1,38 g) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (884 mg), trietilamina (5,94 mL) y cloruro de metileno (30 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (700 µL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 días bajo una atmósfera de argón. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (30 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (607 µL) y cianoborohidruro de sodio (666 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 - 50% de

acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,31 g, 62%) en forma de un sólido marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,07 - 1,37 (m, 5 H), 1,55 - 1,90 (m, 5 H), 2,03 - 2,16 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,63 - 4,72 (m, 1 H), 6,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,16 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,98 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1 H), 8,64 (dd, J = 4,6, 1,2 Hz, 1 H).

(5) ácido 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoato de metilo (1,31 g) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10 mL) y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento a reflujo. Se añadió además solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5 mL) y la mezcla luego se agitó con calentamiento a reflujo durante 7 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (15 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido marrón obtenido se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (804 mg, 64%) en forma de un sólido marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,07 - 1,36 (m, 5 H), 1,55 - 1,91 (m, 5 H), 2,02 - 2,15 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 4,52 -

4,74 (m, 2 H), 6,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,17 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,99 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1 H), 8,66 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1 H).

(6) 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina (181 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (181 mg), trietilamina (329 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (226 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60 - 100% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (330 mg, 87%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,07 - 1,36 (m, 8 H), 1,56 - 1,90 (m, 5 H), 2,02 - 2,16 (m, 1 H), 2,52 - 2,63 (m, 5 H), 3,59 - 3,68 (m, 2 H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,62 - 4,69 (m, 1 H), 6,52 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,59 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 1

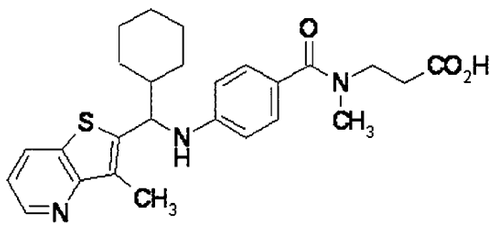
H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,99 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1 H), 8,64 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1 H).

(7) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (330 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (291 mg, 94%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,07 - 1,36 (m, 5 H), 1,55 - 1,89 (m, 5 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,63 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,55 - 3,77 (m, 2 H), 4,64 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,78 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 8,01 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 8,64 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1 H).

Ejemplo A145

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}benzoico (300 mg) sintetizado en el Ejemplo A144(5), 3-(metilamino)propanoato de etilo (155 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (181 mg), trietilamina (329 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (226 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 - 100% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (325 mg, 84%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,07 - 1,36 (m, 8 H), 1,54 - 1,92 (m, 5 H), 2,01 - 2,16 (m, 1 H), 2,51 - 2,68 (m, 5 H),

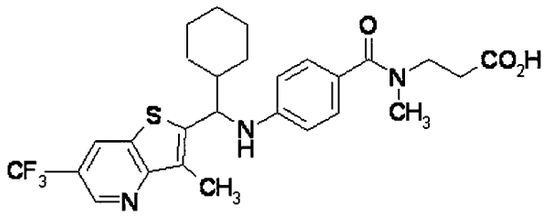
2,99 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,10 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,58 - 4,67 (m, 1 H), 6,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,13 - 7,23 (m, 3 H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,64 (d, J = 4,4 Hz, 1 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metiltieno[3,2-b]piridin-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (325 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (277 mg, 90%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,06 - 1,34 (m, 5 H), 1,55 - 1,88 (m, 5 H), 2,03 - 2,15 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,66 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,62 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,15 - 7,25 (m, 3 H), 8,01 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 8,66 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1 H).

Ejemplo A146

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-6-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 3-metil-6-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo

A una solución (50 mL) de 3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo (5,00 g) en tetrahidrofurano se añadió una solución 3,0 M (16,1 mL) de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 h bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N (300 mL) para acidificar la solución a pH = 3 - 4 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 10% de acetato de etilo/hexano) para dar un sólido de color amarillo pálido. A una mezcla del sólido obtenido, mercaptoacetato de etilo (1,61 mL) y N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió carbonato de potasio (5,56 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 10 h. Se añadió agua para neutralizar la reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (3,76 g, 54%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,88 (s, 3 H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 8,39 - 8,45 (m, 1 H), 8,94 - 9,02 (m, 1 H).

(2) 3-metil-6-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbaldehído

A una mezcla de 3-metil-6-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo (3,69 g) sintetizado con anterioridad, cloruro de calcio (2,84 g), etanol (40 mL) y tetrahidrofurano (40 mL) se añadió borohidruro de sodio (1,94 g) a 0 °C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. A una solución (60 mL) del sólido obtenido en tetrahidrofurano se añadió dióxido de manganeso activo (16,3 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. El dióxido de manganeso se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (2,88 g, 92%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,93 (s, 3 H), 8,47 - 8,50 (m, 1 H), 9,00 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 10,46 (s, 1 H).

(3) ciclohexil[3-metil-6-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-il]metanona

A una solución (15 mL) de 3-metil-6-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbaldehído (1,44 g) sintetizado con anterioridad en tetrahidrofurano se añadió

solución 1,0 M (8,81 mL) de bromuro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h bajo una atmósfera de argón. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 - 50% de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite amarillo. A una mezcla del aceite obtenido, N-óxido de 4-metilmorfolina (817 mg) y acetonitrilo (20 mL) se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (108 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 10% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (805 mg, 42%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 - 1,65 (m, 5 H), 1,70 - 1,81 (m, 1 H), 1,82 - 2,07 (m, 4 H), 2,86 (s, 3 H), 3,01 - 3,15 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H).

(4) 4-({ciclohexil[3-metil-6-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-il]metil}amino)benzoato de metilo

A una mezcla de ciclohexil[3-metil-6-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-il]metanona (805 mg) sintetizada con anterioridad, 4-aminobenzoato de metilo (410 mg), trietilamina (2,75 mL) y cloruro de metileno (10 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (323 µL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día bajo una atmósfera

de argón. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro. A una solución (10 mL) del aceite obtenido en tetrahidrofurano se añadieron ácido acético (282 µL) y cianoborohidruro de sodio (309 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 40% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (775 mg, 68%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,05 - 1,36 (m, 5 H), 1,53 - 1,91 (m, 5 H), 2,02 - 2,15 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,58 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,66 - 4,74 (m, 1 H), 6,50 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 8,23 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,87 (d, J = 1,3 Hz, 1 H).

(5) ácido 4-({ciclohexil[3-metil-6-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-il]metil}amino)benzoico

A una mezcla de 4-({ciclohexil[3-metil-6-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-il]metil}amino)benzoato de metilo (775 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se añadió solución

acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10 mL) y la mezcla se agitó durante 1 día con calentamiento a reflujo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (10 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (671 mg, 87%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,07 - 1,38 (m, 5 H), 1,53 - 1,93 (m, 5 H), 2,00 - 2,14 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 4,55 - 4,80 (m, 2 H), 6,50 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 8,23 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,88 (d, J = 1,3 Hz, 1 H).

(6) 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-6-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

A una mezcla de ácido 4-({ciclohexil[3-metil-6-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-il]metil}amino)benzoico (343 mg) sintetizado con anterioridad, 3-(metilamino)propanoato de etilo (151 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg), trietilamina (321 µL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (221 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se añadió

solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (310 mg, 72%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,08 - 1,35 (m, 8 H), 1,54 - 1,92 (m, 5 H), 2,01 - 2,13 (m, 1 H), 2,51 - 2,68 (m, 5 H), 2,99 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,37 - 4,46 (m, 1 H), 4,60 - 4,68 (m, 1 H), 6,49 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H).

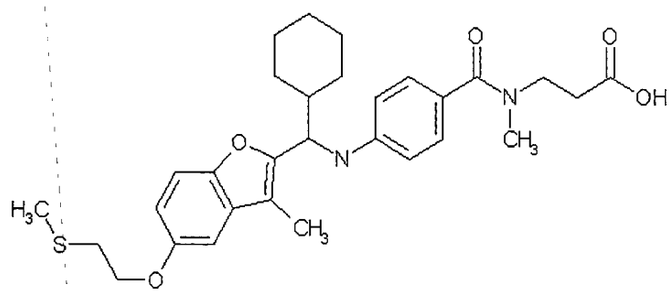
(7) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-6-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

A una mezcla de 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-6-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (310 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL), ácido clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (284 mg, 96%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,07 - 1,35 (m, 5 H), 1,53 - 1,89 (m, 5 H), 2,00 - 2,12 (m, 1 H), 2,54 - 2,69 (m, 5 H), 3,00 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,64 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H).

Ejemplo A147

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[2-(metiltio)etoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) ciclohexil{3-metil-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-1-benzofuran-2-il}metanona

Ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona (0,76 g) sintetizada en el Ejemplo A82(3) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y 2-(metiltio)etanol (0,26 mL), tributilfosfina (1,5 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,46 g) se añadieron a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Hexano (15 mL) se añadió a la mezcla y el precipitado se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida

781

y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,73 g, 76%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,18 - 2,01 (m, 10 H), 2,24 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,92 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,25 - 3,40 (m, 1 H), 4,21 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,03 - 7,41 (m, 3 H).

(2) ciclohexil{3-metil-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-1-benzofuran-2-il}metanol

Ciclohexil{3-metil-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-1-benzofuran-2-il}metanona (0,73 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en a tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (5 mL) y borohidruro de sodio (90%, 0,18 g) se añadió a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió con hielo nuevamente, agua (1 mL) y ácido clorhídrico 1 N (5 mL) se añadieron cuidadosamente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,67 g, 91%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 - 1,99 (m, 11 H), 2,19 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,91 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,20 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,51 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1 H), 6,79 - 6,98 (m, 2 H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1 H).

(3) 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo

Ciclohexil{3-metil-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-1-benzofuran-2-il}metanol (0,34 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y cloruro de tionilo (0,13 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (10 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (5 mL), yoduro de sodio (0,23 g), carbonato de sodio (0,15 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,25 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) se añadieron a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,33 g, 59%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 2,00 (m, 15 H), 2,05 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,89 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,00 - 4,20 (m, 4 H), 4,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,78 - 6,94 (m, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 3 H).

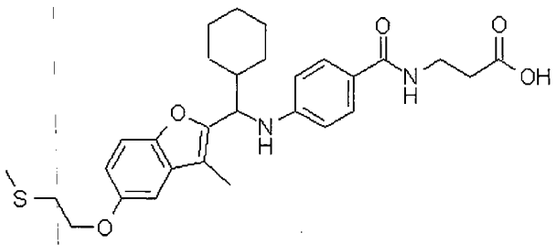
(4) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[2-(metiltio)etoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

El 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-1-benzofuran-2-il}metiletilo amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de (0,33 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado se disolvió en etanol (2 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (1,5 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (0,20 g, 63%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 - 2,11 (m, 12 H), 2,15 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,40 - 2,46 (m, 2 H), 2,76 - 2,96 (m, 5 H), 3,50 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,15 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 4,37 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,80 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

Ejemplo A148

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[2-(metiltio)etoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



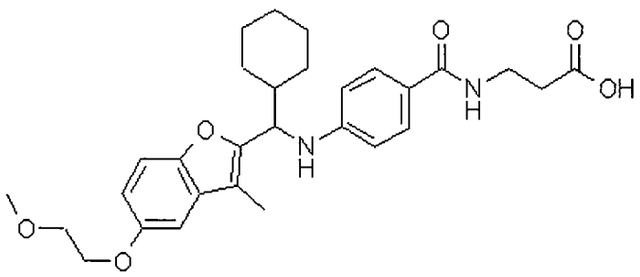
Ciclohexil{3-metil-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-1-benzofuran-2-il}metanol sintetizado en el Ejemplo A147(2) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y cloruro de tionilo (0,13 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (10 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (5 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,23 g), carbonato de sodio (0,15 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,25 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,38 g, 69%) en forma de un aceite amarillo. Esto se disolvió en etanol (2 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (1,5 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (0,18 g, 49%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 - 2,10 (m, 12 H), 2,15 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,42 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,84 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,47 - 3,55 (m, 2 H), 4,15 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,41 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,49 - 6,64 (m, 3 H), 6,79 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,99 (t, J = 5,5 Hz, 1 H).

Ejemplo A149

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino]propanoico



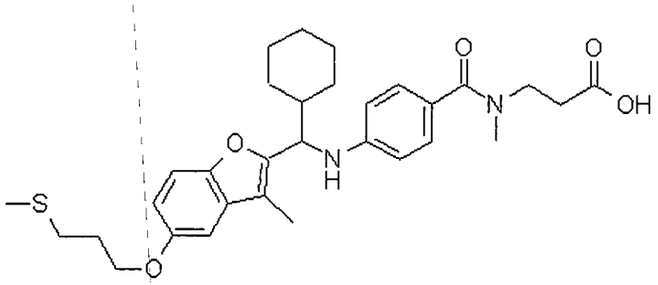
A una solución (15 mL) de ciclohexil[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metanol (0,86 g) sintetizado en el Ejemplo A79(3) en tetrahidrofurano se añadió cloruro de tionilo (0,35 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (20 mL) se añadió cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (15 mL), yoduro de sodio (0,61 g), carbonato de sodio (0,41 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,64 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) se añadieron a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[5-(2-

metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}amino]propanoato de etilo (0,62 g, 43%) en forma de un aceite amarillo. Esto se disolvió en etanol (5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (3,0 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (0,54 g, 91%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 2,13 (m, 12 H), 2,21 (s, 3 H), 2,66 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 3,58 - 3,71 (m, 2 H), 3,76 (dd, J = 5,6, 4,1 Hz, 2 H), 4,14 (dd, J = 5,7, 4,1 Hz, 2 H), 4,38 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,57 - 6,65 (m, 3 H), 6,80 - 6,98 (m, 2 H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A150

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metanona

Ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona (2,4 g) sintetizada en el Ejemplo A82(3) se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y 3-(metiltio)propanol (1,0 mL), tributilfosfina (4,7 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (4,7 g) se añadieron a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Hexano (50 mL) se añadió a la mezcla y el precipitado se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (3,1 g, 95%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,18 - 2,01 (m, 12 H), 2,14 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,25 - 3,40 (m, 1 H), 4,08 - 4,20 (m, 2 H), 7,03 - 7,42 (m, 3 H).

(2) ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metanol

Ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metanona (3,1 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y metanol (10 mL) y borohidruro de sodio (90%, 0,73 g) se añadió a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (5 mL) y ácido clorhídrico 1 N (25 mL) se añadieron cuidadosamente a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (3,0 g, 95%) en forma de un aceite amarillo pálido.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,18 - 2,01 (m, 14 H), 2,13 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,11 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,40 - 4,55 (m, 1 H), 6,80 - 7,42 (m, 3 H).
(3) 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-
il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo

Ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metanol (1,5 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y el cloruro de tionilo (0,56 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (30 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-

dimetilacetamida (10 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,95 g), carbonato de sodio (0,63 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (1,1 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,4 g, 56%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 2,00 (m, 17 H), 2,12 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,52 - 2,79 (m, 4 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,00 - 4,36 (m, 5 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,78 - 6,94 (m, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 3 H).

(4) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

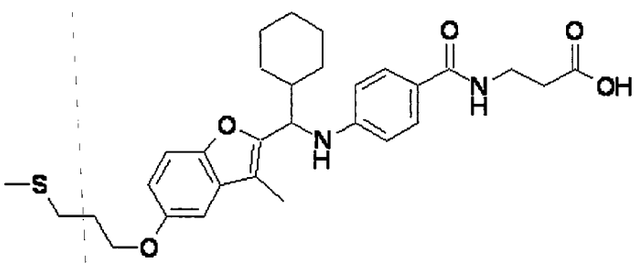
3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo (0,37 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado se disolvió en etanol (5 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (2,0 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada,

se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (0,28 g, 79%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,89 - 2,10 (m, 14 H), 2,12 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,52 - 2,81 (m, 4 H), 3,04 (s, 3 H), 3,70 (q, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,09 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,77 - 6,96 (m, 2 H), 7,20 - 7,26 (m, 3 H).

Ejemplo A151

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoato de etilo

Ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metanol (1,5 g) sintetizado en el Ejemplo A150(2) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y cloruro de tionilo (0,56 mL) se añadió a la solución a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (30 mL) se añadió cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (10 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,95 g), carbonato de sodio (0,63 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (1,0 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,8 g, 77%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 2,00 (m, 17 H), 2,12 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,52 - 2,79 (m, 4 H), 3,66 (q J = 6,0 Hz, 2 H), 4,00 - 4,60 (m, 5 H), 6,56 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,58 (br. s. 1 H), 6,78 - 6,94 (m, 2 H), 7,20 - 7,60 (m, 3 H).

(2) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

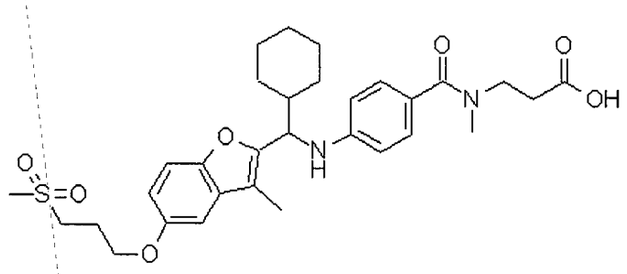
3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-

il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoato de etilo (0,25 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (5 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (2,0 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (0,07 g, 31%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 - 2,16 (m, 14 H), 2,22 (s, 3 H), 2,52 - 2,81 (m, 4 H), 3,66 (q, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,08 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,38 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,43 - 6,66 (m, 3 H), 6,74 - 6,96 (m, 2 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 2 H).

Ejemplo A152

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo

El 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo (0,61 g) sintetizado en el Ejemplo A150(3) se disolvió en metanol (15 mL) y agua (2 mL), se añadió oxona (2,1 g) a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,48 g, 75%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 2,01 (m, 17 H), 2,21 (s, 3 H), 2,28 - 2,42 (m, 2 H), 2,61 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 3,20 - 3,36 (m, 2 H), 3,70 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,04 - 4,19 (m, 2 H), 4,26 - 4,44 (m, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,74 - 6,91 (m, 2 H), 7,15 - 7,25 (m, 3 H).

(2) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

El 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-1-benzofuran-2-

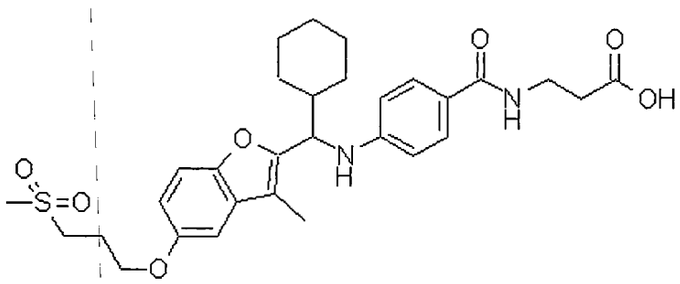
795

il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo (0,48 g) sintetizado en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (1,5 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (0,35 g, 78%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,87 - 2,15 (m, 12 H), 2,21 (s, 3 H), 2,25 - 2,45 (m, 2 H), 2,67 (br. s., 2 H), 2,95 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 3,17 - 3,36 (m, 2 H), 3,69 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,13 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,70 - 6,93 (m, 2 H), 7,16 - 7,26 (m, 3 H).

Ejemplo A153

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



796

(1) 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoato de etilo

El 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoato de etilo (0,16 g) sintetizado en el Ejemplo A151(1) se disolvió en acetona (5 mL), el ácido metacloroperbenzoico (0,2 g) se añadió a la solución bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de sulfito de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,11 g, 68%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,89 - 1,92 (m, 17 H), 2,22 (s, 3 H), 2,25 - 2,44 (m, 2 H), 2,58 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 3,14 - 3,35 (m, 2 H), 3,66 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,38 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,43 - 6,64 (m, 3 H), 6,73 - 6,90 (m, 2 H), 7,16 - 7,25 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

(2) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

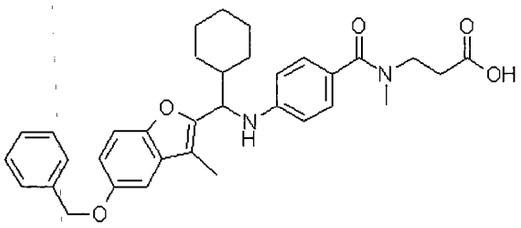
797

El 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoato de etilo (0,11 g) sintetizado en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (0,9 g, 80%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 2,14 (m, 14 H), 2,22 (s, 3 H), 2,26 - 2,42 (m, 2 H), 2,60 - 2,72 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 3,17 - 3,33 (m, 2 H), 3,66 (q, J = 5,7 Hz, 2 H), 4,13 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 4,38 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,47 - 6,62 (m, 3 H), 6,74 - 6,90 (m, 2 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A154

Ácido 3-[{[4-({[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) [5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metanol

La [5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metanona (1,5 g) sintetizada en el Ejemplo A82(2) se disolvió en tetrahidrofurano (25 mL) y metanol (5 mL) y se añadió borohidruro de sodio (90%, 0,36 g) a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (5 mL) y ácido clorhídrico 1 N (10 mL) se añadieron cuidadosamente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,4 g, 95%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81 - 2,00 (m, 12 H), 2,18 (s, 3 H), 4,51 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 6,87 - 7,06 (m, 2 H), 7,29 - 7,58 (m, 6 H).

(2) 3-[{[4-({[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metanol (1,5 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y cloruro de tionilo (0,57 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (30 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (15 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,98 g), carbonato de sodio (0,65 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (1,1 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,8 g, 72%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 - 2,00 (m, 15 H), 2,21 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,27 - 4,43 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,79 - 7,01 (m, 2 H), 7,13 - 7,24 (m, 3 H), 7,30 - 7,59 (m, 5 H).

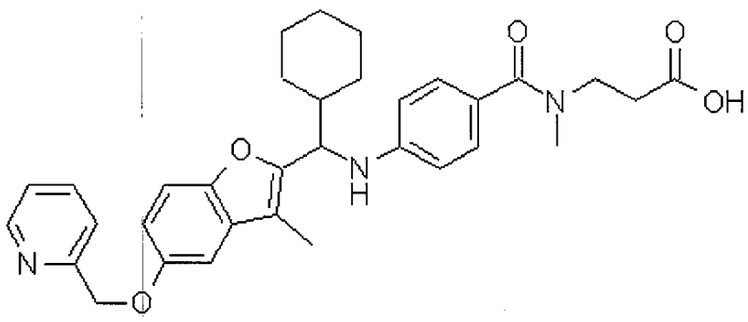
(3) ácido 3-[{[4-({[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

El 3-[{[4-({[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,2 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en etanol (5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (1,5 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (0,18 g, 94%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,79 - 2,14 (m, 12 H), 2,21 (s, 3 H), 2,63 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,80 - 7,03 (m, 2 H), 7,13 - 7,52 (m, 8 H).

Ejemplo A155

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

El 3-[{[4-({[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (2,46 g) sintetizado en el Ejemplo A154(2) se disolvió en etanol (50 mL) y se añadió óxido de platino (0,33 g) a la solución. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,64 g, 79%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 - 1,91 (m, 15 H), 2,18 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,02 - 4,18 (m, 2 H), 4,28 - 4,41 (m, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,66 - 6,87 (m, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 3 H).

(2) 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

El 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,23 g) sintetizado en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y 2-piridinmetanol (62 mg), tributilfosfina (0,21 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,21 g) se añadieron a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, luego se añadió hexano (15 mL) a la mezcla y el precipitado se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,19 g, 70%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 - 1,95 (m, 15 H), 2,21 (s, 3 H), 2,54 - 2,72 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,01 - 4,21 (m, 2 H), 4,22 - 4,54 (m, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,80 - 7,05 (m, 2 H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,28 - 7,40 (m, 2 H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H).

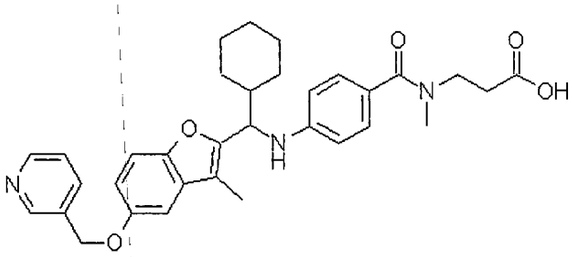
(3) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

El 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,19 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en etanol (5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (0,11 g, 41%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 2,16 (m, 12 H), 2,20 (s, 3 H), 2,62 (br. s., 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,65 (br. s., 2 H), 4,34 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,75 - 6,98 (m, 2 H), 7,11 - 7,30 (m, 4 H), 7,35 - 7,52 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,50 - 8,70 (m, 2 H).

Ejemplo A156

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(piridin-3-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(piridin-3-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

El 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,23 g) sintetizado en el Ejemplo A155(1) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y se añadieron 3-piridinmetanol (62 mg), tributilfosfina (0,21 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,21 g) a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, luego el hexano (5 mL) se añadió a la mezcla y el precipitado se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,13 g, 49%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 - 1,95 (m, 15 H), 2,19 (s, 3 H), 2,61 (br. s., 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,2 Hz,

2 H), 4,12 (q, J = 7,2, 2,8 Hz, 2 H), 4,25 - 4,45 (m, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,84 - 7,02 (m, 2 H), 7,13 - 7,30 (m, 4 H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,67 - 7,82 (m, 1 H), 8,48 - 8,71 (m, 1 H).

(2) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(piridin-3-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

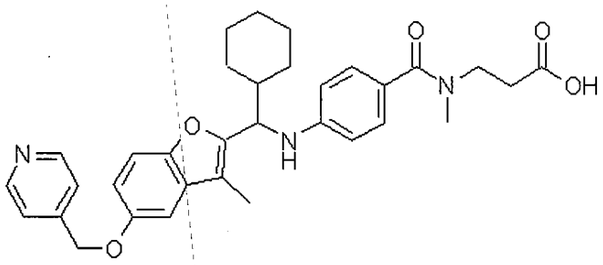
El 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(piridin-3-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,13 g) sintetizado en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (3,0 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (0,08 g, 95%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 2,13 (m, 12 H), 2,18 (s, 3 H), 2,50-2,75 (br. s., 2H), 3,01 (s, 3 H), 3,64 (br. s., 2 H), 4,35 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,79 - 7,09 (m, 2 H), 7,12 - 7,25 (m, 3 H), 7,45 - 8,01 (m, 3 H), 8,66 (br. s., 1 H).

Ejemplo A157

806

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(piridin-4-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(piridin-4-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

El 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,23 g) sintetizado en el Ejemplo A155(1) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y se añadieron 4-piridinmetanol (62 mg), tributilfosfina (0,21 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,21 g) a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, luego el hexano (5 mL) se añadió a la mezcla y el precipitado se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de

807

etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,18 g, 64%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,89 - 1,97 (m, 15 H), 2,20 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,06 - 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,74 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,82 - 6,99 (m, 2 H), 7,14 - 7,31 (m, 3 H), 7,38 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,60 - 8,69 (m, 2 H).

(2) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(piridin-4-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

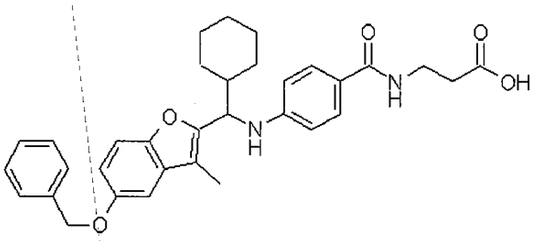
El 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(piridin-4-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,17 g) sintetizado en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (3,0 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (0,13 g, 77%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81 - 2,13 (m, 12 H), 2,19 (s, 3 H), 2,50-2,75 (br. s., 2H), 3,03 (s, 3 H), 3,60 - 3,75 (m,

2 H), 4,34 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 6,53 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,78 - 6,97 (m, 2 H), 7,12 - 7,31 (m, 3 H), 7,44 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 8,60 (d, J = 5,8 Hz, 2 H).

Ejemplo A158

Ácido 3-({[4-({[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 3-({[4-({[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo

El [5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metanol (1,0 g) sintetizado en el Ejemplo A154(1) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y se añadió cloruro de tionilo (0,38 mL) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (30 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (20

809

mL), yoduro de sodio (0,65 g), carbonato de sodio (0,43 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,68 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) se añadieron a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,78 g, 48%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,98 (m, 15 H), 2,21 (s, 3 H), 2,58 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,48 (q, J = 7,0 Hz, 1 H), 3,66 (q, J = 5,7 Hz, 2 H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,30 - 4,54 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 6,57 - 6,62 (m, 3 H), 6,82 - 7,02 (m, 2 H), 7,18 - 7,60 (m, 8 H).

(2) ácido 3-[{[4-({[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

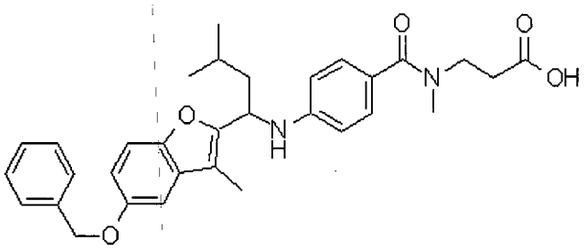
El 3-({[4-({[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo (0,78 g) sintetizado en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (3,0 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio

y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (0,70 g, 94%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81 - 2,10 (m, 12 H), 2,17 (s, 3 H), 2,50 (br. s., 2H), 3,55 (br. s., 2 H), 4,32 (br. s., 1 H), 5,04 (s, 2 H), 6,51 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,68 (br. s., 1 H), 6,81 - 6,99 (m, 2 H), 7,23 - 7,59 (m, 8 H).

Ejemplo A159

Ácido 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo

A una solución (200 mL) de 1-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]etanona (15,3 g) sintetizado en el Ejemplo A82(1) en N,N-dimetilformamida se añadieron carbonato de potasio (13,1 g) y bromoacetato de etilo (7,7 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 mL) nuevamente y se añadió 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (12,2 mL) a la solución. La

811

mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con etanol-éter isopropílico para dar el compuesto objeto del título (3,3 g, 17%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 4,45 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 7,01 - 7,21 (m, 2 H), 7,30 - 7,60 (m, 6 H).

(2)[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metanol

A una solución (50 mL) de 5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo (3,3 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió hidruro de litio y aluminio (0,42 g) bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente. Agua (1,1 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,5 mL) y agua (1,1 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (2,8 g, cuantitativo) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,70 - 1,90 (br. s., 1 H), 2,22 (s, 3 H), 4,73 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 6,88 - 7,06 (m, 2 H), 7,28 - 7,56 (m, 6 H).

(3) 5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído

812

A una solución (30 mL) de [5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metanol (2,8 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tolueno se añadió dióxido de manganeso (5 g) y la mezcla se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró el catalizador a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (2,68 g, 94%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 5,12 (s, 2 H), 7,06 - 7,25 (m, 2 H), 7,32 - 7,57 (m, 6 H), 10,00 (s, 1 H).

(4) 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

A una solución (15 mL) de 5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído (1,2 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bromuro de isobutilmagnesio (1 M, solución de tetrahidrofurano) bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se añadió solución acuosa de cloruro de amonio para neutralizar la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar 1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-3-metilbutan-1-ol (0,82 g, 56%) en forma de un aceite amarillo pálido. Esto se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y el cloruro de tionilo

(0,35 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (15 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (15 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,56 g), carbonato de sodio (0,38 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,63 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,46 g, 33%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,76 - 1,05 (m, 6 H), 1,11 - 1,90 (m, 6 H), 2,24 (s, 3 H), 2,47 - 2,69 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,56 - 3,80 (m, 2 H), 3,95 - 4,32 (m, 3 H), 4,56 - 4,78 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,80 - 7,02 (m, 2 H), 7,12 - 7,53 (m, 8 H).

(5) ácido 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

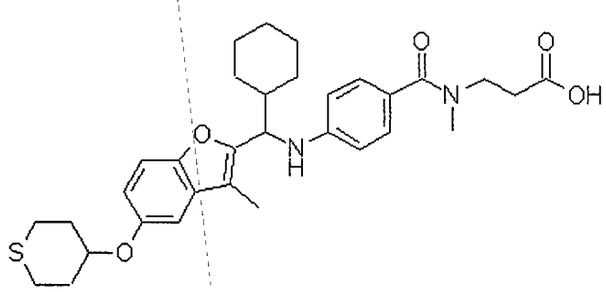
El 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-3-metilbutil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de

etilo (0,46 g) sintetizado en el punto (4) antes mencionado se disolvió en etanol (5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (1,5 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (0,45 g, cuantitativo) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 (d, 3 H, J = 6,0 Hz), 0,99 (d, 3 H, J = 6,0 Hz), 1,25 - 2,00 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 2,67 (br. s., 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,71 (br. s., 2 H), 4,20 - 4,40 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 6,59 - 7,05 (m, 4 H), 7,31 - 7,57 (m, 8 H).

Ejemplo A160

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

El 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,50 g) sintetizado en el Ejemplo A155(1) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y tetrahidrotiopiran-4-ol (142 mg), tributilfosfina (0,45 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,45 g) se añadieron a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, luego el hexano (10 mL) se añadió a la mezcla y el precipitado se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,14 g, 23%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,91 - 2,14 (m, 18 H), 2,20 (s, 3 H), 2,46 - 2,99 (m, 6 H), 3,01 (s, 3 H), 3,33 - 3,49 (m, 1 H), 3,70 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,25 - 4,40 (m, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,78 - 6,94 (m, 2 H), 7,16 - 7,30 (m, 3 H).

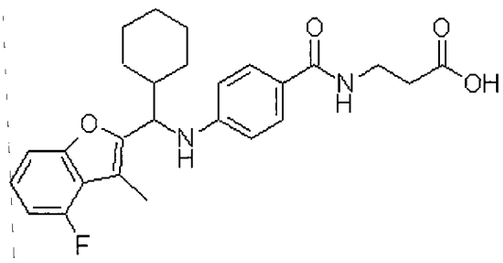
(2) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

El 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,14 g) sintetizado en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,06 g, 46%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 - 2,15 (m, 16 H), 2,21 (s, 3 H), 2,41 - 2,95 (m, 6 H), 3,06 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,21 - 4,46 (m, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,76 - 6,95 (m, 2 H), 7,22 - 7,26 (m, 3 H).

Ejemplo A161

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) ciclohexil(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona

A una solución (50 mL) de 1-(2-fluoro-6-hidroxifenil)etanona (2,5 g) en N,N-dimetilformamida se añadieron carbonato de potasio (6,7 g) y 2-bromo-1-ciclohexiletanona (4,0 g) sintetizado en el Ejemplo A51(1) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 mL) nuevamente, el 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (2,6 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h con calentamiento. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida y el compuesto precipitado se recristalizó en éter diisopropílico-hexano para dar el compuesto objeto del título (2,6 g, 62%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,20 - 2,07 (m, 10 H), 2,73 (s, 3 H), 3,20 - 3,36 (m, 1 H), 6,92 (ddd, J = 10,0, 7,8, 0,8 Hz, 1 H), 7,27 - 7,44 (m, 2 H).

(2) ciclohexil(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol

La ciclohexil(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona (2,6 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (40 mL) y metanol (4 mL) y el borohidruro de sodio (90%, 0,83 g) se añadió a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (5 mL) y ácido clorhídrico 1 N (10 mL) se añadieron cuidadosamente a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (2,5 g, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,72 - 2,22 (m, 12 H), 2,35 (s, 3 H), 4,50 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1 H), 6,86 (ddd, J = 10,1, 7,6, 1,3 Hz, 1 H), 7,11 - 7,24 (m, 2 H).

(3) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

El ciclohexil(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol (0,52 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y el cloruro de tionilo (0,27 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La

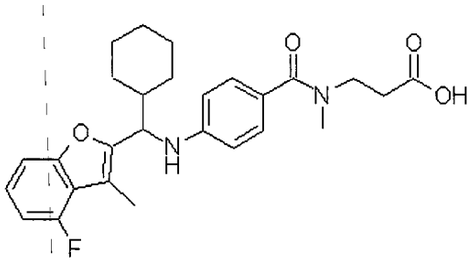
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (5 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (10 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,45 g), carbonato de sodio (0,30 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,45 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-{[(4-{[ciclohexil(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,12 g, 13%) en forma de un aceite amarillo. El aceite obtenido se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,11 g, 95%) en forma de un sólido incoloro.

820

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 - 2,18 (m, 12 H), 2,37 (s, 3 H), 2,54 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,41 - 3,75 (m, 2 H), 4,35 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,44 - 6,64 (m, 3 H), 6,72 - 6,89 (m, 1 H), 7,02 - 7,19 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2 H).

Ejemplo A162

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



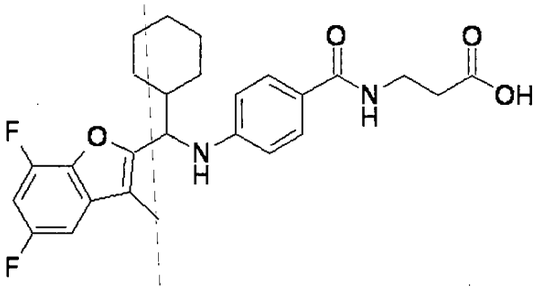
El ciclohexil(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol (520 mg) sintetizado en el Ejemplo A161(2) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y cloruro de tionilo (0,27 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (10 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla se agitó durante 10 min y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (10 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,45 g), carbonato de sodio (0,30 g) y 3-{[(4-

aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,50 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-{[(4-{[ciclohexil(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,15 g, 15%) en forma de un aceite amarillo. El aceite obtenido se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,14 g, 95%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 - 2,16 (m, 12 H), 2,38 (s, 3 H), 2,65 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,35 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,75 - 6,91 (m, 1 H), 7,03 - 7,18 (m, 2 H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A163

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) ciclohexil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona

A una solución (50 mL) de 1-(3,5-difluoro-2-hidroxifenil)etanona (2,8 g) en N,N-dimetilformamida se añadieron carbonato de potasio (6,7 g) y 2-bromo-1-ciclohexiletanona (4,0 g) sintetizada en el Ejemplo A51(1) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 mL) nuevamente, el 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (2,6 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 110 °C 1 h con calentamiento. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida y el compuesto precipitado se recristalizó en éter diisopropílico-hexano para dar el compuesto objeto del título (3,1 g, 70%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,09 - 2,09 (m, 10 H), 2,56 (s, 3 H), 3,17 - 3,47 (m, 1 H), 6,93 - 7,16 (m, 2 H).

(2) ciclohexil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol

La ciclohexil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona (3,1 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y metanol (5 mL) y el borohidruro de sodio (90%, 0,93 g) se añadió a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (5 mL) y ácido clorhídrico 1 N (10 mL) se añadieron cuidadosamente a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (3,1 g, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 2,00 (m, 12 H), 2,20 (s, 3 H), 4,52 (dd, J = 8,5, 6,8 Hz, 1 H), 6,79 - 6,93 (m, 2 H).

(3) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

El ciclohexil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol (0,56 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y cloruro de tionilo (0,26 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una

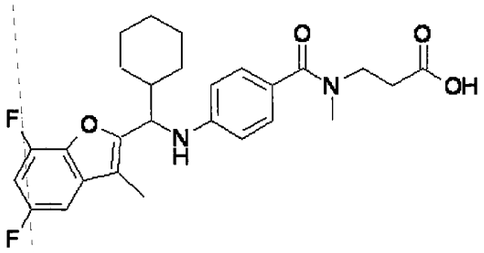
solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (10 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (10 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,45 g), carbonato de sodio (0,30 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,45 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-{[(4-{[ciclohexil(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,17 g, 17%) en forma de un aceite amarillo. El aceite obtenido se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,16 g, 95%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,87 - 2,14 (m, 12 H), 2,21 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,63 (q, J = 5,7 Hz, 2 H),

4,39 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,45 - 6,64 (m, 3 H), 6,67 - 6,81 (m, 1 H), 6,87 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A164

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



El ciclohexil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol (0,56 g) sintetizado en el Ejemplo A163(2) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y el cloruro de tionilo (0,26 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (10 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (10 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,45 g), carbonato de sodio (0,30 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,50 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) a la solución y la mezcla se

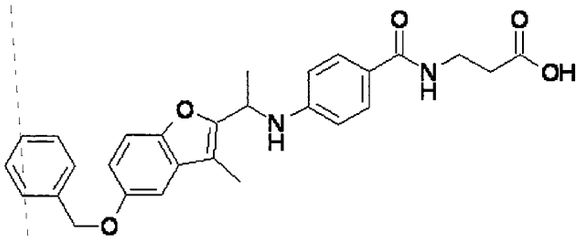
agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-{[(4-{[ciclohexil(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,17 g, 17%) en forma de un aceite amarillo. El aceite obtenido se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,15 g, 93%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 - 2,16 (m, 12 H), 2,21 (s, 3 H), 2,67 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,38 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,75 - 6,88 (m, 2 H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A165

Ácido 3-({[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]etil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

827



(1) 1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]etanona

A una solución (120 mL) de 1-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]etanona (6,4 g) sintetizada en el Ejemplo A82(1) en N,N-dimetilformamida se añadieron carbonato de potasio (10,8 g) y bromoacetona (4,8 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (120 mL) nuevamente y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (5,1 mL) se añadió a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con etanol-éter isopropílico para dar el compuesto objeto del título (2,5 g, 34%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 5,12 (s, 2 H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 7,30 - 7,55 (m, 6H).

(2) 1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]etanol

La 1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]etanona (0,53 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (1 mL) y borohidruro de sodio (90%, 0,16 g) se añadió a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (1 mL) y ácido clorhídrico 1 N (5 mL) se añadieron cuidadosamente a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (0,53 g, cuantitativo) del compuesto objeto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,62 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,91 (br. s., 1 H), 2,21 (s, 3 H), 4,95 - 5,21 (m, 3 H), 6,87 - 7,07 (m, 2 H), 7,28 - 7,58 (m, 6 H).

(3) ácido 3-({[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]etil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

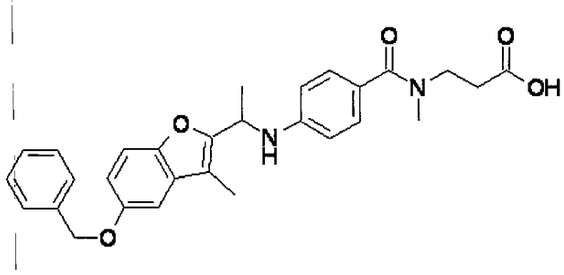
1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]etanol (0,27 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y cloruro de tionilo (0,13 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (10 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se

concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (10 mL), yoduro de sodio (0,21 g), carbonato de sodio (0,14 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,23 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) se añadieron a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-({[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]etil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo (0,15 g, 31%) en forma de un aceite amarillo. El aceite obtenido se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,13 g, 88%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,62 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,69 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,57 - 3,76 (m, 2 H), 4,65 - 4,88 (m, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 6,59 - 6,75 (m, 3 H), 6,82 - 7,04 (m, 2 H), 7,29 - 7,62 (m, 8 H).

Ejemplo A166

Ácido 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]etil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



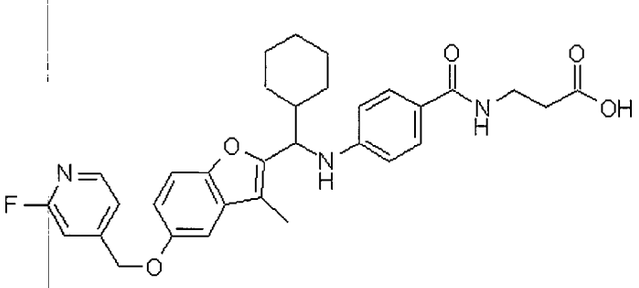
1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]etanol (0,27 g) sintetizado en el Ejemplo A165(2) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y el cloruro de tionilo (0,13 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (5 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (10 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,21 g), carbonato de sodio (0,14 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,24 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel

de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-{[(4-{[ciclohexil(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,10 g, 20%) en forma de un aceite amarillo. El aceite obtenido se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,09 g, 90%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,69 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,79 (q, J = 6,9 Hz, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 6,60 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,84 - 7,02 (m, 2 H), 7,27 - 7,51 (m, 8 H).

Ejemplo A167

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico



(1) 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

El 3-[{[4-({[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}amino]propanoato de etilo (5,6 g) sintetizado en el Ejemplo A158(1) se disolvió en etanol (100 mL) y óxido de platino (0,50 g) se añadió a la solución. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (3,2 g, 68%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 1,94 (m, 14 H), 2,16 (s, 3 H), 2,59 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,66 (q, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,03 - 4,14 (m, 2 H), 4,26 - 4,56 (m, 2 H), 5,57 (br. s., 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,61 - 6,68 - 6,71 (m, 1 H), 6,73 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

(2) 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoato de etilo

El 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,36 g) sintetizado en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y 2-fluoro-4-piridinmetanol (114

mg), tributilfosfina (0,35 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,34 g) se añadieron a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, luego el hexano (5 mL) se añadió a la mezcla y el precipitado se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,23 g, 54%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 2,00 (m, 14 H), 2,22 (s, 3 H), 2,58 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,66 (q, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,30 - 4,54 (m, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 6,57 - 6,75 (m, 3 H), 6,83 - 6,96 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,18 - 7,32 (m, 2 H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 8,22 (d, J = 5,1 Hz, 1 H).

(3) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico

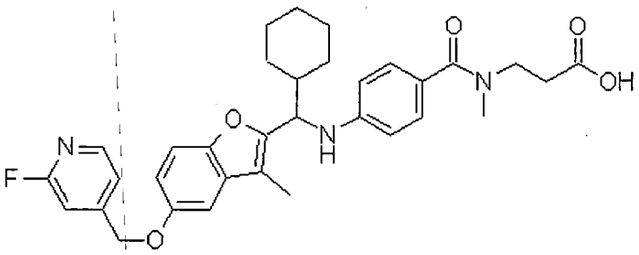
El 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoato de etilo (0,24 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El

etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,17 g, 75%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 2,13 (m, 12 H), 2,20 (s, 3 H), 2,52 - 2,77 (m, 2 H), 3,52 - 3,77 (m, 2 H), 4,38 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 6,38 - 6,93 (m, 5 H), 7,04 (s, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1 H).

Ejemplo A168

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo

El 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metiletilo amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de (0,35 g) sintetizado en el Ejemplo A155(1) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y 2-fluoro-4-piridinmetanol (108 mg), tributilfosfina (0,32 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina

(0,32 g) se añadieron a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, luego se añadió hexano (5 mL) a la mezcla y el precipitado se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,27 g, 62%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 0,94 - 1,99 (m, 14 H), 2,21 (s, 3 H), 2,61 (br. s., 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,12 (q, J = 7,0 H z, 2 H), 4,24 - 4,49 (m, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,83 - 6,95 (m, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 4 H), 8,22 (d, J = 5,1 Hz, 1 H).

(2) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

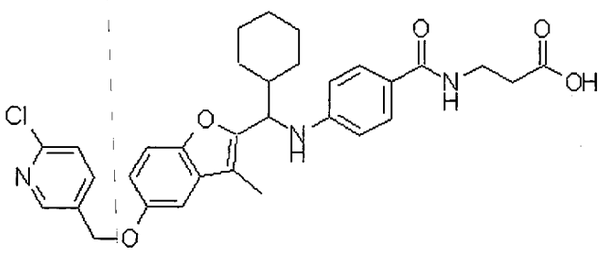
El 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo (0,27 g) sintetizado en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al

residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,21 g, 82%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 - 2,14 (m, 12 H), 2,21 (s, 3 H), 2,67 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,79 - 6,96 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,20 - 7,35 (m, 4 H), 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1 H).

Ejemplo A169

Ácido 3-{[(4-{[{5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[{5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

El 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,35 g) sintetizado en el Ejemplo A167(1) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y 6-cloro-3-piridinmetanol (0,13 g), tributilfosfina (0,33 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina

(0,33 g) se añadieron a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, luego se añadió hexano (5 mL) a la mezcla y el precipitado se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,31 g, 65%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 2,13 (m, 14 H), 2,22 (s, 2 H), 2,58 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,65 (q, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,25 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,29 - 4,54 (m, 1 H), 4,71 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 6,48 - 6,68 (m, 3 H), 6,77 - 7,03 (m, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,24 - 7,40 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,68 - 7,76 (m, 1 H), 8,34 - 8,47 (m, 1 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[{5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

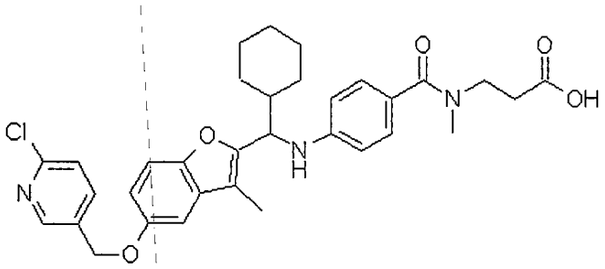
El 3-{[(4-{[{5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,31 g) sintetizado en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al

residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,22 g, 74%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 - 2,13 (m, 12 H), 2,21 (s, 3 H), 2,62 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,45 - 3,77 (m, 2 H), 4,37 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 6,43 - 6,64 (m, 3 H), 6,75 - 6,99 (m, 2 H), 7,23 - 7,26 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,76 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 1,9 Hz, 1 H).

Ejemplo A170

Ácido 3-{[(4-{[{5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 3-{[(4-{[{5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

El 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,39 g) sintetizado en el Ejemplo A155(1) se disolvió

en tetrahidrofurano (5 mL), se añadieron 6-cloro-3-piridinmetanol (140 mg), tributilfosfina (0,35 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,36 g) a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, luego se añadió hexano (5 mL) a la mezcla y el precipitado se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,32 g, 66%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 - 2,13 (m, 14 H), 2,22 (s, 3H), 2,61 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,25 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,29 - 4,71 (m, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,77 - 7,03 (m, 2 H), 7,10 - 7,40 (m, 4 H), 7,68 - 7,76 (m, 1 H), 8,34 - 8,47 (m, 1 H).

(2) ácido 3-{[(4-{[{5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

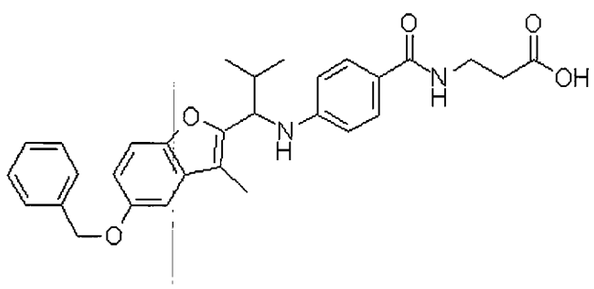
El 3-{[(4-{[{5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,32 g) sintetizado en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa

1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,26 g, 85%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 - 2,15 (m, 12 H), 2,21 (s, 3 H), 2,52 - 2,77 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,71 - 7,00 (m, 2 H), 7,14 - 7,26 (m, 3 H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 1,9 Hz, 1 H).

Ejemplo A171

Ácido 3-({[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 3-({[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo

1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ol (1,0 g) sintetizado en el Ejemplo A85(2) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y el cloruro de tionilo (0,43 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (15 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (15 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,74 g), carbonato de sodio (0,50 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (0,76 g) sintetizado en el Ejemplo 1(2) a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,43 g, 25%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,16 - 2,34 (m, 4 H), 2,58 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,66 (q, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,25 - 4,54 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 6,48 - 6,66 (m, 3 H), 6,80 - 7,04 (m, 2 H), 7,20 - 7,48 (m, 6 H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 2 H).

(2) ácido 3-({[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

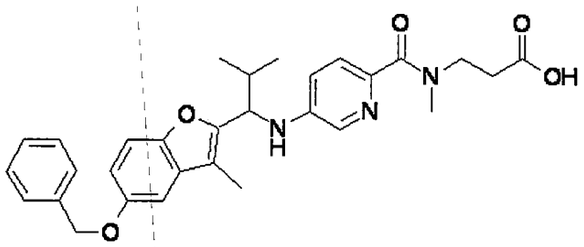
El 3-({[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo

(0,43 g) sintetizado en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (10 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (2,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,36 g, 89%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,10 - 2,40 (m, 4 H), 2,67 (br. s., 2 H), 3,66 (br. s., 2 H), 4,35 (br. s., 1 H), 5,08 (s., 2 H), 6,44 - 6,69 (m, 3 H), 6,79 - 7,68 (m, 10 H).

Ejemplo A172

Ácido 3-[{[5-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-2-il]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 5-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-2-carboxilato de metilo

1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ol (1,0 g) sintetizado en el Ejemplo A58(2) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y el cloruro de tionilo

(0,43 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (15 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilacetamida (15 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,74 g), carbonato de sodio (0,50 g) y metil 5-aminopiridin-2-carboxilato de (0,50 g) a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,22 g, 15%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,16 - 2,40 (m, 4 H), 3,91 (s, 3 H), 4,35 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 6,72 - 7,03 (m, 3 H), 7,18 - 7,53 (m, 6 H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 2,6 Hz, 1 H).

(2) 3-[{[5-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-2-il]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

El 5-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-2-carboxilato de metilo (0,22 g)

sintetizado en el punto (1) antes mencionado se disolvió en etanol (5 mL) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 30 min, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (1 mL) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,17 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,14 g) y 3-(metilamino)propanoato de etilo (0,10 g) se añadieron a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,15 g, 56%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,16 - 2,36 (m, 4 H), 2,60 - 2,80 (m, 2 H), 3,80 (br. s., 2 H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,22 - 4,48 (m, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 6,79 - 7,05 (m, 3 H), 7,24 - 7,51 (m, 7 H), 7,93 (br. s., 1 H).

(3) ácido 3-[{[5-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-2-il]carbonil}(metil)amino]propanoico

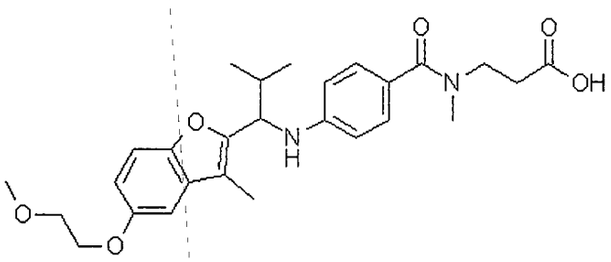
El 3-[{[5-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-2-il]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,15 g)

sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,14 g, cuantitativo) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,27 - 2,39 (m, 1 H), 2,82 (br. s., 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,77 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,31 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 6,85 - 7,03 (m, 3 H), 7,29 - 7,61 (m, 7 H), 8,04 (br. s., 1 H).

Ejemplo A173

Ácido 3-[{[4-({1-[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ona

A una solución (10 mL) de 1-[2-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)fenil]etanona (0,55 g) sintetizado en el Ejemplo

A79(1) en N,N-dimetilformamida se añadieron carbonato de potasio (1,1 g) y 1-bromo-3-metilbutan-2-ona (0,56 g) sintetizado en el Ejemplo A75(1) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (10 mL×2). El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,41 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, ácido clorhídrico 1 N (10 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con éter dietílico (10 mL×2). El extracto se lavó con agua, solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,71 g, 98%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,57 (s, 3 H), 3,48 (s, 3 H), 3,56 (quin, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,74 - 3,85 (m, 2 H), 4,10 - 4,24 (m, 2 H), 7,05 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1 H).

(2)1-[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ol

La 1-[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ona (0,71 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (0,5 mL) y el borohidruro de sodio (90%, 0,21 g) se añadió a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (1 mL) y ácido clorhídrico 1 N (5 mL) se añadieron cuidadosamente a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (0,70 g, cuantitativo) del compuesto objeto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,96 (br. s., 1 H), 2,12 - 2,33 (m, 4 H), 3,47 (s, 3 H), 3,70 - 3,85 (m, 2 H), 4,10 - 4,23 (m, 2 H), 4,46 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,79 - 7,01 (m, 2 H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

(3) ácido 3-[{[4-({1-[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

El 1-[5-(2-Metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ol (0,70 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y el cloruro de tionilo (0,34 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con

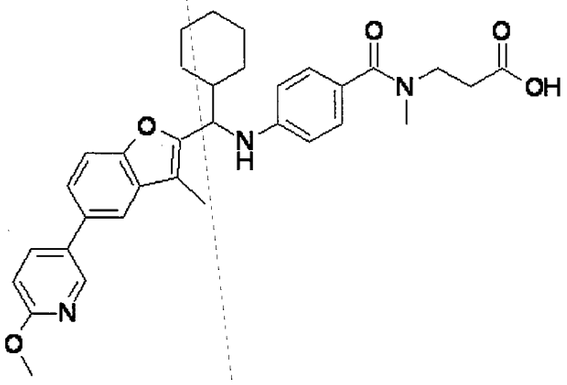
hielo y una solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (5 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (10 mL), yoduro de sodio (0,56 g), carbonato de sodio (0,38 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,63 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) se añadieron a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({1-[5-(2-metoxietoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,10 g, 8%) en forma de un aceite amarillo. El aceite obtenido se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,05 g, 52%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,23 - 2,36 (m, 1 H),

2,67 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,73 - 3,84 (m, 2 H), 4,15 (dd, J = 5,7, 3,8 Hz, 2 H), 4,32 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,76 - 6,98 (m, 2 H), 7,15 - 7,25 (m, 3 H).

Ejemplo A174

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) (5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metanona

1-[5-Bromo-2-hidroxifenil]etanona (13,4 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (300 mL). A la mezcla de reacción se añadieron carbonato de potasio (25,8 g) y 2-bromo-1-ciclohexiletanona (19,0 g) sintetizada en el Ejemplo A51(1) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (100 mL×2). El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (150 mL), 1,8-

diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (9,3 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, ácido clorhídrico 1 N (70 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con éter dietílico (100 mL×2). El extracto se lavó con agua, solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El precipitado se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (15,4 g, 77%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,16 - 2,05 (m, 10 H), 2,56 (s, 3 H), 3,20 - 3,36 (m, 1 H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).

(2) (5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metanol

La (5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metanona (7,5 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL) y metanol (15 mL) y el borohidruro de sodio (90%, 1,9 g) se añadió a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (50 mL) se añadieron cuidadosamente a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (7,4 g,

cuantitativo) del compuesto objeto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 2,11 (m, 11 H), 2,19 (s, 3 H), 3,62 - 3,85 (m, 1 H), 4,51 (br. s., 1 H), 7,27 - 7,59 (m, 3 H).

(3) 3-{[(4-{[(5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

El (5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metanol (7,5 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (150 mL) y cloruro de tionilo (3,1 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (75 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (100 mL), se añadieron yoduro de sodio (5,2 g), carbonato de sodio (3,5 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (5,8 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1,

relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (6,0 g, 47%) en forma de un sólido amarillo pálido.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 - 1,97 (m, 14 H), 2,22 (s, 3 H), 2,61 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,99 - 4,17 (m, 2 H), 4,23 - 4,47 (m, 2 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,11 - 7,37 (m, 4 H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1 H).

(4) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

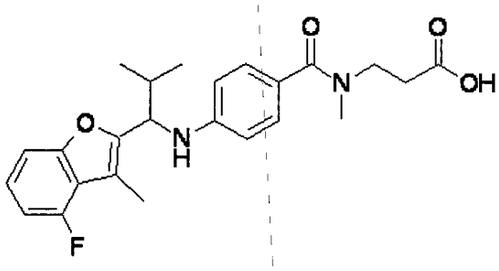
A una solución (5 mL) de 3-{[(4-{[(5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,25 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en N,N-dimetilacetamida se añadieron ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (0,14 g), carbonato de potasio (0,13 g) y tetrakistrifenilfosfina paladio (0,05 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite y el residuo se lavó con éter dietílico. Se añadió agua al filtrado y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[5-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,15 g, 58%) en forma de un aceite amarillo pálido. El

aceite obtenido se disolvió en etanol (1 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,12 g, 85%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,27 - 2,19 (m, 12 H), 2,29 (s, 3 H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 4,41 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,32 - 7,53 (m, 3 H), 7,81 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

Ejemplo A175

Ácido 3-{[(4-{[1-(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) 1-(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona

A una solución (25 mL) de 1-(2-fluoro-6-hidroxifenil)etanona (1,3 g) en N,N-dimetilformamida se

añadieron carbonato de potasio (3,5 g) y 1-bromo-3-metilbutan-2-ona (1,7 g) sintetizada en el Ejemplo A75(1) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 mL) nuevamente, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (1,3m) se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h con calentamiento. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida y el compuesto precipitado se recristalizó en éter diisopropílico-hexano para dar el compuesto objeto del título (1,4 g, 77%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,74 (s, 3 H), 3,50 - 3,66 (m, 1 H), 6,93 (dd, J = 10,2, 7,9 Hz, 1 H), 7,28 - 7,50 (m, 2 H).

(2) 1-(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ol

La 1-(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona (1,4 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y metanol (2 mL) y el borohidruro de sodio (90%, 0,53 g) se añadió a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1

h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (2 mL) y ácido clorhídrico 1 N (5 mL) se añadieron cuidadosamente a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (1,4 g, cuantitativo) del compuesto objeto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,99 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 2,22 (dt, J = 8,3, 6,8 Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 4,46 (dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 1 H), 6,77 - 7,23 (m, 3 H).

(3) ácido 3-{[(4-{[1-(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

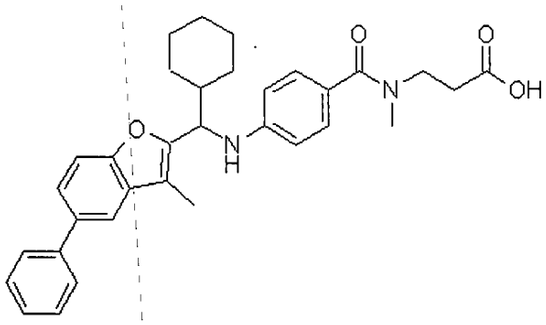
El 1-(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ol (1,4 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y cloruro de tionilo (0,84 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (20 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (30 mL), yoduro de sodio (1,4 g), carbonato de sodio (0,96 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (1,6 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) se añadieron a la solución y

la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-{[(4-{[1-(4-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,20 g, 7%) en forma de un aceite amarillo. El aceite obtenido se disolvió en etanol (2 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (2,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,06 g, 32%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,09 - 2,32 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,69 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,31 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,76 - 7,19 (m, 3 H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A176

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-5-fenil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



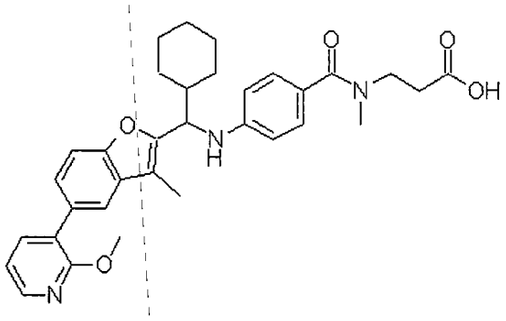
A una solución (5 mL) de 3-{[(4-{[(5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,28 g) sintetizado en el Ejemplo A174(3) en N,N-dimetilacetamida se añadieron ácido fenilborónico (0,12 g), carbonato de potasio (0,14 g) y tetrakistrifenilfosfina paladio (0,10 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite y el residuo se lavó con éter dietílico. Se añadió agua al filtrado y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-{[(4-{[ciclohexil(3-metil-5-fenil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,15 g, 54%) en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite obtenido se disolvió en etanol (1 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió

al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,09 g, 67%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 - 2,16 (m, 11 H), 2,29 (s, 3 H), 2,69 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,41 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,23 - 7,66 (m, 10 H).

Ejemplo A177

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



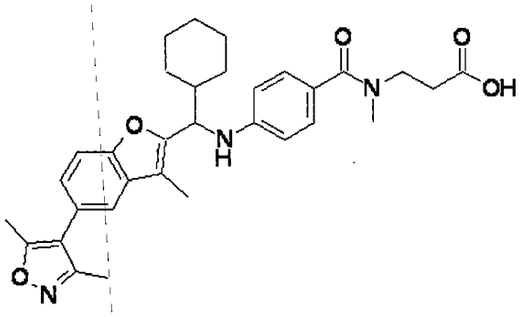
A una solución (15 mL) de 3-{[(4-{[(5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,53 g) sintetizado en el Ejemplo A174(3) en N,N-dimetilacetamida se añadieron ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico (0,29 g), carbonato de potasio (0,27 g) y tetrakistrifenilfosfina paladio (0,05 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se

filtró a través de celite y el residuo se lavó con éter dietílico. Se añadió agua al filtrado y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[5-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,50 g, 89%) en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite obtenido se disolvió en etanol (1 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,47 g, cuantitativo) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 - 2,15 (m, 11 H), 2,27 (s, 3 H), 2,49 - 2,65 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,65 (br. s., 2 H), 3,95 (s, 3 H), 4,39 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,97 (dd, J = 7,2, 4,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,38 - 7,66 (m, 4 H), 8,15 (dd, J = 5,1, 2,1 Hz, 1 H).

Ejemplo A178

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



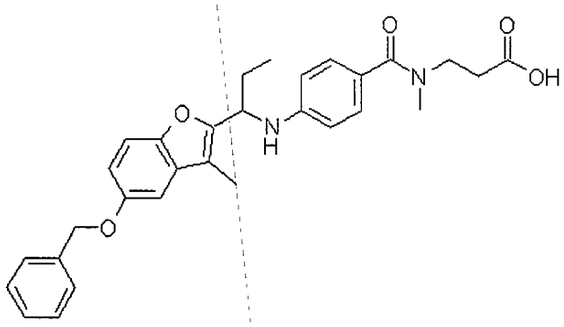
A una solución (15 mL) de 3-{[(4-{[(5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,54 g) sintetizado en el Ejemplo A174(3) en tolueno se añadieron ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (0,41 g) y solución acuosa 2 N de carbonato de sodio (1,46 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,05 g) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,03 g) y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite y el residuo se lavó con éter dietílico. Se añadió agua al filtrado y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar etil 3-[{[4-({ciclohexil[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de (0,13 g, 23%) en forma de un aceite amarillo pálido. El

aceite obtenido se disolvió en etanol (1 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,12 g, 96%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 2,19 (m, 11 H), 2,26 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,71 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,73 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,41 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 3 H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

Ejemplo A179

Ácido 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]propil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]propan-1-ona

A una solución (150 mL) de 1-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]etanona (7,8 g) sintetizada en el Ejemplo 82(1)

en N,N-dimetilformamida se añadieron carbonato de potasio (13,2 g) y 1-bromobutan-2-ona (5,0 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 mL) nuevamente, el 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (4,9 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 110 °C con calentamiento durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida y el compuesto precipitado se recristalizó en éter diisopropílico-hexano para dar el compuesto objeto del título (6,2 g, 66%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 3,01 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 7,04 - 7,52 (m, 8 H).

(2) 1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]propan-1-ol

La 1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]propan-1-ona (0,88 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y metanol (1 mL) y el borohidruro de sodio (90%, 0,25 g) se añadió a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1

h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (2 mL) y ácido clorhídrico 1 N (5 mL) se añadieron cuidadosamente a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (0,85 g, cuantitativo) del compuesto objeto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,92 - 2,03 (m, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 4,69 - 4,87 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 6,89 - 7,51 (m, 8 H).

(3) Ácido 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]propil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

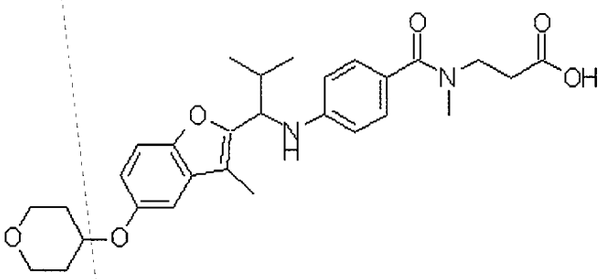
El 1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]propan-1-ol (0,85 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y cloruro de tionilo (0,40 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (20 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (15 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,67 g), carbonato de sodio (0,45 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,75 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua

a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]propil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,15 g, 9%) en forma de un aceite amarillo. El aceite obtenido se disolvió en etanol (2 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,10 g, 71%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,87 - 2,08 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,66 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,52 (dd, J = 8,3, 6,2 Hz, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,82 - 7,02 (m, 2 H), 7,18 - 7,51 (m, 8 H).

Ejemplo A180

Ácido 3-(metil{[4-({2-metil-1-[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]propil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



(1) 1-(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona

A una solución de 1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ona (11,4 g) sintetizado en el Ejemplo A85(1) en etanol (200 mL) se añadió complejo de carbono de paladio-etilendiamina (1,1 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 h y el catalizador se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (8,0 g, cuantitativo) del compuesto objeto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,55 (s, 3 H), 3,48 - 3,63 (m, 1 H), 6,95 - 7,40 (m, 3 H).

(2) ácido 3-(metil{[4-({2-metil-1-[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]propil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico

La 1(5-hodroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona (1.0g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en N,N-dimetilforamida (20mL) y fue añadido fosfato de potasio (1.3 g) y tetrahidro—2H-piran-4-il 4 metilbencenosulfonato (2.8 g) a temperatura ambiente. La

mezcla reactante fue agitada a 80°C por 4 horas, luego se volvió a añadir fosfato de potasio (1.3 g) y tetrahidro-2H-piran-4-il 4-metilbencenosulfonato (2.8 g). Después de ser agitada por 12 horas a 80°C, luego enfriada a temperatura ambientey templada con agua, la mezcla fue extraída con dietil eter luego lavada con solución salina saturada, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de silice (etil acetato: hexano=1:4, relación de volumen) dando como resultado 1-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona (1,1 g, 78%) como un aceite incoloro. El aceite obtenido (1,1 g) fue disuelto en tetrahidrofurano (15 mL) y metanol (1mL), y borohidruro (90%, 0.30 g) fue añadido a la solución bajo enfiramiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (5 mL) y ácido clorhídrico 1 N (15 mL) se añadieron cuidadosamente a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar 1-(5-tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ol (0,71 g, 65%) en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y cloruro de tionilo (0,30 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y solución saturada acuosa de carbonato ácido de

867

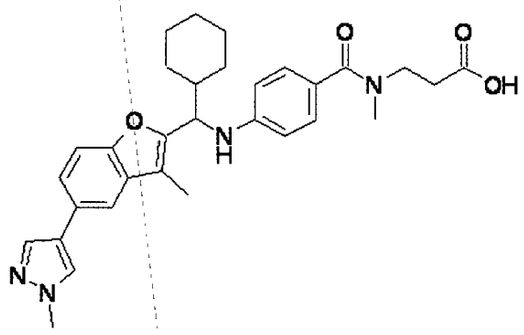
sodio (20 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (15 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,52 g), carbonato de sodio (0,35 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,58 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) a la mezcla y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-(metil{[4-({2-metil-1-[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]propil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo (0,54 g, 46%) en forma de un aceite amarillo. El aceite obtenido se disolvió en etanol (3 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (3,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,53 g, 98%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,70 - 2,09 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H),

2,22 - 2,27 (m, 1 H), 2,67 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,56 (ddd, J = 11,5, 8,5, 3,4 Hz, 2 H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,91 - 4,08 (m, 2 H), 4,32 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,43 (tt, J = 7,9, 3,8 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,85 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 3 H).

Ejemplo A181

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



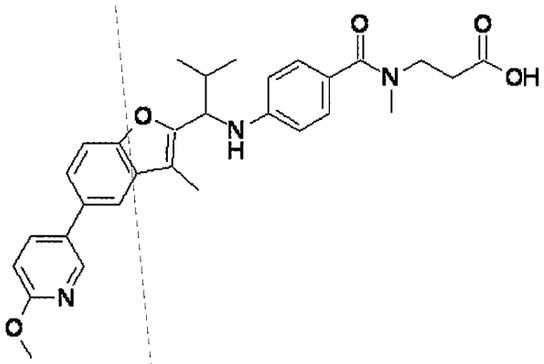
A una solución (15 mL) de 3-{[(4-{[(5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,59 g) sintetizado en el Ejemplo A174(3) en N,N-dimetilacetamida se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,44 g), carbonato de potasio (0,29 g) y tetrakistrifenilfosfina paladio (0,06 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 24 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite y

el residuo se lavó con éter dietílico. Se añadió agua al filtrado y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,23 g, 39%) en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite obtenido se disolvió en etanol (1 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,04 g, 16%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 2,11 (m, 11 H), 2,27 (s, 3 H), 2,67 (br. s., 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,38 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H).

Ejemplo A182

Ácido 3-[{[4-({1-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 1-(5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona

La 1-[5-bromo-2-hidroxifenil]etanona (8,4 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 mL). A la mezcla de reacción se añadieron carbonato (16,2 g) y 1-bromo-3-metilbutan-2-ona (8,4 g) sintetizada en el Ejemplo A75(1) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, agua (100 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con éter dietílico (50 mL×2). El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El precipitado se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto objeto del título (10,2 g, 77%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,57 (s, 3 H), 3,48 - 3,70 (m. 1 H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 1,9 Hz, 1 H).

(2) 3-{[(4-{[1-(5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

871

1-(5-Bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona (6,2 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL) y metanol (10 mL) y el borohidruro de sodio (90%, 1,8 g) se añadió a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (10 mL) y ácido clorhídrico 1 N (50 mL) se añadieron cuidadosamente a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar 1-(5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ol (6,1 g, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y cloruro de tionilo (2,3 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (30 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (100 mL), yoduro de sodio (3,9 g), carbonato de sodio (2,7 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (4,4 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) se añadieron a la solución y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de enfriar,

872

se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (1,12 g, 12%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,18 - 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,20 - 2,35 (m, 4 H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,01 (s, 4 H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,09 - 4,17 (m, 2 H), 4,24 - 4,41 (m, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,15 - 7,36 (m, 4 H), 7,55 (d, J = 1,9 Hz, 1 H).

(3) ácido 3-[{[4-({1-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

A una solución (10 mL) de 3-{[(4-{[1-(5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,55 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en N,N-dimetilacetamida se añadieron ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (0,33 g), carbonato de potasio (0,29 g) y tetrakistrifenilfosfina paladio (0,12 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 24 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite y el residuo se lavó con éter dietílico. Se añadió agua al filtrado y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1,

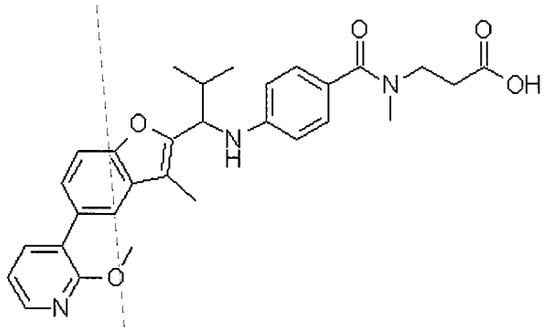
873

relación en volumen) para dar 3-[{[4-({1-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,10 g) en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite obtenido se disolvió en etanol (1 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,06 g, 10%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,15 - 2,37 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,66 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,30 - 7,46 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1 H).

Ejemplo A183

Ácido 3-[{[4-({1-[5-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



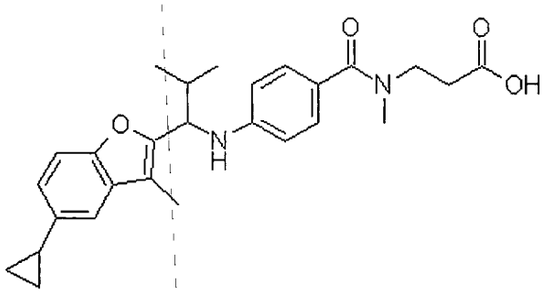
A una solución (10 mL) de 3-{[(4-{[1-(5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,55 g) sintetizado en el Ejemplo A182(2) en N,N-dimetilacetamida se añadieron ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico (0,33 g), carbonato de potasio (0,29 g) y tetrakistrifenilfosfina paladio (0,12 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 24 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite y el residuo se lavó con éter dietílico. Se añadió agua al filtrado y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({1-[5-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,10 g) en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite obtenido se disolvió en etanol (1 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al

residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,18 g, 33%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,12 - 2,40 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,67 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,97 (dd, J = 7,2, 4,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,33 - 7,77 (m, 4 H), 8,16 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1 H).

Ejemplo A184

Ácido 3-{[(4-{[1-(5-ciclopropil-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1)1-(5-ciclopropil-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona

A una solución (20 mL) de 1-(5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona (1,0 g) sintetizada en el Ejemplo A182(1) en tolueno se añadieron ácido ciclopropanborónico (0,92 g), solución acuosa 2 N de carbonato de sodio (5,3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min bajo una atmósfera de

argón. A la mezcla de reacción se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,18 g) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,10 g) y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite y el residuo se lavó con éter dietílico. Se añadió agua al filtrado y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:10, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,80 g, 93%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,59 - 1,08 (m, 4 H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,91 - 2,11 (m, 1 H), 2,35 (s, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 7,07 - 7,51 (m, 3 H).

(2) 1-(5-ciclopropil-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ol

1-(5-Ciclopropil-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona (0,80 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (1 mL) y borohidruro de sodio (90%, 0,34 g) se añadió a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (1 mL) y ácido clorhídrico 1 N (5 mL) se añadieron cuidadosamente a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida

para dar el compuesto objeto del título (0,4 g, 50%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,63 - 0,75 (m, 2 H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,88 - 1,01 (m, 2 H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,20 - 1,30 (m, 1 H), 1,93 - 2,03 (m, 1 H), 2,12 - 2,30 (m, 4 H), 4,46 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

(3) ácido 3-{[(4-{[1-(5-ciclopropil-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

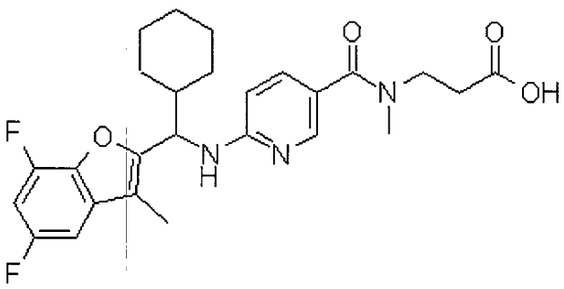
A una solución (5 mL) de 1-(5-ciclopropil-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ol (0,40 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió cloruro de tionilo (0,22 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (5 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (5 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,373 g), carbonato de sodio (0,25 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,41 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) a la solución y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-{[(4-{[1-(5-ciclopropil-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,25 g) en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite obtenido se disolvió en etanol (2 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,24 g, 32%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,62 - 0,73 (m, 2 H), 0,82 - 1,00 (m, 5 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,90 - 2,07 (m, 1 H), 2,14 - 2,32 (m, 4 H), 2,67 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,32 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,98 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 3 H).

Ejemplo A185

Ácido 3-{[(6-{[ciclohexil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil](metil)amino}propanoico



El ciclohexil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol (0,52 g) sintetizado en el Ejemplo A163(2) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y el cloruro de tionilo (0,24 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (3 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (5 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,45 g), carbonato de sodio (0,30 g), etil 6-aminopiridin-3-carboxilato de (0,45 g) a la solución y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 6-{[ciclohexil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-carboxilato de etilo (0,10 g) en

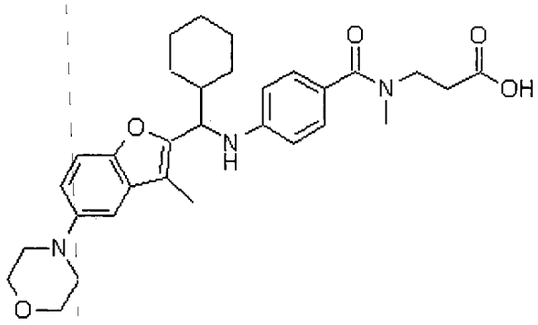
forma de un aceite amarillo. El aceite obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL) y etanol (2 mL) y la mezcla se agitó en presencia de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2 mL) at 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 mL), 3-(metilamino)propanoato de etilo (0,24 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,48 g) y monohidrato de hidroxibenzotriazol (0,38 g) se añadieron a la solución y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, agua se añadió y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida, etanol (5 mL) y solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadieron al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,05 g, 6%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,93 (m, 11 H), 2,22 (s, 3 H), 2,68 - 2,75 (m, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 3,70 - 3,80 (m, 2 H), 4,10 - 4,20 (m, 1 H), 6,36 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,69 -

6,94 (m, 2 H), 7,50 - 7,58 (m, 1 H), 8,15 (d, J = 1,9 Hz, 1 H).

Ejemplo A186

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(morfolin-4-il)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) 5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo

A una solución (200 mL) de 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etanona (25,0 g) en N,N-dimetilformamida se añadieron carbonato de potasio (24,0 g) y bromoacetato de metilo (11,5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró, el 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (23,2 mL) se añadió al filtrado y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió agua helada. El precipitado se lavó con etanol-agua para dar el compuesto objeto del título (16,8 g, 52%) en forma de un sólido de color rojo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 7,36 - 7,46 (m, 1 H), 7,49 - 7,60 (m, 1 H), 7,77 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

(2) 3-metil-5-(morfolin-4-il)-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo

A una solución (100 mL) de 5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo (5,4 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tolueno se añadieron morfolina (5,2 mL), carbonato de cesio (13,0 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,92 g) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (1,1 g) y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,69 g, 13%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 3,06 - 3,22 (m, 4 H), 3,83 - 3,94 (m, 4 H), 3,97 (s, 3 H), 7,02 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1 H).

(3) 3-metil-5-(morfolin-4-il)-1-benzofuran-2-carbaldehído

Una solución (2 mL) de 3-metil-5-(morfolin-4-il)-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo (0,69 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a

una solución helada (5 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,25 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (0,65 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,2 mL) y agua (0,65 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (0,48 g) de [3-metil-5-(morfolin-4-il)-1-benzofuran-2-il]metanol en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite obtenido se disolvió en acetonitrilo (5 mL), perrutenato de tetrapropilamonio (0,07 g) y N-óxido de N-metilmorfolina (0,46 g) se añadieron a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,24 g, 40%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 3,09 - 3,22 (m, 4 H), 3,79 - 3,98 (m, 4 H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

(4) ciclohexil[3-metil-5-(morfolin-4-il)-1-benzofuran-2-il]metanol

A una solución (5 mL) de 3-metil-5-(morfolin-4-il)-1-benzofuran-2-carbaldehído (0,24 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a

gota bromuro de ciclohexilmagnesio (2 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano) bajo enfriamiento con hielo. Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar ciclohexil[3-metil-5-(morfolin-4-il)-1-benzofuran-2-il]metanol (0,39 g, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,07 - 2,01 (m, 12 H), 2,19 (s, 3 H), 3,11 - 3,21 (m, 4 H), 3,83 - 3,95 (m, 4 H), 4,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,90 - 7,01 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 9,8 Hz, 1 H).

(5) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(morfolin-4-il)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

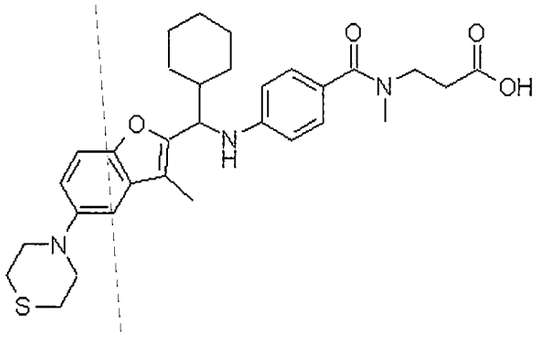
A una solución (5 mL) de ciclohexil[3-metil-5-(morfolin-4-il)-1-benzofuran-2-il]metanol (0,39 g) sintetizada en el punto (4) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió cloruro de tionilo (0,13 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y se añadió cuidadosamente una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con

salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (5 mL), yoduro de sodio (0,23 g), carbonato de sodio (0,15 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,25 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) se añadieron a la solución y la mezcla se agitó a 70 °C durante 15 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(morfolin-4-il)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,25 g) en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite obtenido se disolvió en etanol (2 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,19 g, 33%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 2,16 (m, 11 H), 2,22 (s, 3 H), 2,68 (br. s., 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,14 (br. s., 4 H), 3,58 - 3,77 (m, 2 H), 3,89 (br. s., 4 H), 4,36 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,84 - 7,02 (m, 2 H), 7,17 - 7,27 (m, 3 H).

Ejemplo A187

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tiomorfolin-4-il)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) ciclohexil[3-metil-5-(tiomorfolin-4-il)-1-benzofuran-2-il]metanona

A una solución (15 mL) de (5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-il)(ciclohexil)metanona (0,75 g) sintetizado en el Ejemplo A174(1) en tolueno se añadieron tiomorfolina (0,72 g), carbonato de cesio (2,3 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,16 g) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,2 g) y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró para dar un producto crudo (0,83 g, cuantitativo) del compuesto objeto del título en forma de un aceite amarillo.

887

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,37 - 2,01 (m, 10 H), 2,56 (s, 3 H), 2,70 - 2,88 (m, 4 H), 3,25 - 3,40 (m, 1 H), 3,42 - 3,70 (m, 4 H), 7,00 - 7,78 (m, 3 H).

(2) ciclohexil[3-metil-5-(tiomorfolin-4-il)-1-benzofuran-2-il]metanol

La ciclohexil[3-metil-5-(tiomorfolin-4-il)-1-benzofuran-2-il]metanona (0,83 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (1 mL) y el borohidruro de sodio (90%, 0,2 g) se añadió a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (1 mL) y ácido clorhídrico 1 N (5 mL) se añadieron cuidadosamente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,18 g, 22%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81 - 1,93 (m, 11 H), 2,20 (s, 3 H), 2,70 - 2,91 (m, 4 H), 3,34 - 3,53 (m, 4 H), 4,50 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,99 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,90 - 7,40 (m, 3 H).

(3) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tiomorfolin-4-il)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

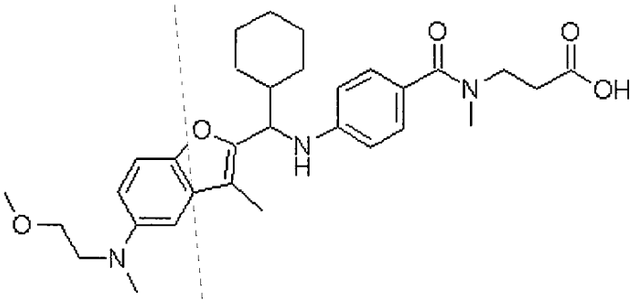
A una solución (5 mL) de ciclohexil[3-metil-5-(tiomorfolin-4-il)-1-benzofuran-2-il]metanol (0,18 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió cloruro de tionilo (0,07 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (5 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (5 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,15 g), carbonato de sodio (0,10 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,13 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) a la solución y la mezcla se agitó a 70 °C durante 15 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tiomorfolin-4-il)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (0,08 g) en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite obtenido se disolvió en etanol (2 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,05 g, 18%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 - 2,17 (m, 11 H), 2,20 (s, 3 H), 2,59 (br. s., 2 H), 2,80 - 3,20 (m, 7 H), 3,50 - 3,70 (m, 6 H), 4,38 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,08 - 7,47 (m, 5 H).

Ejemplo A188

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) 5-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo

A una solución (50 mL) de 5-bromo-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo (2,7 g) sintetizado en el Ejemplo A186(1) en tolueno se añadieron 2-metoxi-N-metiletanamina (2,7 g), carbonato de cesio (9,8 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,69 g) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,87 g) y la mezcla

se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite, se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (2,7 g, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,55 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,40 - 3,70 (m, 4 H), 3,97 (s, 3 H), 6,77 - 7,15 (m, 3 H).

(2) 5-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído

Una solución (10 mL) de 5-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo (2,7 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió a una solución helada (40 mL) de hidruro de litio y aluminio (0,38 g) en tetrahidrofurano. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente y se añadieron sucesivamente agua (1,0 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,0 mL) y agua (1,0 mL) gota a gota para neutralizar la reacción. El residuo se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (0,41 g) de {5-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metanol en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 mL), perrutenato de

tetrapropilamonio (0,07 g) y N-óxido de N-metilmorfolina (0,46 g) se añadieron a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,09 g, 3%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,47 - 3,66 (m, 4 H), 6,81 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 9,97 (s, 1 H).

(3) ciclohexil{5-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metanol

A una solución (5 mL) de 5-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído (0,09 g) sintetizado en el punto (2) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bromuro de ciclohexilmagnesio (2 mL, solución 1 M de tetrahidrofurano) bajo enfriamiento con hielo. Después de completar la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,11 g, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 1,96 (m, 12 H), 2,18 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,45 - 3,72 (m, 4 H), 4,49 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,77 - 7,30 (m, 3 H).

(4) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

A una solución (10 mL) de ciclohexil{5-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metanol (0,11 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió cloruro de tionilo (0,10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y una solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (5 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (10 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,14 g), carbonato de sodio (0,09 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,15 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) a la solución y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(2-metoxietil)(metil)amino]-

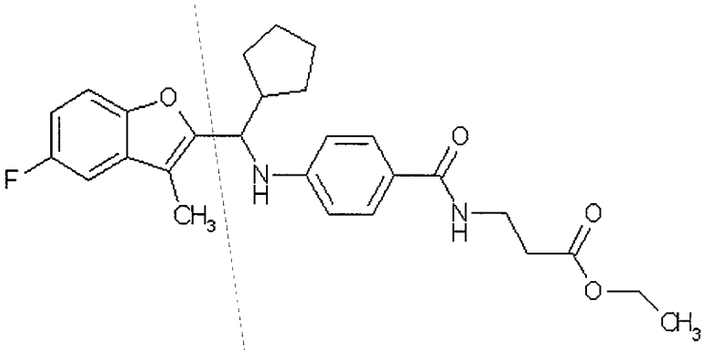
893

3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoato de etilo (0,03 g) en forma de un aceite amarillo pálido. El aceite obtenido se disolvió en etanol (2 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,02 g, 11%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 - 2,13 (m, 11 H), 2,21 (s, 3 H), 2,68 (br. s., 2 H), 2,98 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,41 - 3,62 (m, 4 H), 3,68 (br. s., 2 H), 4,35 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,67 - 6,88 (m, 2 H), 7,13 - 7,25 (m, 3 H).

Ejemplo A189

3-{[(4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo



(1) 4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoato de metilo

A una mezcla de ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona (1,3 g) sintetizada en el Ejemplo A67(3), 4-aminobenzoato de metilo (798 mg), trietilamina (5,88 mL) y diclorometano (13 mL) se añadió cloruro de titanio (IV) (solución 1,0 M de diclorometano, 6,3 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción. El solvente se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón oscuro. A una solución del sólido obtenido en tetrahidrofurano (20 mL) se añadieron cianoborohidruro de sodio (657 mg) y ácido acético (1,50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 90:10) para dar el compuesto del título (1,27 g, 63%) en forma de un compuesto amorfo amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,49 - 1,69 (m, 8 H), 2,26 (s, 3 H), 2,43 - 2,56 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,34 - 4,45 (m, 1 H), 4,55 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 9,0 Hz, 2 H),

6,86 - 6,98 (m, 1 H), 7,02 - 7,14 (m, 1 H), 7,23 - 7,35 (m, 1 H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2 H).

(2) ácido 4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoico

A una mezcla de 4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoato de metilo (1,19 g) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (6 mL) y etanol (6 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (6 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 3,5 h. Adicionalmente se agregó solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (6 mL) a la mezcla y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (11 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,08 g, 94%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,39 - 1,76 (m, 8 H), 1,89 - 1,99 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,40 - 2,55 (m, 1 H), 4,40 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,82 - 6,98 (m, 1 H), 7,02 - 7,13 (m, 1 H), 7,03 - 7,11 (m, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

(3) 3-{[(4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

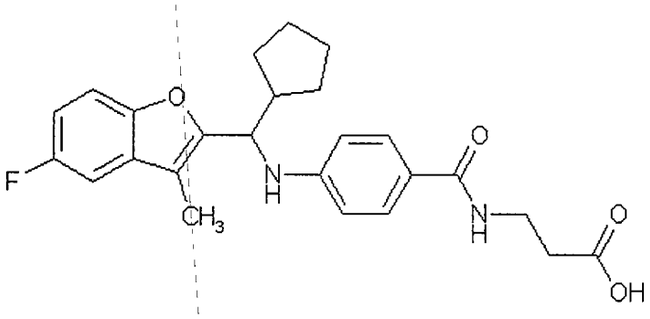
Una solución de ácido 4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}benzoico (483 mg) sintetizado con anterioridad, clorhidrato de éster etílico de β-alanina

(241 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (240 mg), trietilamina (438 µL) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (301 mg) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 60:40, v/v) para dar el compuesto del título (397 mg, 65%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,21 - 1,31 (m, 3 H), 1,50 - 1,70 (m, 8 H), 1,92 - 2,01 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42 - 2,55 (m, 1 H), 2,58 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,65 (q, J = 6,1 Hz, 2 H), 4,31 - 4,49 (m, 2 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 3 H), 6,84 - 6,98 (m, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A190

Ácido 3-{[(4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

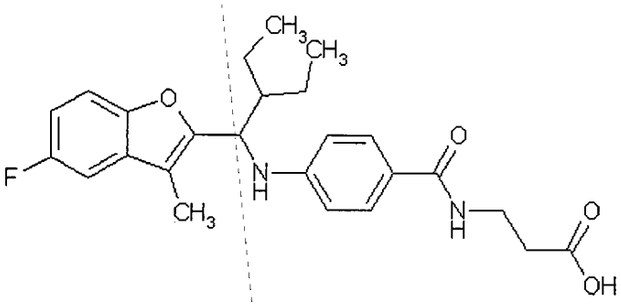


El 3-{[(4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (363 mg) sintetizado en el Ejemplo A189 se disolvió en etanol (1,5 mL) y tetrahidrofurano (1,5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (4 mL) a la mezcla y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (283 mg, 83%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,21 - 1,72 (m, 7 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,47 (q, J = 8,1 Hz, 1 H), 2,62 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,63 (q, J = 6,1 Hz, 2 H), 4,38 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,51 - 6,64 (m, 3 H), 6,86 - 6,97 (m, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,19 - 7,32 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A191

Ácido 3-{[(4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



Una solución de ácido 4-{[2-etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}benzoico (180 mg) sintetizado en el Ejemplo A71(4), clorhidrato de éster etílico de β-alanina (89 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (89 mg), trietilamina (163 µL) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (111 mg) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 60:40, v/v) para dar un aceite incoloro (159 mg). El aceite incoloro obtenido (159 mg) se disolvió en etanol (1,0 mL) y tetrahidrofurano (1,0 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,66 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (4 mL), se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (87 mg, 41%) en forma de un sólido incoloro.

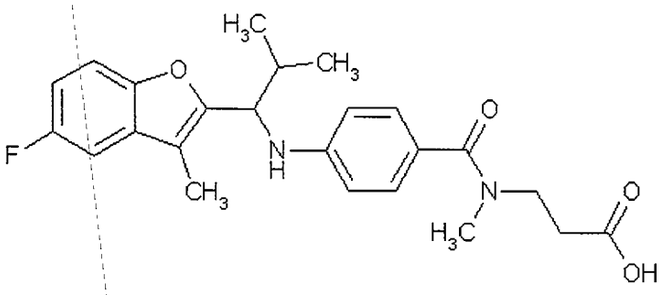
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 0,94 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,14 - 1,68 (m, 4 H), 1,80 - 1,92 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,63 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,64 (q, J = 6,1 Hz, 2 H), 4,58 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,49 - 6,64 (m, 3

899

H), 6,92 (td, J = 9,1, 2,7 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A192

Ácido 3-{[(4-{[1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1)1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona

A una solución de 5-fluoro-3-metil-1-benzofurano (2,0 g) sintetizada en el Ejemplo A67(2) y cloruro de isobutirilo (1,56 g) en nitrometano (40 mL) se añadió cloruro de aluminio (anhidro) (2,66 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 90:10, v/v) para dar el compuesto del título (1,933 g, 66%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,24 (d, J = 7,2 Hz, 6 H), 2,57 (s, 3 H), 3,44 - 3,65 (m, 1 H), 7,11 - 7,33 (m, 2 H), 7,41 - 7,50 (m, 1 H)

(2) 1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ol

La 1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona (11,66 g) sintetizada con anterioridad se disolvió en metanol (4 mL)-tetrahidrofurano (20 mL) y tetraborohidrato de sodio (90%)(446 mg) se añadió a la solución a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1,193 g, 100%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,99 - 2,06 (m, 1 H), 2,15 - 2,27 (m, 4 H), 4,43 - 4,52 (m, 1 H), 6,91 - 7,01 (m, 1 H), 7,11 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 7,33 (dd, 1 H).

(3) ácido 3-{[(4-{[1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una solución de 1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ol (1,128 g) obtenida con anterioridad en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,45 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar 2-(1-cloro-2-metilpropil)-5-fluoro-3-metil-1-benzofurano crudo (1,10 g). Al 2-(1-cloro-2-

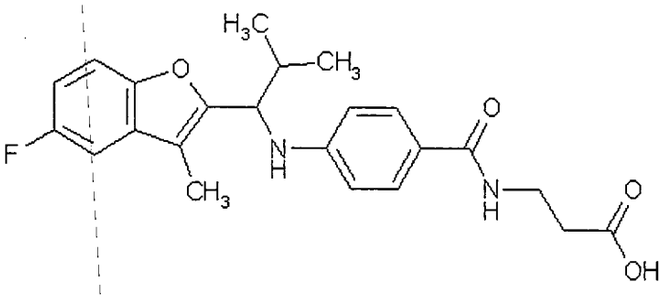
metilpropil)-5-fluoro-3-metil-1-benzofurano obtenido (500 mg) se añadieron 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (546 mg) obtenido en el Ejemplo 2 (2), yoduro de sodio (623 mg), carbonato de sodio (441 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 13 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v) para dar un compuesot amorfo amarillo (287 mg). El compuesto amorfo obtenido (280 mg) se disolvió en etanol (2,4 mL) y tetrahidrofurano (2,4 mL) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,2 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (4 mL), la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (1,2 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1,5 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (231 mg, 23%) en forma de un compuesto amorfo amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, 3 H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,18 - 2,30 (m, 4 H), 2,66 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,33 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,93 (td, J = 9,0, 2,6

Hz, 1 H), 7,07 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 7,22 - 7,32 (m, 3 H).

Ejemplo A193

Ácido 3-{[(4-{[1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico

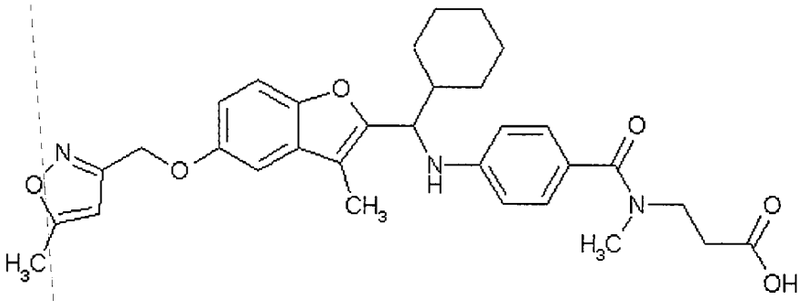


A una solución de 1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ol (1,128 g) obtenido en el Ejemplo A192(2) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,45 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar 2-(1-cloro-2-metilpropil)-5-fluoro-3-metil-1-benzofurano crudo (1,10 g). Al 2-(1-cloro-2-metilpropil)-5-fluoro-3-metil-1-benzofurano obtenido (485 mg) se añadieron 3-{[(4-aminofenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (500 mg) obtenido en el Ejemplo 1(2), yoduro de sodio (599 mg), carbonato de sodio (424 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante

13 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v) para dar un compuesto amorfo incoloro (123 mg). El compuesto amorfo obtenido (123 mg) se disolvió en etanol (2,0 mL) y tetrahidrofurano (2,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida, el se añadió agua (4 mL) al residuo y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 20 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (97 mg, 11%) en forma de un compuesto amorfo amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δppm 0,91 (d, 3 H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,18 - 2,29 (m, 4 H), 2,64 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,65 (q, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,35 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 3 H), 6,92 (td, J = 9,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A194

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)metoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) [5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metanol

La [5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metanona (23,4 g) sintetizada en el Ejemplo A82(2) se disolvió en metanol (40 mL)-tetrahidrofurano (400 mL) y tetraborohidrato de sodio (90%)(5,64 g) se añadió a la solución a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (25,17 g, 100%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 - 1,40 (m, 7 H), 1,61 - 1,70 (m, 2 H), 1,75 - 1,92 (m, 2 H), 1,95 - 1,99 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 4,45 - 4,54 (m, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 6,94 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,28 - 7,49 (m, 6 H).

(2) 5-(benciloxi)-2-[cloro(ciclohexil)metil]-3-metil-1-benzofurano

A una solución de [5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metanol (25,17 g) sintetizado con anterioridad

en tetrahidrofurano (250 mL) se añadió cloruro de tionilo (9,44 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio enfriada a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (25,39 g, 96%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,87 - 1,52 (m, 6 H), 1,58 - 1,71 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H), 2,29 - 2,38 (m, 1 H), 4,80 (d, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 6,94 - 7,02 (m, 2 H), 7,32 - 7,56 (m, 6 H).

(3) 3-[{[4-({[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

A 5-(benciloxi)-2-[cloro(ciclohexil)metil]-3-metil-1-benzofurano (8,48 g) obtenido con anterioridad se añadieron 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (12,5 g) obtenido en el Ejemplo 2(2), yoduro de sodio (7,62 g), carbonato de sodio (5,39 mg) y N,N-dimetilacetamida (125 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 14 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de

etilo 100:0 - 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (14,20 g, 72%) en forma de un compuesto amorfo amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 - 1,26 (m, 5 H), 1,50 - 2,09 (m, 7 H), 2,21 (s, 3 H), 2,56 - 2,73 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,06 - 4,18 (m, 2 H), 4,32 - 4,42 (m, 2 H), 4,32 - 4,39 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,86 - 6,92 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,17 - 7,53 (m, 8 H).

(4) 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

El 3-[{[4-({[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il](ciclohexil)metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (10,11 g) obtenido con anterioridad se disolvió en etanol (200 mL) y carbono de paladio al 10% (con agua) (1,0 g) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 24 h y el catalizador se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (8,98 g, 100%) en forma de un compuesto amorfo marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,16 (m, 3 H), 1,22 - 1,27 (m, 5 H), 1,52 (d, J = 12,5 Hz, 1 H), 1,65 - 1,95 (m, 4 H), 2,08 - 2,13 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,62 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,05 - 4,17 (m, 2 H), 4,30 - 4,38 (m, 2 H), 5,58 (s, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,70 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,80 (d, J =

2,7 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2 H).

(5) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)metoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

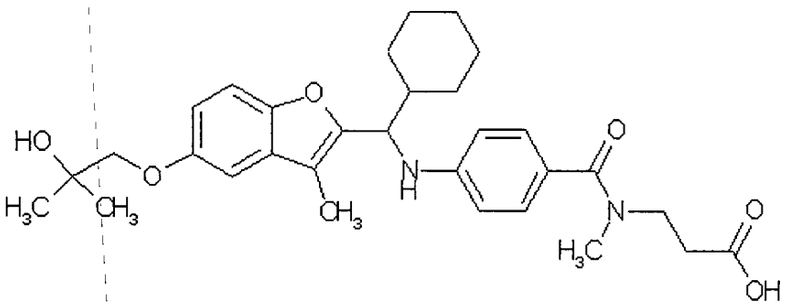
Una solución de 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (300 mg) obtenido con anterioridad, (5-metilisoxazol-3-il)metanol (83 mg) y tributilfosfina (308 mg) en tetrahidrofurano (30 mL) se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo y la 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (308 mg) se añadió a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Luego se añadieron (5-metilisoxazol-3-il)metanol (83 mg), tributilfosfina (154 mg) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (154 mg) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. A la mezcla de reacción se añadió hexano (60 mL). El material insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v) para dar un compuesto amorfo incoloro (105 mg). El compuesto amorfo incoloro obtenido (105 mg) se disolvió en etanol (0,5 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,36 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida, agua (2 mL) se añadió al residuo y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1

N (0,36 mL) bajo enfriamiento con hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (72 mg, 21%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,01 - 1,25 (m, 5 H), 1,42 - 1,83 (m, 6 H), 2,07 (br. s., 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,61 - 2,69 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,35 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 6,55 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,87 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 3 H).

Ejemplo A195

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



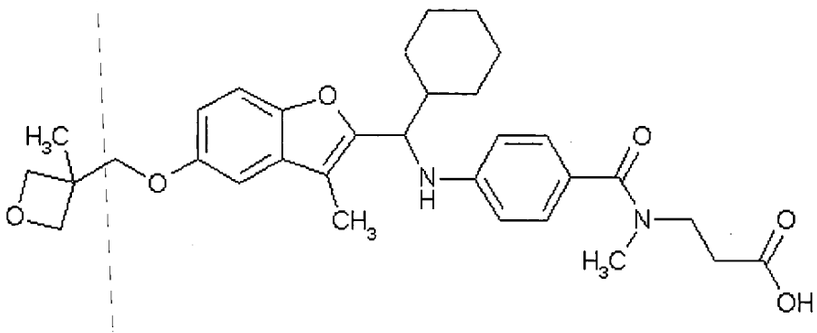
Una solución de 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (300 mg) obtenido en el Ejemplo A194(4), óxido de isobutileno (439 mg), carbonato de potasio (422 mg) y yoduro de sodio (457 mg) en N,N-dimetilformamida (6 mL) se agitó a 80 °C durante 9 h. Luego se añadió óxido de isobutileno (2,0

g) a la mezcla y la mezcla se agitó a 120 °C durante 14 h. Se agregó más óxido de isobutileno (2,0 g) a la mezcla y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v) para dar un aceite incoloro (103 mg). El aceite incoloro obtenido (103 mg) se disolvió en etanol (0,5 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,36 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (4 mL) al residuo y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (0,36 mL) bajo enfriamiento con hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (88 mg, 26%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 - 1,27 (m, 6 H), 1,35 (s, 6 H), 1,47 - 1,91 (m, 5 H), 2,04 - 2,13 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,62 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,67 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 4,35 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,84 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 9,8 Hz, 2 H), 7,26 - 7,28 (m, 1 H).

Ejemplo A196

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-5-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



Una solución de 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (300 mg) obtenido en el Ejemplo A194(4), (3-metiloxetan-3-il)metanol (75 mg) y tributilfosfina (308 mg) en tetrahidrofurano (30 mL) se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (308 mg) se añadió a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadió hexano (60 mL). El material insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (sílice NH, hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v) y luego instrumento de HPLC" preparativa: Gilson Inc., sistema de HPLC preparativa; columna: Develosyl ODS-UG-10, S-5 µm, 50 x 100 mm; solvente: SOLUCIÓN A; 0,1% de agua con contenido de ácido trifluoroacético, SOLUCIÓN B; 0,1% de acetonitrilo con contenido de ácido trifluoroacético, (SOLUCIÓN A:SOLUCIÓN B =

911

95:5 - 0:100); velocidad de flujo: 150 mL/min; método de detección: UV 220 nm". La fracción fraccionada se concentró y acetonitrilo se evaporó. Se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (0 °C) a la capa acuosa y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar un aceite incoloro (100 mg). El aceite incoloro obtenido (100 mg) se disolvió en etanol (0,5 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,34 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (4 mL) al residuo y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (0,34 mL) bajo enfriamiento con hielo y se agitó a 0 °C durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (73 mg, 22%) en forma de un sólido incoloro.

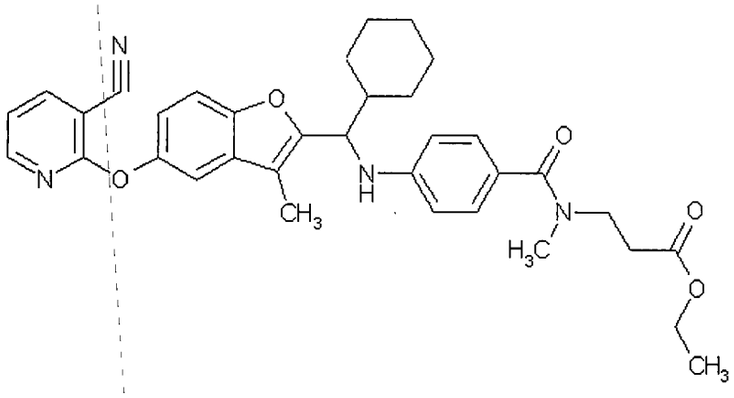
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 - 1,33 (m, 5 H), 1,45 (s, 3 H), 1,52 - 1,95 (m, 5 H), 2,09 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,55 - 2,74 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,65 - 3,76 (m, 3 H), 4,05 (s, 2 H), 4,36 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,47 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,64 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,80 - 6,89 (m, 1 H), 6,92 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,14 - 7,32 (m, 3 H).

Ejemplo A197

3-{[(4-{[{5-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-3-metil-1-benzofuran-2-

912

il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propan oato de etilo



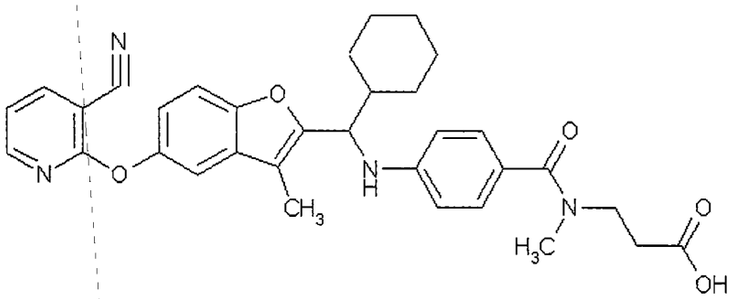
Una solución de 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (300 mg) obtenido en el Ejemplo A194(4), 2-cloro-3-cianopiridina (126 mg) y carbonato de potasio (125 mg) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a 80 °C durante 2,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (250 mg, 69%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 1,31 (m, 6 H), 1,48 - 1,96 (m, 6 H), 2,06 - 2,14 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,62 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,31 - 4,44 (m, 2 H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,98 - 7,11 (m, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 3 H),

7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1 H).

Ejemplo A198

Ácido 3-{[(4-{[{5-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



El 3-{[(4-{[{5-[(3-cianopiridin-2-il)oxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (234 mg) obtenido en el Ejemplo A197 se disolvió en etanol (1,5 mL) y tetrahidrofurano (1,5 mL), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,78 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (4 mL) y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (0,78 mL) bajo enfriamiento con hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa "instrumento: Gilson Inc., sistema de HPLC preparativa; columna: Develosyl ODS-UG-10, S-5 µm, 50 x 100 mm; solvente:

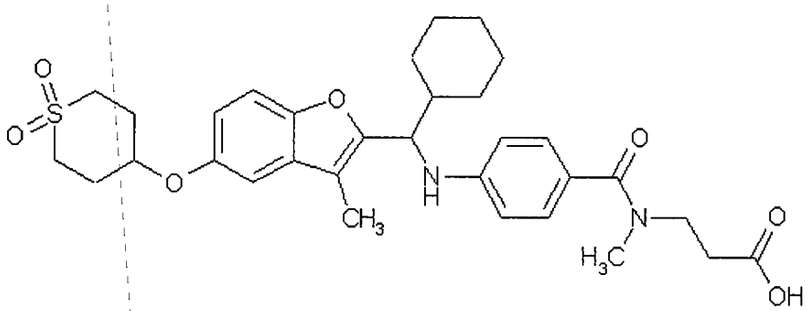
914

SOLUCIÓN A; 0,1% de agua con contenido de ácido trifluoroacético, SOLUCIÓN B; 0,1% de acetonitrilo con contenido de ácido trifluoroacético, (SOLUCIÓN A:SOLUCIÓN B = 95:5 - 0:100); velocidad de flujo: 150 mL/min; método de detección: UV 220 nm". A la fracción fraccionada se añadió solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (73 mg, 33%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,12 (br. s., 4 H), 1,42 - 1,91 (m, 6 H), 2,04 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,39 - 2,63 (m, 1 H), 2,89 - 3,03 (m, 3 H), 3,58 (m, 2 H), 4,37 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,94 - 7,10 (m, 2 H), 7,17 - 7,24 (m, 3 H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 3,4 Hz, 1 H).

Ejemplo A199

Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico



(1) 4-metilbencensulfonato de 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo

A una solución de 4-metilbencensulfonate de tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo (3,0 g) en ácido acético (9 mL) se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (3 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (30 mL) a la mezcla y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. El sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título (2,84 g, 85%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,26 - 2,36 (m, 4 H), 2,47 (s, 3 H), 2,84 - 3,00 (m, 2 H), 3,10 - 3,43 (m, 2 H), 4,74 - 4,86 (m, 1 H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2 H).

(2) ácido 3-[({4-[(ciclohexil{5-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}metil)amino]fenil}carbonil)(metil)amino]propanoico

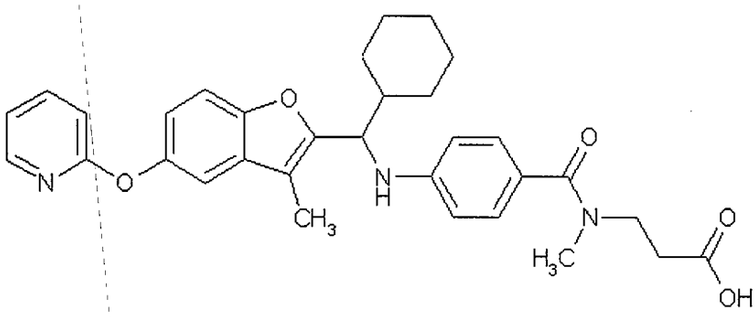
Una solución de 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (400 mg) obtenido en el Ejemplo A194(4), 4-metilbencensulfonato de 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo (593 mg) sintetizado con anterioridad y trifostato de potasio (223 mg) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se agitó a 100 °C durante 14 h. Luego se añadieron 1,1-4-metilbencensulfonato de dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo (593 mg) y trifostato de potasio (112 mg) a la mezcla y la

mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h, luego a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 34:66, v/v) para dar una forma amorfa incolora (200 mg). La forma amorfa incolora (200 mg) se disolvió en etanol (1,5 mL) y tetrahidrofurano (1,5 mL) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,64 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (4 mL) al residuo y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (0,64 mL) bajo enfriamiento con hielo y se agitó a 0 °C durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (136 mg, 29%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 2,00 (m, 8 H), 2,21 (s, 3 H), 2,31 - 2,73 (m, 10 H), 2,86 - 2,99 (m, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 3,36 - 3,53 (m, 2 H), 3,65 - 3,76 (m, 2 H), 4,36 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,54 - 4,82 (m, 3 H), 6,55 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,78 - 6,87 (m, 1 H), 6,93 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,17 - 7,30 (m, 3 H).

Ejemplo A200

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(piridin-2-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



Una solución de 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (300 mg) obtenido en el Ejemplo A194(4), 2-fluoropiridina (88 mg) y carbonato de potasio (126 mg) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a 80 °C durante 8 h ten a temperatura ambiente durante 48 h. La 2-fluoropiridina (88 mg) se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. La 2-fluoropiridina (352 mg) se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a 120 °C durante 10 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v) para dar un aceite incoloro (35 mg). El aceite obtenido (35 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (0,5 mL) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,12 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (4 mL) al residuo y la

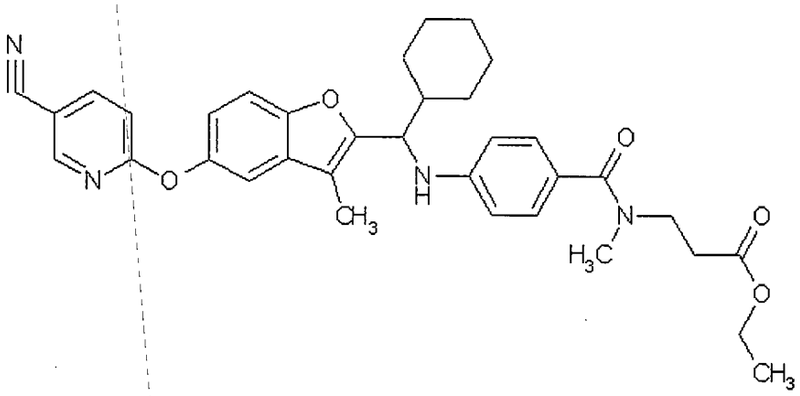
mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (0,12 mL) bajo enfriamiento con hielo y se agitó a 0 °C durante 20 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (22 mg, 7%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 - 1,42 (m, 6 H), 1,51 - 1,96 (m, 5 H), 2,13 (br. s., 1 H), 2,19 (s, 3 H), 2,36 - 2,69 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,54 (br. s., 2 H), 4,39 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,88 - 7,05 (m, 3 H), 7,12 - 7,24 (m, 3 H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 1 H), 8,09 - 8,20 (m, 1 H).

Ejemplo A201

3-{[(4-{[{5-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]-3-metil-1-benzofuran-2-

il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo



Una solución de 3-{[(4-{[ciclohexil(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-

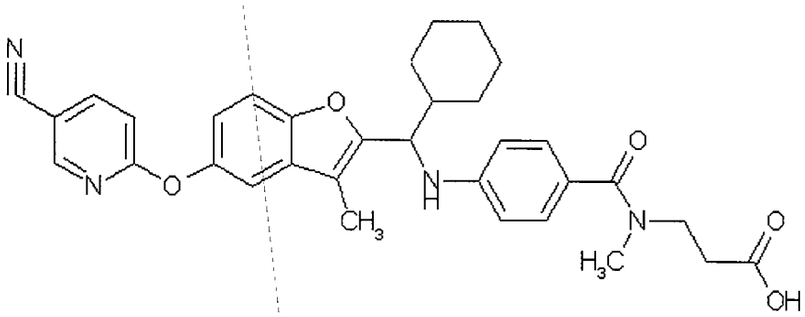
il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de

etilo (400 mg) obtenido en el Ejemplo A194(4), 2-cloro-5-cianopiridina (167 mg) y carbonato de potasio (168 mg) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se agitó a 80 °C durante 14 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (340 mg, 70%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,01 - 1,30 (m, 8 H), 1,55 - 1,96 (m, 5 H), 2,09 - 2,15 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,62 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,04 - 4,18 (m, 2 H), 4,27 - 4,48 (m, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,90 - 7,07 (m, 2 H), 7,17 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

Ejemplo A202

Ácido 3-{[(4-{[{5-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

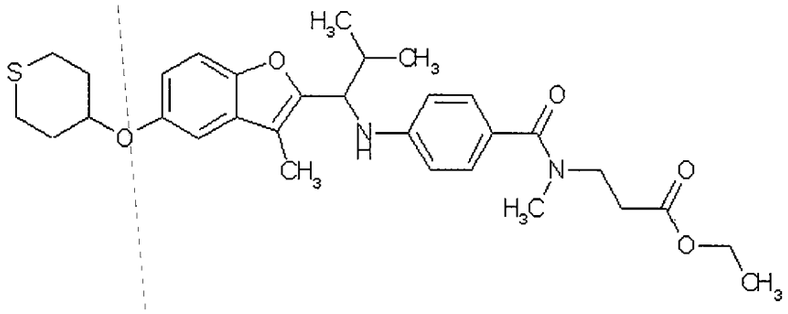


El 3-{[(4-{[{5-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]-3-metil-1-benzofuran-2-il}(ciclohexil)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (300 mg) obtenido en el Ejemplo A201 se disolvió en tetrahidrofurano (4,0 mL) y solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,1 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (4 mL) al residuo y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (1,1 mL) bajo enfriamiento con hielo y se agitó a 0 °C durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (271 mg, 87%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,36 (m, 5 H), 1,52 - 2,11 (m, 7 H), 2,22 (s, 3 H), 2,61 (br. s., 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,66 (br. s., 2 H), 4,39 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,91 - 7,08 (m, 2 H), 7,12 - 7,25 (m, 3 H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

Ejemplo A203

3-(metil{[4-({2-metil-1-[3-metil-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]propil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo



(1)1-(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona

La 1-[5-(benciloxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ona (4,0 g) sintetizada en el Ejemplo A85(1) se disolvió en etanol (80 mL) y complejo de carbono de paladio-etilendiamina (400 mg) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 9,5 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,82 g, 100%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,55 (s, 3 H), 3,48 - 3,63 (m, 1 H), 6,95 - 7,08 (m, 2 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H).

(2) 2-metil-1-[3-metil-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]propan-1-ona

Una solución de 1-(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona (1,0 g) sintetizado con anterioridad, 4-metilbencensulfonato de tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo (2,99 g) y trifostato de potasio (1,26 g) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h, luego a 100 °C durante 14

h. El 4-metilbencensulfonato de tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo (2,99 g) se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 min. El trifostato de potasio (600 mg) se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h, luego a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 90:10, v/v) para dar el compuesto del título (886 mg, 61%) en forma de un aceite anaranjado.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 5 H), 1,82 - 2,29 (m, 4 H), 2,49 - 2,68 (m, 6 H), 2,88 - 3,00 (m, 2 H), 3,38 - 3,71 (m, 1 H), 4,25 - 4,50 (m, 1 H), 6,99 - 7,16 (m, 2 H), 7,40 (d, J = 9,5 Hz, 1 H).

(3) 2-metil-1-[3-metil-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]propan-1-ol

La 2-metil-1-[3-metil-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]propan-1-ona (849 mg) sintetizada con anterioridad se disolvió en metanol (3 mL)-tetrahidrofurano (15 mL) y tetraborohidrato de sodio (90%) (202 mg) se añadió a la solución a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a

cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 85:15, v/v) para dar el compuesto del título (621 mg, 73%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,92 - 2,13 (m, 2 H), 2,16 - 2,27 (m, 6 H), 2,48 - 2,70 (m, 2 H), 2,89 - 3,01 (m, 2 H), 4,28 - 4,37 (m, 1 H), 4,46 (dd, J = 8,3, 6,0 Hz, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 6,96 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

(4) 3-(metil{[4-({2-metil-1-[3-metil-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]propil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo

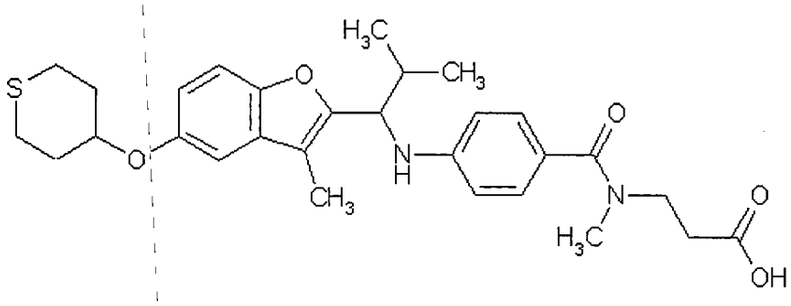
A una solución de 2-metil-1-[3-metil-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]propan-1-ol (621 mg) obtenida con anterioridad en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,17 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar un aceite incoloro (648 mg). Al aceite incoloro obtenido (648 mg) se añadieron 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (509 mg) obtenido en el Ejemplo 2 (2), yoduro de sodio (581 mg), carbonato de sodio (411 mg) y N,N-dimetilacetamida (5 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 19 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (495 mg, 46%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,21 - 1,30 (m, 3 H), 1,95 - 2,09 (m, 2 H), 2,13 - 2,27 (m, 6 H), 2,49 - 2,67 (m, 4 H), 2,87 - 2,96 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,07 - 4,16 (m, 2 H), 4,26 - 4,36 (m, 3 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 3 H).

Ejemplo A204

Ácido 3-(metil{[4-({2-metil-1-[3-metil-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]propil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoico



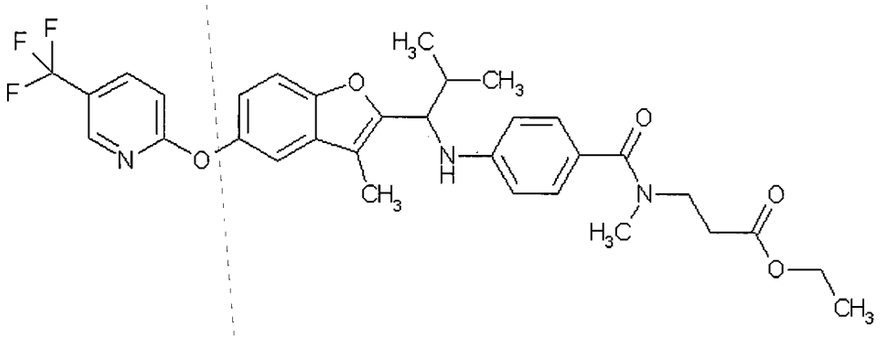
El 3-(metil{[4-({2-metil-1-[3-metil-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]propil}amino)fenil]carbonil}amino)propanoato de etilo (485 mg) sintetizado en el Ejemplo A203 se disolvió en etanol (2,0 mL) y tetrahidrofurano (2,0 mL) y solución acuosa 1 N de

hidróxido de sodio (1,96 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (4 mL) al residuo y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (1,96 mL) bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (421 mg, 91%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,96 - 2,07 (m, 2 H), 2,15 - 2,28 (m, 6 H), 2,48 - 2,71 (m, 5 H), 3,02 (s, 3 H), 3,62 - 3,75 (m, 2 H), 4,21 - 4,35 (m, 2 H), 4,55 - 4,73 (m, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 3 H).

Ejemplo A205

3-{metil[(4-{[2-metil-1-(3-metil-5-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-1-benzofuran-2-il)propil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo



(1)2-metil-1-(3-metil-5-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-1-benzofuran-2-il)propan-1-ona

Una solución de 1-(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona (900 mg) sintetizada en el Ejemplo A203(1), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (898 mg) y carbonato de potasio (854 mg) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a 120 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 90:10, v/v) para dar el compuesto del título (1,23 g, 82%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,58 (s, 3 H), 3,47 - 3,71 (m, 1 H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 7,42 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H).

(2) 2-metil-1-(3-metil-5-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-1-benzofuran-2-il)propan-1-ol

La 2-metil-1-(3-metil-5-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-1-benzofuran-2-il)propan-1-ona (1,22 g) sintetizada con anterioridad se disolvió en metanol (40 mL)-tetrahidrofurano (4 mL) y el tetraborohidrato de sodio (90%)(253 mg) se añadió a la solución a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar,

el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1,22 g, 100%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 (d, 3 H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,98 - 2,04 (m, 1 H), 2,15 - 2,30 (m, 4 H), 4,50 (dd, J = 7,9, 3,8 Hz, 1 H), 6,94 - 7,09 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H).

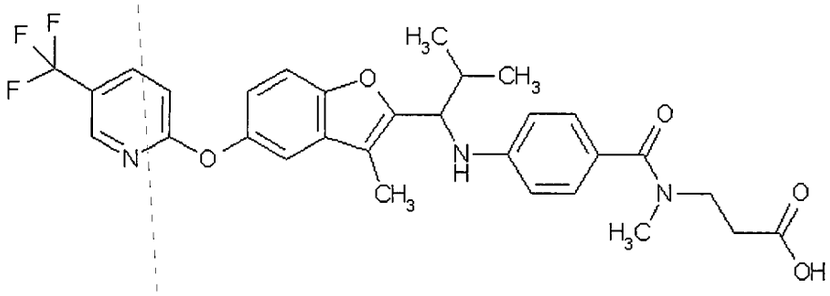
(3) 3-{metil[(4-{[2-metil-1-(3-metil-5-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-1-benzofuran-2-il)propil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo

A una solución de 2-metil-1-(3-metil-5-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-1-benzofuran-2-il)propan-1-ol (776 mg) obtenido con anterioridad en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,19 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. Al residuo obtenido se añadieron 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (557 mg) obtenido en el Ejemplo 2 (2), yoduro de sodio (636 mg), carbonato de sodio (449 mg) y N,N-dimetilacetamida (5 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 14 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar,

el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (436 mg, 34%) en forma de un compuesto amorfo amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,21 - 1,29 (m, 3 H), 1,60 (s, 3 H), 2,20 - 2,31 (m, 4 H), 2,62 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,72 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,34 (d, 2 H), 6,58 (d, 2 H), 6,99 (td, J = 5,8, 3,0 Hz, 2 H), 7,15 - 7,25 (m, 3 H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 2,6 Hz, 1 H).

Ejemplo A206

Ácido 3-{metil[(4-{[2-metil-1-(3-metil-5-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-1-benzofuran-2-il)propil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoico



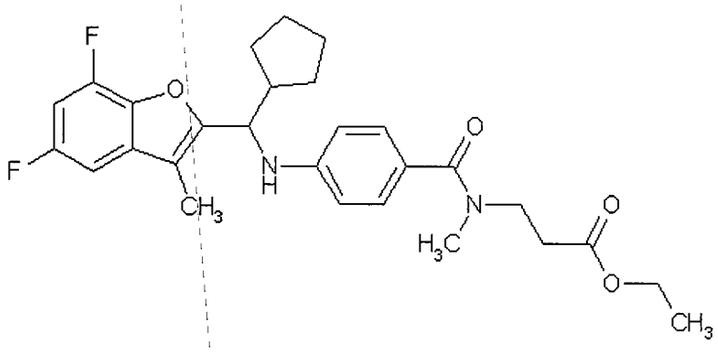
El 3-{metil[(4-{[2-metil-1-(3-metil-5-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-1-benzofuran-2-il)propil]amino}fenil)carbonil]amino}propanoato de etilo (425 mg) sintetizado en el Ejemplo A205 se disolvió en tetrahidrofurano (4,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,4 mL) se añadió a la solución y la

mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (4 mL) al residuo y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (1,4 mL) bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 20 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (378 mg, 94%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,16 - 2,30 (m, 4 H), 2,52 (br. s., 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,62 (br. s., 2 H), 4,34 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,89 - 7,05 (m, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 3 H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H).

Ejemplo A207

3-{[(4-{[ciclopentil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo



(1) ácido (2-acetil-4,6-difluorofenoxi)acético

Una solución de 3',5'-difluoro-2'-hidroxiacetofenona (5,0 g), bromoacetato de metilo (4,89 g) y carbonato de

potasio (6,01 g) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El material insoluble se filtró, se añadió ácido clorhídrico 1 N al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón. Al aceite obtenido se añadieron tetrahidrofurano (60 mL), etanol (60 mL) y solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (60 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se concentró a presión reducida, ácido clorhídrico 1 N (60 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6,67 g, 100%) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,67 (s, 3 H), 4,81 (s, 2 H), 7,01 - 7,12 (m, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 9,19 (br. s., 1 H).

(2) 5,7-difluoro-3-metil-1-benzofurano

Una mezcla de ácido (2-acetil-4,6-difluorofenoxi)acético (6,60 g) obtenido con anterioridad, acetato de sodio (11,76 g) y anhídrido acético (40 mL) se agitó a 110 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio, salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a

cromatografía en columna de gel de sílice (sílice NH, hexano) para dar el compuesto del título (2,42 g, 50%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,21 (s, 3 H), 6,70 - 6,90 (m, 1 H), 6,97 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H).

(3) ciclopentil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona

A una solución de 5,7-difluoro-3-metil-1-benzofurano (1,0 g) sintetizado con anterioridad y cloruro de ciclopentancarbonilo (867 mg) en nitrometano (20 mL) se añadió cloruro de aluminio (anhidro) (1,19 g) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 95:5, v/v) para dar el compuesto del título (1,25 g, 80%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,62 - 2,16 (m, 8 H), 2,57 (s, 3 H), 3,66 - 3,85 (m, 1 H), 6,90 - 7,05 (m, 1 H), 7,10 (dd, J = 7,3, 2,8 Hz, 1 H).

(4) ciclopentil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol

La ciclopentil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanona (1,24 g) sintetizada con anterioridad se disolvió en metanol (4 mL)-tetrahidrofurano (20 mL) y el tetraborohidrato de sodio (90%)(355 mg) se añadió a la

solución a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1,18 g, 100%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 - 1,22 (m, 1 H), 1,43 - 1,75 (m, 6 H), 1,93 - 2,03 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,40 - 2,63 (m, 1 H), 4,56 (dd, J = 9,0, 6,4 Hz, 1 H), 6,72 - 6,85 (m, 1 H), 6,87 - 6,95 (m, 1 H).

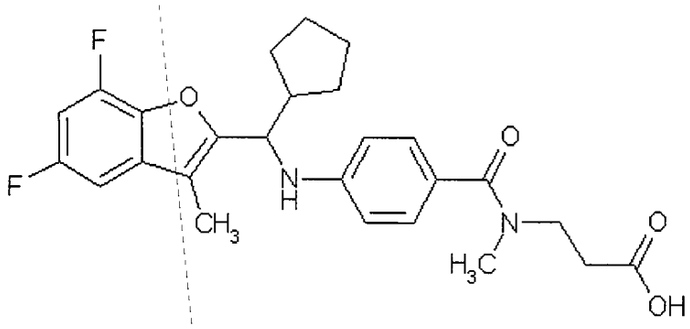
(5) 3-{[(4-{[ciclopentil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una solución de ciclopentil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metanol (1,1 g) obtenida con anterioridad en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,46 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se añadió cloruro de tionilo (0,46 mL) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. Al residuo obtenido se añadieron 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (1,09 g) obtenido en el Ejemplo 2 (2), yoduro de sodio (1,24 g),

carbonato de sodio (875 mg) y N,N-dimetilacetamida (10 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (252 mg, 12%) en forma de un compuesto amorfo amarillo.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,24 (dt, J = 9,4, 7,1 Hz, 3 H), 1,46 - 1,79 (m, 7 H), 1,91 - 2,02 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42 - 2,67 (m, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,04 - 4,16 (m, 2 H), 4,31 - 4,41 (m, 2 H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,68 - 6,79 (m, 1 H), 6,88 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2 H).

Ejemplo A208

Ácido 3-{[(4-{[ciclopentil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



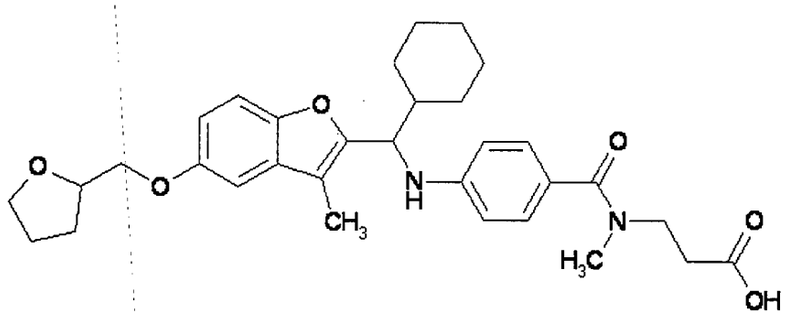
El 3-{[(4-{[ciclopentil(5,7-difluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de

etilo (240 mg) sintetizado en el Ejemplo A207 se disolvió en etanol (1,0 mL)-tetrahidrofurano (1,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,96 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (4 mL) al residuo y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (0,96 mL) bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 15 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (185 mg, 82%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,16 - 1,39 (m, 1 H), 1,43 - 1,75 (m, 7 H), 1,86 - 2,06 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,38 - 2,56 (m, 1 H), 2,66 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,37 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,68 - 6,80 (m, 1 H), 6,88 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

Ejemplo A209

Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico



(1) ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metanona

Una solución de 1-(5-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-2-metilpropan-1-ona (300 mg) sintetizado en el Ejemplo A203(1), bromuro de tetrahidrofurfurilo (230 mg), carbonato de potasio (240 mg) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h, luego a 120 °C durante 4 h. El bromuro de tetrahidrofurfurilo (230 mg) se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a 120 °C durante 60 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 90:10, v/v) para dar el compuesto del título (275 mg, 69%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,20 - 1,51 (m, 5 H), 1,68 - 2,17 (m, 9 H), 2,56 (s, 3 H), 3,20 - 3,39 (m, 1 H), 3,76 - 3,98 (m, 2 H), 4,02 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 4,24 - 4,37 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

(2) ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metanol

La ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metanona (260 mg) sintetizada con anterioridad se disolvió en metanol (0,5 mL)-tetrahidrofurano (2,5 mL) y tetraborohidrato de sodio (90%)(64 mg) se añadió a la solución a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C

durante 2,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (235 mg, 90%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,77 - 1,46 (m, 8 H), 1,61 - 1,69 (m, 2 H), 1,72 - 2,01 (m, 6 H), 2,18 (s, 3 H), 3,78 - 3,89 (m, 1 H), 3,92 - 4,05 (m, 3 H), 4,22 - 4,39 (m, 1 H), 4,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,87 - 6,92 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 9,1 Hz, 1 H).

(3) ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico

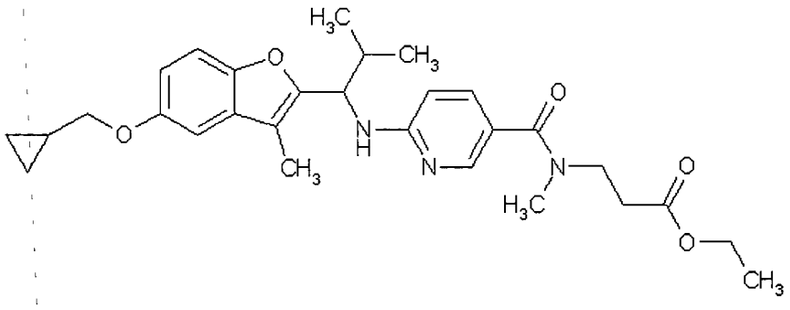
A una solución de ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)-1-benzofuran-2-il]metanol (220 mg) obtenido con anterioridad en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió cloruro de tionilo (70 µL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. Al residuo obtenido se añadieron 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (168 mg) obtenido en el Ejemplo 2 (2), yoduro de sodio (192 mg), carbonato de sodio (136 mg) y N,N-dimetilacetamida (3,0 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 14 h. Se añadió agua

a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 0:100, v/v) para dar una forma amorfa incolora (120 mg). La forma amorfa incolora obtenida (120 mg) se disolvió en etanol (1,0 mL)-tetrahidrofurano (1,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,44 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida, agua (1 mL) se añadió al residuo y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (0,44 mL) bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 10 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (97 mg, 80%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 - 1,29 (m, 5 H), 1,47 - 2,14 (m, 11 H), 2,20 (s, 3 H), 2,54 - 2,72 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,67 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,77 - 3,90 (m, 1 H), 3,91 - 4,03 (m, 3 H), 4,19 - 4,32 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,79 - 6,95 (m, 2 H), 7,16 - 7,25 (m, 3 H).

Ejemplo A210

3-[{[6-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-3-il]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo



(1) 6-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ol (1,41 g) obtenido en el Ejemplo A75(3) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,45 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio enfriada con hielo hasta 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar un sólido incoloro (1,42 g). Al sólido incoloro obtenido (710 mg) se añadieron 6-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (411 mg), yoduro de sodio (770 mg), carbonato de sodio (545 mg) y N,N-dimetilacetamida (6 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 22 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v)

para dar el compuesto del título (265 mg, 25%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,33 - 0,39 (m, 2 H), 0,60 - 0,69 (m, 2 H), 0,88 - 0,95 (m, 3 H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 3,82 - 3,88 (m, 4 H), 5,01 (t, 1 H), 5,40 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,85 - 6,95 (m, 2 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,91 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 1,9 Hz, 1 H).

(2) ácido 6-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-3-carboxílico

A una mezcla de 6-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-3-carboxilato de metilo (260 mg) obtenido con anterioridad, tetrahidrofurano (1,2 mL) y etanol (1,2 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,2 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 5 h. solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,2 mL) se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 16 h. Una solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio (1,2 mL) se añadió a la mezcla y la mezcla luego se agitó con calentamiento a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua (4 mL) al residuo y ácido clorhídrico 1 N (10,8 mL) se añadió a la mezcla bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 10 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (145 mg, 58%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,31 - 0,37 (m, 2 H), 0,61 - 0,66 (m, 2 H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,21 - 1,37 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,31 - 2,48 (m, 1 H), 3,82 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,66 (br. s., 1 H), 6,36 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,79 - 6,92 (m, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 8,05 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,75 (d, J = 1,9 Hz, 1 H).

(3) 3-[{[6-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-3-il]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

Una mezcla de ácido 6-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-3-carboxílico (145 mg) sintetizado con anterioridad, 3-(metilamino)propanoato de etilo (58 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (67 mg), trietilamina (122 µL), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (84 mg) y N,N-dimetilformamida (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 0:100, v/v) para dar el compuesto del título (104 mg, 56%) como una forma amorfa incolora.

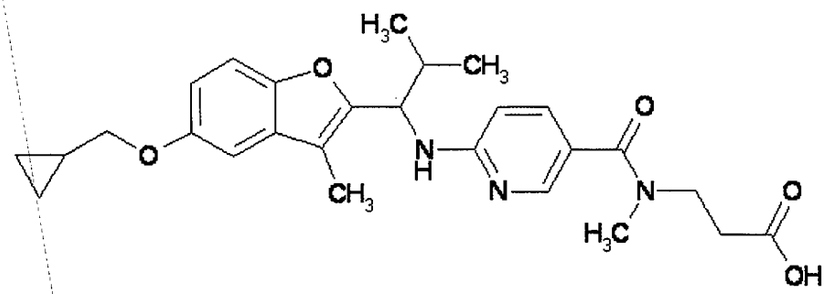
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,26 - 0,49 (m, 2 H), 0,58 - 0,70 (m, 2 H), 0,86 - 1,00 (m, 3 H), 1,04 - 1,15 (m, 3 H), 1,18 - 1,31 (m, 4 H), 2,18 - 2,30 (m, 4 H), 2,63 (t, J = 6,8

941

Hz, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,73 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,82 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,94 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,18 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,79 - 6,91 (m, 2 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H), 7,47 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H).

Ejemplo A211

Ácido 3-[{[6-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-3-il]carbonil}(metil)amino]propanoico



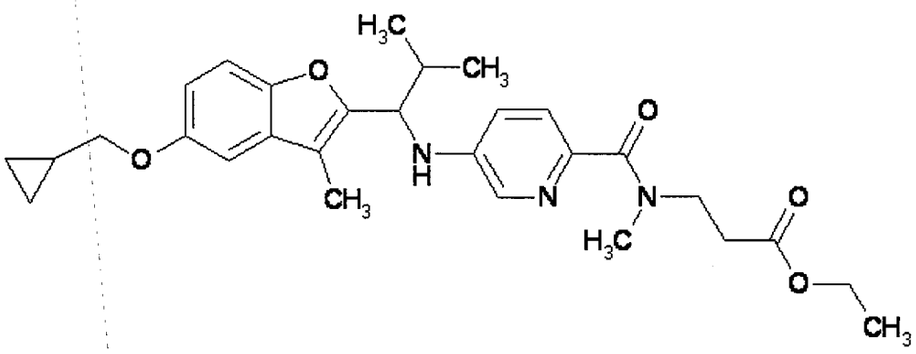
El 3-[{[6-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-3-il]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (100 mg) sintetizado en el Ejemplo A210 se disolvió en etanol (0,5 mL)-tetrahidrofurano (0,5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,4 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (0,5 mL) al residuo y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (0,4 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 20 min. El precipitado resultante se

recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (77 mg, 80%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,30 - 0,43 (m, 2 H), 0,57 - 0,69 (m, 2 H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,23 - 1,35 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,30 - 2,43 (m, 1 H), 2,66 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,70 - 3,77 (m, 2 H), 3,82 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,43 (br. s., 1 H), 6,38 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,80 - 6,91 (m, 2 H), 7,26 - 7,30 (m, 1 H), 7,57 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1 H), 8,10 (br. s., 1 H).

Ejemplo A212

3-[{[5-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-2-il]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo



(1) 5-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-2-carboxilato de metilo

A una solución de 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropan-1-ol (1,41 g) obtenido en el Ejemplo A75(3) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,45 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio enfriada hasta 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró para dar un sólido incoloro (1,42 g). Al sólido incoloro obtenido (710 mg) se añadieron 5-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (411 mg), yoduro de sodio (770 mg), carbonato de sodio (545 mg) y N,N-dimetilacetamida (6 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (424 mg, 40%) en forma de un aceite marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,29 - 0,40 (m, 2 H), 0,60 - 0,69 (m, 2 H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,20 - 2,31 (m, 4 H), 3,82 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,34 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,81 - 6,91 (m, 3 H), 7,23 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1 H).

(2) 5-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-2-carboxílico

A una mezcla de 5-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-2-carboxilato de

943
944

metilo (410 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (2,0 mL) y etanol (2,0 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,0 mL) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua (4 mL) al residuo, ácido clorhídrico 1 N (2 mL) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 20 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (323 mg, 80%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,35 (q, 2 H), 0,60 - 0,68 (m, 2 H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,24 - 1,35 (m, 1 H), 2,18 - 2,38 (m, 4 H), 3,82 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,35 (br. s., 1 H), 4,98 (br. s., 1 H), 6,82 - 6,90 (m, 2 H), 6,96 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,08 (br. s., 1 H).

(3) 3-[{[5-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-2-il]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo

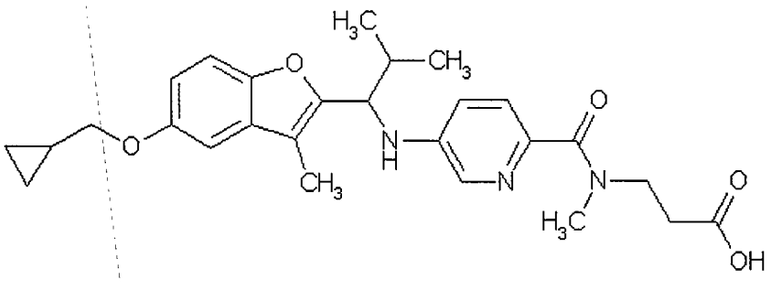
Una mezcla de ácido 5-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-2-carboxílico (311 mg) sintetizado con anterioridad, 3-(metilamino)propanoato de etilo (131 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (145 mg), trietilamina (265 µL), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (182 mg) y N,N-dimetilformamida (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla de

reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 100:0 - 0:100, v/v) para dar el compuesto del título (291 mg, 73%) como una forma amorfa incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,31 - 0,39 (m, 2 H), 0,64 (q, J = 6,1 Hz, 2 H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,14 (d, 3 H), 1,22 - 1,31 (m, 3 H), 1,63 (s, 3 H), 2,17 - 2,30 (m, 4 H), 2,62 - 2,75 (m, 2 H), 3,71 - 3,93 (m, 4 H), 4,01 - 4,18 (m, 3 H), 4,24 - 4,36 (m, 1 H), 4,40 - 4,47 (m, 1 H), 6,75 - 6,92 (m, 3 H), 7,20 - 7,25 (m, 1 H), 7,53 (br. s., 1 H), 7,93 (br. s., 1 H).

Ejemplo A213

Ácido 3-[{[5-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-2-il]carbonil}(metil)amino]propanoico



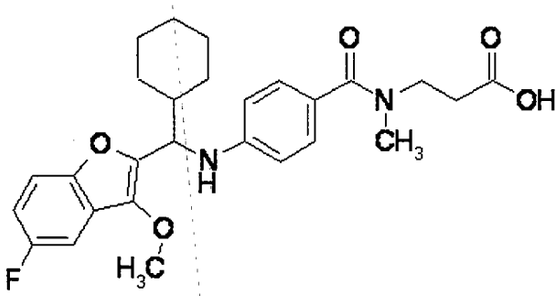
El 3-[{[5-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)piridin-2-il]carbonil}(metil)amino]propanoato de etilo (280 mg)

sintetizado en el Ejemplo A212 se disolvió en etanol (1,0 mL)-tetrahidrofurano (1,0 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,1 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida, agua (2,0 mL) se añadió al residuo y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (1,1 mL) bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (238 mg, 90%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,28 - 0,41 (m, 2 H), 0,57 - 0,68 (m, 2 H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,18 - 2,31 (m, 4 H), 2,77 (br. s., 2 H), 3,06 (br. s., 3 H), 3,68 - 3,77 (m, 2 H), 3,80 - 3,85 (m, 2 H), 4,29 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,66 (br. s., 1 H), 6,80 - 7,00 (m, 3 H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,61 (br. s., 1 H), 7,93 (br. s., 1 H).

Ejemplo A214

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



946
947

(1) ciclohexil(5-fluoro-3-hidroxi-1-benzofuran-2-il)metanona

La 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (4,0 g) se disolvió en acetonitrilo (80 mL). A la mezcla de reacción se añadieron carbonato de potasio (4,8 g) y 2-bromo-1-ciclohexiletanona (7,3 g) sintetizado en el Ejemplo A51(1) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se enjuagó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 mL), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (5,3 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó con calentamiento a 110 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se concentró a presión reducida y el compuesto precipitado se recristalizó en éter diisopropílico-etanol para dar el compuesto objeto del título (4,7 g, 76%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 - 2,12 (m, 10 H), 3,00 - 3,26 (m, 1 H), 5,24 (s, 1 H), 7,14 - 7,50 (m, 3 H).

(2) ciclohexil(5-fluoro-3-metoxi-1-benzofuran-2-il)metanona

La ciclohexil(5-fluoro-3-hidroxi-1-benzofuran-2-il)metanona (3,0 g) sintetizada en el punto (1) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y N,N-dimetilformamida (15 mL). La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió hidruro de sodio (0,69 mg) a la solución y la mezcla se agitó durante 15 min. Se agregó dimetilsulfato

947
948

(1,6 mL) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el precipitado se recristalizó en éter diisopropílico-hexano para dar el compuesto objeto del título (2,0 g, 63%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,16 - 2,03 (m, 10 H), 3,23 (tt, J = 11,2, 3,1 Hz, 1 H), 4,26 (s, 3 H), 7,20 - 7,54 (m, 3 H).

(3) ciclohexil(5-fluoro-3-metoxi-1-benzofuran-2-il)metanol

La ciclohexil(5-fluoro-3-metoxi-1-benzofuran-2-il)metanona (2,0 g) sintetizada en el punto (2) antes mencionado se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y metanol (3 mL) y el borohidruro de sodio (90%, 0,59 g) se añadió a la solución bajo enfriamiento con hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió con hielo nuevamente y agua (2 mL) y ácido clorhídrico 1 N (10 mL) se añadieron cuidadosamente a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo (1,9 g, cuantitativo) del compuesto objeto del título en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 - 2,19 (m, 12 H), 3,97 (s, 3 H), 4,61 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,98 - 7,33 (m, 3 H).

(4) 3-{[(4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

948
949

A una solución (15 mL) de ciclohexil(5-fluoro-3-metoxi-1-benzofuran-2-il)metanol (1,9 g) sintetizado en el punto (3) antes mencionado en tetrahidrofurano se añadió cloruro de tionilo (0,48 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió con hielo y solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio (15 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (15 mL), se añadieron yoduro de sodio (0,98 g), carbonato de sodio (0,65 g) y 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,90 g) sintetizado en el Ejemplo 2(2) a la solución y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto objeto del título (0,30 g, 16%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 - 2,19 (m, 14 H), 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,70 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,30 - 4,46 (m, 2 H), 6,63 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,93 - 7,25 (m, 5 H).

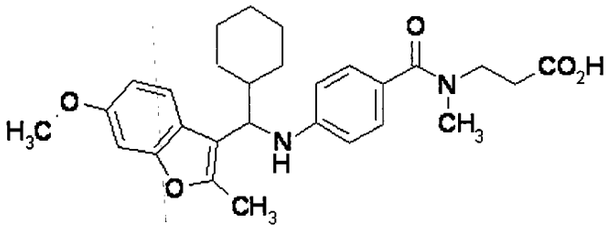
(5) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

El 3-{[(4-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metoxi-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (0,30 g) sintetizado en el punto (4) antes mencionado se disolvió en etanol (5 mL), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,0 mL) se añadió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El etanol se evaporó a presión reducida y ácido clorhídrico 1 N (1,0 mL) se añadió al residuo. El precipitado se lavó con agua para dar el compuesto objeto del título (0,15 g, 52%) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 - 2,20 (m, 11 H), 2,70 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,46 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,94 (td, J = 9,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,14 - 7,31 (m, 4 H).

Ejemplo A215

Ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-2-metil-1-benzofuran-3-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico



(1) ciclohexil(6-metoxi-2-metil-1-benzofuran-3-il)metanona

A una mezcla de 6-metoxi-2-metil-1-benzofurano (1,50 g), cloruro de ciclohexancarbonilo (1,36 mL) y nitrometano (15 mL) se añadió cloruro de aluminio (1,85 g) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió agua para neutralizar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 10% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (1,18 g, 47%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,20 - 1,62 (m, 5 H), 1,69 - 1,81 (m, 1 H), 1,82 - 2,02 (m, 4 H), 2,73 (s, 3 H), 2,95 - 3,09 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 6,93 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

(2) ciclohexil(6-metoxi-2-metil-1-benzofuran-3-il)metanol

A una mezcla de ciclohexil(6-metoxi-2-metil-1-benzofuran-3-il)metanona (1,18 g) sintetizado con anterioridad, metanol (1 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se añadió borohidruro de sodio (246 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralizar la reacción, el solvente orgánico se evaporó en un evaporador y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (906 mg, 76%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,76 - 0,97 (m, 1 H), 0,99 - 1,38 (m, 4 H), 1,37 - 1,50 (m, 1 H), 1,51 - 1,72 (m, 2 H), 1,74 - 2,00 (m, 2 H), 2,11 - 2,24 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,50 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

(3) 3-[cloro(ciclohexil)metil]-6-metoxi-2-metil-1-benzofurano

A una solución (10 mL) de ciclohexil(6-metoxi-2-metil-1-benzofuran-3-il)metanol (499 mg) sintetizado con anterioridad en tolueno se añadió cloruro de tionilo (159 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objeto del título (530 mg, 99%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,72 - 0,92 (m, 1 H), 0,97 - 1,40 (m, 4 H), 1,44 - 1,72 (m, 3 H), 1,76 - 1,89 (m, 1 H), 2,05 - 2,22 (m, 1 H), 2,29 - 2,46 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 4,74 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

(4) 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-2-metil-1-benzofuran-3-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

A una mezcla de 3-[cloro(ciclohexil)metil]-6-metoxi-2-metil-1-benzofurano (530 mg) sintetizado con anterioridad, 3-{[(4-aminofenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo

(498 mg) sintetizado en el Ejemplo 2(2) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadieron yoduro de sodio (408 mg) y carbonato de sodio (288 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 70% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto objeto del título (781 mg, 85%) en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 - 1,37 (m, 8 H), 1,54 - 1,96 (m, 5 H), 1,99 - 2,12 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,60 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,69 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,19 - 4,32 (m, 2 H), 6,47 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,79 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

(5) ácido 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-2-metil-1-benzofuran-3-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico

A una mezcla de 3-{[(4-{[ciclohexil(6-metoxi-2-metil-1-benzofuran-3-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoato de etilo (781 mg) sintetizado con anterioridad, tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y ácido

clorhídrico 1 N (2,00 mL) se añadió a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto objeto del título (702 mg, 95%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 - 1,36 (m, 5 H), 1,57 - 1,97 (m, 5 H), 1,99 - 2,11 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,64 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,24 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,79 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

Ejemplo experimental 1

La acción inhibitoria de fijación de glucagón del compuesto de la presente invención fue evaluada por el siguiente método.

(1) Clonación de gen de receptor de glucagón humano

El gen de receptor de glucagón humano fue clonado por reacción de PCR mediante el uso de cADN de páncreas humano listo Maraton (Clontech) como plantilla y el siguiente conjunto de cebadores.

GGR-U:

5'-AATAGAATTCATGCCCCCCTGCCAGCCACAG-3' (SEQ ID NO: 1)

GGR-L:

5'-CTAAGCGGCCGCTCAGAAGGGGCTCTCAGCCAATCT-3' (SEQ ID NO: 2)

Se realizó la reacción de PCR mediante el uso de polimerasa Advantage 2 (Clontech) y de acuerdo con el protocolo adjunto. El producto de PCR obtenido se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%). Se recuperó del gel un fragmento de ADN de aproximadamente 1,4 kb que contiene un

gen de receptor de glucagón y ser digirió con enzimas de restricción EcoRI y NotI. El ADN tratado con las enzimas de restricción se sometió a electroforesis en gel de agarosa (1%). Se recuperó un fragmento de ADN de aproximadamente 1,4 kb y se ligó a plásmido pMSRαneo digerido con las enzimas de restricción EcoRI y NotI para construir un ADN plásmido de expresión del receptor de glucagón de tipo humano "pMSRαneo/hGCGR". Se confirmó la secuencia de bases de un fragmento insertado y se confirmó la secuencia de bases coincidente con la secuencia objeto.

(2) Preparación de proteína de membrana de receptor de glucagón

Se expresó un receptor de glucagón de tipo humano mediante el uso de FreeStyle CHO Expression System (Invitrogen). Se realizó una expresión transitoria en células FreeStyle CHO mediante el uso de ADN de plásmido de expresión de receptor de glucagón de tipo humano "pMSRαneo/hGCGR" y de acuerdo con el manual adjunto a FreeStyle CHO Expression System. El ADN antes mencionado se transfectó y se cultivó con agitación durante 2 días (37 °C, 8% de CO_2, 125 rpm). Se centrifugaron 2400 ml de medio de cultivo a 2.000 rpm durante 10 min y se juntaron las células. Las células obtenidas se lavaron con PBS, se suspendieron en buffer de homogenado [10 mM de $NaHCO_3$ (pH 7,4), 1 mM de EDTA, totalmente libre de EDTA (Roche, 1 comprimido/50 ml)] y se rompieron con un disruptor celular de politrones (Kinematica AG). La solución de disrupción se centrifugó a 2.000 rpm durante 10 min y se juntó el sobrenadante. El sobrenadante se centrifugó a 35.000

rpm durante 60 min y el precipitado se suspendió en un buffer [20 mM de Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM de EDTA, totalmente libre de EDTA (Roche, 1 comprimido/50 ml)] para dar una proteína de membrana de receptor de glucagón (452 mg).

(3) Medición de actividad inhibitoria de la fijación de glucagón

A cada cavidad de una placa de 96 cavidades (Corning Incorporated) se añadieron 25 µl de compuesto de prueba (que contiene 0,4% de DMSO), 50 µl de proteína de membrana de receptor de glucagón diluido con buffer de reacción [50 mM de Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM de EGTA, 5 mM de cloruro de magnesio, 0,1% de BSA, 0,005% de Tween20] a 100 µg/ml y 25 µl de glucagón con marca radioactiva (receptor de glucagón de grado [^{125}I]; Perkin Elmer Inc.) diluido con buffer de reacción a 200 pM, por el cual se inició la reacción. La placa se dejó durante 90 min a temperatura ambiente. La solución de reacción se transfirió de la placa de reacción a una placa unifiltro de 96 cavidades GF/C (Perkin Elmer Inc.) mediante el uso de un cosechador de célula (Perkin Elmer Inc.) y la fracción de membrana se juntó en el filtro por succión. El filtro se remojó previamente en 2 mg/ml de polietilenimina para impedir la adsorción no específica del ligando rotulado. El filtro se lavó 4 veces con un buffer de reacción y se secó durante 2 h a 42 °C. A cada cavidad se añadió 25 µl de centellador (MicroScint0; Perkin Elmer Inc.) y se midió la cantidad de fluorescencia mediante el uso de un contador de centelleo de microplaca (TopCount NXT™; Perkin Elmer Inc.). Se calculó la actividad inhibidora de fijación de glucagón

(valor IC_{50}) de la cavidad con el agregado de compuesto de prueba (que contiene 0,4% de DMSO), mediante el uso de una tasa de reacción de la cavidad añadida solamente con 0,4% de DMSO como 0% de tasa inhibitoria y la tasa de reacción de la cavidad con añadido de glucagón sin rotular (concentración final 1 µM) como 100% de tasa inhibitoria. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto de prueba	Valor de IC_{50} (nM)
Ejemplo 8	410
Ejemplo 41	2300
Ejemplo 61	320
Ejemplo A3	1700
Ejemplo A7	1800
Ejemplo A12	210
Ejemplo A17	230
Ejemplo A49	640
Ejemplo A53	570
Ejemplo A73	900
Ejemplo A78	280
Ejemplo A83	84

Además, se calculó la tasa inhibitoria (%) de la cavidad con agregado de compuesto de prueba (10 µM; que contiene 0,4% de DMSO), mediante la tasa de reacción de la cavidad con agregado solamente de 0,4% de DMSO como 0% de tasa inhibitoria y la tasa de reacción de la cavidad con agregado de glucagón no rotulado (concentración final 1 µM)

como 100% de tasa inhibitoria. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2-1]

Tabla 2

compuesto de prueba	tasa inhibitoria (%) a 10 μM
Ejemplo 1	73
Ejemplo 2	72
Ejemplo 3	74
Ejemplo 4	77
Ejemplo 5	73
Ejemplo 6	75
Ejemplo 7	72
Ejemplo 8	75
Ejemplo 9	74
Ejemplo 10	76
Ejemplo 11	73
Ejemplo 12	74
Ejemplo 13	71
Ejemplo 14	71
Ejemplo 15	72
Ejemplo 16	63
Ejemplo 17	80
Ejemplo 18	72
Ejemplo 19	80
Ejemplo 20	79
Ejemplo 21	77
Ejemplo 22	61
Ejemplo 23	71

Ejemplo 24	73
Ejemplo 25	78
Ejemplo 26	72
Ejemplo 27	70
Ejemplo 28	71
Ejemplo 29	77
Ejemplo 30	75
Ejemplo 31	67
Ejemplo 32	59
Ejemplo 33	75
Ejemplo 34	79
Ejemplo 35	75
Ejemplo 36	69

[Tabla 2-2]

Tabla 2 (continuación)

compuesto de prueba	tasa inhibitoria (%) a 10 μM
Ejemplo 37	70
Ejemplo 38	53
Ejemplo 41	60
Ejemplo 43	54
Ejemplo 44	69
Ejemplo 45	60
Ejemplo 46	71
Ejemplo 47	66
Ejemplo 48	63
Ejemplo 50	68
Ejemplo 51	60
Ejemplo 52	63

Ejemplo 54	62
Ejemplo 56	76
Ejemplo 58	69
Ejemplo 59	61
Ejemplo 60	71
Ejemplo 61	75
Ejemplo 62	68
Ejemplo 63	72
Ejemplo 64	70
Ejemplo 65	64
Ejemplo 66	74
Ejemplo 67	72
Ejemplo 68	66
Ejemplo 70	75
Ejemplo 71	71
Ejemplo 72	51
Ejemplo 73	59
Ejemplo 75	61
Ejemplo 76	68
Ejemplo 77	55
Ejemplo 78	69
Ejemplo 79	67
Ejemplo 81	82
Ejemplo 82	78
Ejemplo 83	78

[Tabla 2-3]

Tabla 2 (continuación)

compuesto de prueba	tasa inhibitoria (%) a 10 μM

Ejemplo 84	76
Ejemplo 85	68
Ejemplo 86	76
Ejemplo 87	64
Ejemplo 88	71
Ejemplo 89	62
Ejemplo 90	66
Ejemplo 91	71
Ejemplo 92	56
Ejemplo A1	76
Ejemplo A2	64
Ejemplo A3	55
Ejemplo A4	66
Ejemplo A5	77
Ejemplo A6	87
Ejemplo A7	60
Ejemplo A8	78
Ejemplo A9	67
Ejemplo A10	80
Ejemplo A11	74
Ejemplo A12	72
Ejemplo A13	85
Ejemplo A14	73
Ejemplo A15	72
Ejemplo A16	74
Ejemplo A17	72
Ejemplo A19	71
Ejemplo A20	72

Ejemplo A21	62
Ejemplo A22	66
Ejemplo A23	77
Ejemplo A24	70
Ejemplo A25	60
Ejemplo A26	64
Ejemplo A27	80
Ejemplo A28	62
Ejemplo A29	77

[Tabla 2-4]

Tabla 2 (continuación)

compuesto de prueba	tasa inhibitoria (%) a 10 μM
Ejemplo A30	76
Ejemplo A31	62
Ejemplo A32	72
Ejemplo A33	76
Ejemplo A34	75
Ejemplo A35	71
Ejemplo A36	73
Ejemplo A37	78
Ejemplo A38	56
Ejemplo A39	78
Ejemplo A41	86
Ejemplo A43	80
Ejemplo A44	82
Ejemplo A46	78
Ejemplo A47	67
Ejemplo A48	66

Ejemplo A49	86
Ejemplo A51	71
Ejemplo A52	64
Ejemplo A53	83
Ejemplo A54	52
Ejemplo A55	90
Ejemplo A56	76
Ejemplo A57	85
Ejemplo A59	77
Ejemplo A60	85
Ejemplo A62	81
Ejemplo A63	90
Ejemplo A64	84
Ejemplo A65	79
Ejemplo A68	82
Ejemplo A69	89
Ejemplo A72	79
Ejemplo A73	87
Ejemplo A76	83
Ejemplo A78	90
Ejemplo A79	73

[Tabla 2-5]

Tabla 2 (continuación)

compuesto de prueba	tasa inhibitoria (%) a 10 μM
Ejemplo A80	92
Ejemplo A82	89
Ejemplo A83	93
Ejemplo A85	82

Ejemplo A86	89
Ejemplo A88	75
Ejemplo A89	80
Ejemplo A90	77
Ejemplo A91	79
Ejemplo A92	76
Ejemplo A93	70
Ejemplo A94	57
Ejemplo A96	76
Ejemplo A97	76
Ejemplo A98	78
Ejemplo A99	80
Ejemplo A100	78
Ejemplo A101	76
Ejemplo A102	68
Ejemplo A103	66
Ejemplo A104	68
Ejemplo A105	67
Ejemplo A106	69
Ejemplo A107	74
Ejemplo A108	58
Ejemplo A109	58
Ejemplo A111	70
Ejemplo A112	85
Ejemplo A113	68
Ejemplo A114	70
Ejemplo A115	53
Ejemplo A116	58

Ejemplo A118	70
Ejemplo A119	70
Ejemplo A120	73
Ejemplo A121	59
Ejemplo A123	71

[Tabla 2-6]

Tabla 2 (continuación)

compuesto de prueba	tasa inhibitoria (%) a 10 μM
Ejemplo A124	51
Ejemplo A125	69
Ejemplo A126	68
Ejemplo A127	71
Ejemplo A128	83
Ejemplo A129	82
Ejemplo A130	76
Ejemplo A131	87
Ejemplo A132	83
Ejemplo A133	80
Ejemplo A134	82
Ejemplo A135	76
Ejemplo A136	62
Ejemplo A137	75
Ejemplo A138	85
Ejemplo A139	76
Ejemplo A140	83
Ejemplo A141	86
Ejemplo A142	87
Ejemplo A143	75

Ejemplo A144	82
Ejemplo A145	76
Ejemplo A146	77
Ejemplo A147	99
Ejemplo A148	94
Ejemplo A149	69
Ejemplo A150	81
Ejemplo A151	78
Ejemplo A152	76
Ejemplo A153	74
Ejemplo A154	82
Ejemplo A155	81
Ejemplo A156	80
Ejemplo A157	80
Ejemplo A158	79
Ejemplo A159	74
Ejemplo A160	92

[Tabla 2-7]

Tabla 2 (continuación)

compuesto de prueba	tasa inhibitoria (%) 10 µM
Ejemplo A161	84
Ejemplo A162	79
Ejemplo A163	87
Ejemplo A164	85
Ejemplo A165	85
Ejemplo A166	75
Ejemplo A167	86
Ejemplo A168	90

Ejemplo A169	86
Ejemplo A170	89
Ejemplo A171	86
Ejemplo A172	82
Ejemplo A173	74
Ejemplo A174	98
Ejemplo A175	68
Ejemplo A176	96
Ejemplo A177	90
Ejemplo A178	86
Ejemplo A179	84
Ejemplo A180	83
Ejemplo A181	88
Ejemplo A182	95
Ejemplo A183	88
Ejemplo A184	74
Ejemplo A185	71
Ejemplo A186	85
Ejemplo A187	90
Ejemplo A188	77
Ejemplo A190	86
Ejemplo A191	82
Ejemplo A192	72
Ejemplo A193	80
Ejemplo A194	88
Ejemplo A195	84
Ejemplo A196	87
Ejemplo A198	87

Ejemplo A199	88

[Tabla 2-8]

Tabla 2 (continuación)

compuesto de prueba	tasa inhibitoria (%) a 10 µM
Ejemplo A200	89
Ejemplo A202	86
Ejemplo A204	86
Ejemplo A206	70
Ejemplo A208	83
Ejemplo A209	90
Ejemplo A211	70
Ejemplo A213	70
Ejemplo A214	75
Ejemplo A215	72

Tal como se mencionó con anterioridad, se demostró que el compuesto de la presente invención tiene superior acción inhibitoria de fijación de glucagón.

Ejemplo Experimental 2: prueba de acción supresora para el incremento de glucosa sanguínea inducida por glucagón (rata)

Ratas SD con alimentación completa (machos, 7 a 9 semanas de edad) se dejaron en ayunas, se administró por vía oral 0,5% de suspensión de metilcelulosa que contiene un compuesto de prueba (10 mg/kg de peso corporal) (grupo de administración de compuesto, 5 ratas por grupo) o 0,5% de una suspensión de metilcelulosa (grupo sin administración de compuesto, 12 ratas por grupo) y 60 min después se administró glucagón (15 µg/kg de peso corporal, Novo Nordisk Pharma

Ltd.) por vía subcutánea. A los 20 min de la administración de glucagón, se tomaron muestras de sangre de la vena de la cola de las ratas y se midió la glucosa sanguínea mediante un kit de automedición de glucosa ACCU-CHEK (Roche Diagnostics K.K.). Además, como grupo sin tratamiento (5 ratas por grupo), se midió la glucosa sanguínea de ratas (grupo sin compuesto de tratamiento) sin la administración de glucagón de la misma manera que le anterior.

Se calculó la diferencia entre la glucosa sanguínea del grupo sin administración de compuesto o el grupo con administración de compuesto y la glucosa sanguínea del grupo sin tratamiento. El porcentaje de "la diferencia entre la glucosa sanguínea del grupo con administración de compuesto y la glucosa sanguínea del grupo sin tratamiento" en forma de "la tasa de incremento de glucosa sanguínea (% de control)" en donde "la diferencia entre la glucosa sanguínea del grupo sin administración de compuesto y del grupo sin tratamiento" es 100%. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto de prueba	dosis de administración de compuesto glucosa sanguínea (mg/kg)	tasa de incremento (% de control)
Ejemplo A41	10	16,6
Ejemplo A53	10	27,4
Ejemplo A73	10	24,2
Ejemplo A78	10	26,3
Ejemplo A83	10	43,0

Tal como se mencionó con anterioridad, se demostró que el compuesto de la presente invención tiene superior acción supresora del incremento de la glucosa sanguínea.

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

1) compuesto de Ejemplo 1 30 mg

2) celulosa en polvo fino 10 mg

3) lactosa 19 mg

4) estearato de magnesio 1 mg

Total 60 mg

1), 2), 3) y 4) se mezclan y se llenan en una cápsula de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimido)

1) compuesto de Ejemplo 1 30 g

2) lactosa 50 g

3) almidón de maíz 15 g

4) carboximetilcelulosa de calcio 44 g

5) estearato de magnesio 1 g

1000 comprimidos total 140 g

La cantidad total de 1), 2) y 3) y 30 g de 4) se amasa con agua, se seca en vacío y se tamiza. A este polvo tamizado se añaden 14 g de 4) y 1 g de 5) y la mezcla se comprime mediante una máquina para comprimidos. De esta manera, se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg de compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

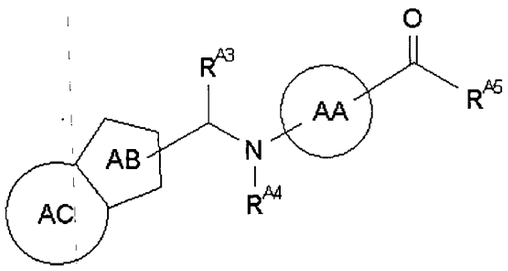
Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención tiene acción antagonista de glucagón y es útil para la profilaxis o el tratamiento de diabetes y similares.

La presente solicitud se basa en las solicitudes de patente N.° 2008-055250 y 2009-025511 presentadas en Japón, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad en la presente para esta referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado por la siguiente fórmula:



(IA)

en donde el anillo AA es un anillo benceno opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo AB es un heterociclo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo AC es un anillo benceno opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^{A3} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, es un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, es un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{A4} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

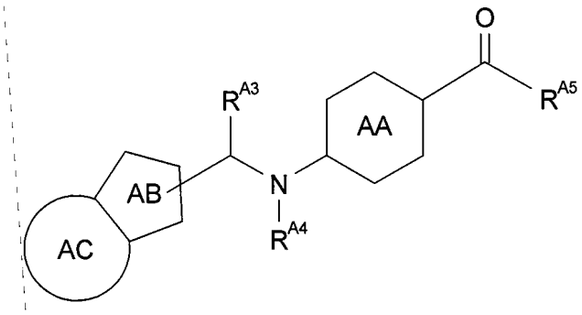
R^{A5} es $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$ o $-NR^{A6}-CR^{A7}R^{A8}-CR^{A9}R^{A10}-COOR^{A11}$;

R^{A6}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9} y R^{A11} son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

R^{A10} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo hidroxi,

o una de sus sales.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la fórmula (IA) es la siguiente fórmula



(IA')

, y el anillo AA es un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque R^{A3} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, es un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^{A4} es un átomo de hidrógeno;

R^{A5} es $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$ o $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$;

R^{A6} es un átomo de hidrógeno o metilo; y

R^{A11} es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo.

4. Ácido 3-{[(4-{[Ciclohexil(3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico o una de sus sales.

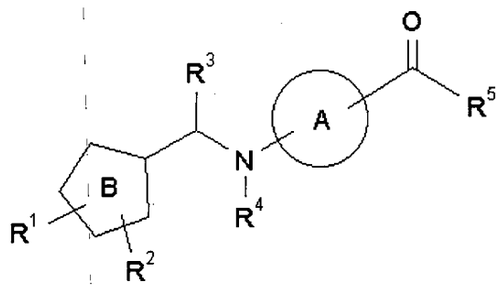
5. Ácido 3-{[(6-{[Ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-3-il)carbonil](metil)amino}propanoico o una de sus sales.

6. Ácido 3-{[(4-{[2-Etil-1-(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)butil]amino}fenil)carbonil](metil)amino}propanoico o una de sus sales.

7. Ácido 3-[{[4-({1-[5-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-2-metilpropil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico o una de sus sales.

8. Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[3-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-benzofuran-2-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico o una de sus sales.

9. Un compuesto caracterizado por la siguiente fórmula:



(I)

en donde el anillo A es un anillo benceno opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo B es pirazol;

R^1 y R^2 son cada uno, de modo independiente, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico

opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi opcionalmente sustituido o acilo;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, es un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, es un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

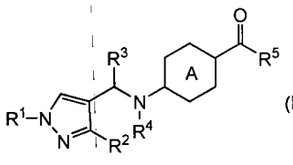
R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

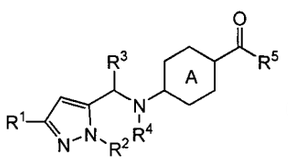
R^5 es $-(CH_2)_3-COOR^{11}$ o $-NR^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-COOR^{11}$;

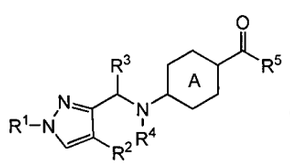
R^6, R^7, R^8, R^9 y R^{11} son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

R^{10} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo hidroxi.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque la fórmula (I) es la siguiente fórmula


(I')


(I")


(I"")

y el anillo A es un anillo benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, es un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o es un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido;
R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, es un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;
R^4 es un átomo de hidrógeno;
R^5 es $-(CH_2)_3-COOR^{11}$ o $-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$;
R^6 es un átomo de hidrógeno o metilo;
R^9 es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo;
R^{10} es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo; y
R^{11} es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo.

12. Ácido 3-[({4-[(ciclohexil{3-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}metil)amino]fenil}carbonil)amino]propanoico o una de sus sales.

13. Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico o una de sus sales.

14. Ácido 3-[{[4-({ciclohexil[1-(3-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil}amino)fenil]carbonil}(metil)amino]propanoico o una de sus sales.

15. Un profármaco del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 u 9.

16. Un medicamento caracterizado porque comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 9 o uno de sus profármacos.

17. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 16 caracterizado porque es un antagonista de glucagón.

18. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 16 caracterizado porque es un agente supresor de la producción de azúcar.

19. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 16 caracterizado porque es un agente para la terapia o el tratamiento de diabetes.

20. Uso del compuesto de la reivindiación 1 o uno de sus profármacos o el compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 para la producción de un medicamento para suprimir la producción de azúcar.

21. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o uno de sus profármacos o el compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o uno de sus profármacos para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de la diabetes.

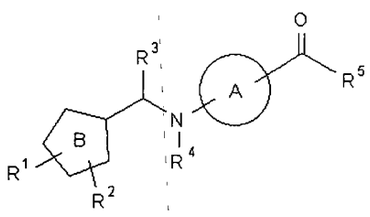
22. Ácido propanoico de 3-{[(5-{[ciclohexil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}piridin-2-il)carbonil](metil)amino} o una de sus sales.

23. Ácido propanoico de 3-{[(4-{[ciclopentil(5-fluoro-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}fenil)carbonil](metil)amino} o una de sus sales.

RESUMEN

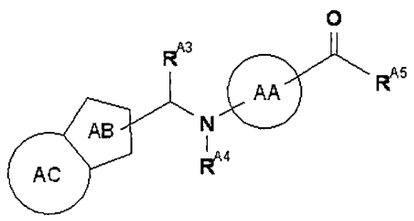
Se describe un agente para la prevención y tratamiento de diabetes, el cual tiene excelentes efectos medicinales. Específicamente se describe un compuesto representado por la fórmula (I) o (IA) o una de sus sales.

(En las fórmulas, los símbolos se definen como en la descripción.)



(I)

o



(IA)

COLO-14656-841-106-1

980

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 3 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14656
08085

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights: b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

© CAVELIER ABOGADOS

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer

© CAVELIER ABOGADOS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by — Kiyoomi FUJITA
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
6. DEC. 17. 2004
7. by **the Ministry of Foreign Affairs**
8. No. 04149
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１６年 第　334　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　知的財産部長 秋元浩は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　16　年　12　月　14　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　**藤田清臣**　役場において

大阪法務局所属

公証人　藤田清臣

REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

総第 3603 号

証　明

大阪法務局所属公証人　藤田清臣

平成 16年12 月14 日付

平成16年 登簿 第 334 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年12月17日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-6442-6211
URL : http://www.osaka.cci.or.jp/

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento , es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares)

Derechos: US$23.oo

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 8:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

0857149

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMIMTED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO **334** / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**
   Este documento público
2. ha sido firmado por — Kiyoomi FUJITA
3. actuando en calidad de — Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de — Kiyoomi FUJITA, Notario Público

Certificado

5. en **Osaka** 6. DIC 17 DE 2004

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04149**

DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES · JAPÓN ·

Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-~~5412~~ 6411
URL: http://www.osaka.cci.or.jp/

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA HAGO CONSTAR QUE EL(LOS) FIRMANTE(S):

Diego Fernando Lopez

RECONOCIO(IERON) COMO LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA 06 FEB 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

AMS FEB -8 P 2:39

31339 11

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Diego Vargas
QUIEN FIRMA A CARRERA EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el **No. 085749** expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

Diego F. Vargas

DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

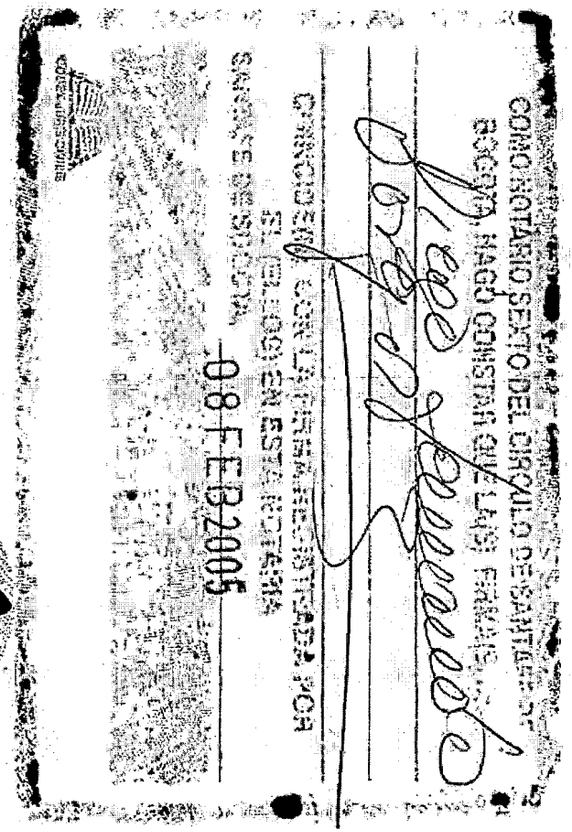
313395

Diego Urrego
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.





CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 05 NOV 2009

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron)

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

991

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0024676

Bogotá D.C., Marzo 12 de 2013 - 12:16:28

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	22256	06/03/2013		330.000.00
RECIBO DE CA	999999999	22290	06/03/2013		60.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
13	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	390.000.00
				$390.000.00

SON: **TRESCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
*****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-122832- -00007-0000
Fecha: 2013-03-12 17:05:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 992

COLO: 14656-841-106-)

992

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0024682

Bogotá D.C., Marzo 12 de 2013 - 12:24:36

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	22210	06/03/2013		15.000.00
RECIBO DE CA	999999999	22248	06/03/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	22251	06/03/2013		310.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-122832- -00007-0000
Fecha: 2013-03-12 17:05:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 992

COLO: 146 56-841-106-1