Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P. C. T.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

040429 05

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No.** 04042905

54 **TÍTULO** Derivados N N Sustituidas de 1,3 Diamino-2-Hidroxipropano

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D, A61K 31/138, A61K 31/137

71 **SOLICITANTE** Elan Farmaceuticals, INC y Pharmacia y UpJohn Company

DOMICILIO U. S A

74 **APODERADO** Laura Michelsen Niño

22 **BOGOTÁ, D. C.,** 10 - 05 - 04

(FORMA P-10)

PETITORIO

1 1/1874

Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04042905 00000000 Folios: 1874
Fecha (AMD): 2004-05-10 18:10:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad,

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: Elan Pharmaceuticals, Inc., y Pharmacia & Upjohn Company Dirección: Nacionalidad o Domicilio: U.S.A Lugar de Constitución: U.S.A. Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual_____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LAURA MICHELSEN NIÑO Dirección: CALLE 93B No. 12 - 48, Of. 204 Teléfono: 601 9660 Fax: 611 4209 E-mail: turn@turnnet.com	IDENTIFICACIÓN C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual_____ Número 39.783.287 TP 67.897
(4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXÓ Dirección: VER ANEXO Nacionalidad o Domicilio U.S.A.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/36072 Fecha 08/11/2002

Publicación Internacional No. WO 03/040096 Fecha 15/05/2003

(6) Título (54) DERIVADOS N.N' - SUSTITUIDOS DE 1,3 DIAMINO-2-HIDROXIPROPANO

(7) Clasificación Internacional (51) C07D // A61K31/138 ; A61K31/137.

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
U.S.A.	08/11/2001	60/337,122
U.S.A.	28/12/2001	60/344,086
U.S.A.	03/01/2002	60/345,635

(9) Comprobante de pago No. 04-37.149 Fecha 10-05-04

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04042905 00000000 Folios: 1874
NIT : 800176089-2 Fecha ORDU: 2004-05-10 18:10:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 37,149
FECHA : MAYO 10 DE 2004

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
TRIANA URIBE & NICHELSEN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4945057	10/05/2004	422,000.
TRIANA URIBE & NICHELSEN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4945058	10/05/2004	1,344,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de representación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documentos de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De se el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De se el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [ ] Otros.

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE. LAURA MICHELSEN NIÑO

FIRMA:

C.C. 39.783.287 T.P. 67.897

Instrucciones para la presentación de os anexos, ver reverso de esta pagina.

INVENTORES:

VARGHESE JOHN
1722 18 th Ave.
San Francisco, California 94122
Estados Unidos de América

JOHN FRESKOS
7572 York Drive
Clayton, Missouri,
Estados Unidos de América

MICHEL MAILLARD
219 Shorebird Circle
Redwood Shores, California 94065
Estados Unidos de América

ROY HOM
No. 82 Ina Drive
San Francisco, California 94112
Estados Unidos de América

BARBARA JAGODZNISKA
1485 Kentfield Ave.
Redwood City, California 94061
Estados Unidos de América

LAKSHMAN SAMALA
6238 Independence Drive
Portage, Michigan 49024
Estados Unidos de América

JAMES P. BECK
1372 Robert Court
Zionsville, Indiana 46077
Estados Unidos de América

JOHN MICKELSON
7654 Purple Martin way
Dexter, Michigan 48130
Estados Unidos de América

ANDREA GAILUNAS
1311 California Drive
Burlingame, California 94010
Estados Unidos de América

LARRY FANG
1193 Beach Park Blvd
Foster City, California 94404
Estados Unidos de América

JENNIFER SEALY
37 Lorton Avenue No. 3
Burlingame, California 94010
Estados Unidos de América

RUTH TENBRINK
125 Skyview Lane
Labadie, Missouri 63055
Estados Unidos de América

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/040096 A2

(51) International Patent Classification[7]: C07D

(21) International Application Number: PCT/US02/36072

(22) International Filing Date:
8 November 2002 (08.11.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/337,122	8 November 2001 (08.11.2001)	US
60/344,086	28 December 2001 (28.12.2001)	US
60/345,635	3 January 2002 (03.01.2002)	US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: ELAN PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 800 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US). PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49007 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: JOHN, Varghese [US/US]; 1722 18th Avenue, San Francisco, CA 94122 (US). MAILLARD, Michel [US/US]; 219 Shorebird Circle, Redwood Shores, CA 94065 (US). JAGODZINSKA, Barbara [US/US]; 1485 Kentfield Avenue, Redwood City, CA 94061 (US). BECK, James, P. [US/US]; 8351 Canary Lane, Kalamazoo, MI 49009 (US). GAILUNAS, Andrea [US/US]; 1105 Baywater Avenue #1, Burlingame, CA 94010 (US). FANG, Larry [US/US]; 1193 Beach Park Blvd., Foster City, CA 94404 (US). SEALY, Jennifer [US/US]; 37 Lorton Avenue #3, Burlingame, CA 94010 (US). TENBRINK, Ruth [IN/US]; 5725 DE Avenue East, Kalamazoo, MI 49004 (US). FRESKOS, John [US/US]; 7572 York Drive, Clayton, MO 63105 (US). MICKELSON, John [US/US]; 60887 Valley View Blvd., Mattawan, MI 49071 (US). SAMALA, Lakshman [IN/US]; 6238 Independence Drive, Portage, MI 49024 (US). HOM, Roy [US/US]; 82 Ina Drive, San Francisco, CA 94112 (US).

(74) Agent: SARUSSI, Steven, J.; McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff, 300 South Wacker Drive, Suite 3200, Chicago, IL 60606 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

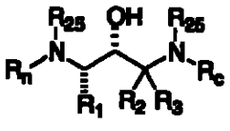
Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/040096 A2

(54) Title: N, N'-SUBSTITUTED-1,3-DIAMINO-2-HYDROXYPROPANE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: Disclosed are compounds of the formula (I), wherein the variables R_N, R_C, R_1, R_{25}, R_2, and R_3 are as defined herein. These compounds have activity as inhibitors of betasecretase and are therefore useful in treating a variety of disorders such as Alzheimer's Disease.

Derivados N,N'-sustituidos de 1,3-diamino-2-hidroxipropano

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento del mal de Alzheimer y enfermedades similares.

2. Descripción del arte previo

El mal de Alzheimer (MA) es una enfermedad degenerativa progresiva del cerebro, asociada principalmente con el envejecimiento. La acción clínica del MA se caracteriza por la pérdida de memoria, conocimiento, razonamiento, juicio y orientación. A medida que avanza la enfermedad, también se ven afectadas las capacidades motoras, sensoriales y lingüísticas hasta que se observa un deterioro general de las múltiples funciones cognitivas. Estas pérdidas cognitivas se producen en forma gradual, pero normalmente conducen a un deterioro severo y a la muerte eventual en cuatro a doce años.

El mal de Alzheimer se caracteriza por dos observaciones patológicas principales en el cerebro: cúmulos neurofibrilares y placas beta-amiloides (o neuríticas), formadas predominantemente por un agregado de un fragmento peptídico conocido como A-beta. Los individuos con el MA exhiben depósitos de beta-amiloide característicos en el cerebro

(placas beta-amiloides) y en los vasos sanguíneos cerebrales (angiopatía beta-amiloide), así como cúmulos neurofibrilares. Los cúmulos neurofibrilares se producen no sólo en el mal de Alzheimer, sino también en otros trastornos que inducen demencia. En la autopsia, se hallan generalmente grandes cantidades de estas lesiones en áreas del cerebro humano que son importantes para la memoria y el conocimiento.

Menores cantidades de estas lesiones se hallan en una distribución anatómica más restringida en los cerebros de la mayoría de los seres humanos de edad avanzada que no tienen el MA clínico. Las placas amiloidogénicas y la angiopatía amiloide vascular también caracterizan a los cerebros de individuos con trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWAD) y otros trastornos neurogenerativos. El beta-amiloide es una característica definitoria de un MA, actualmente se cree que es un precursor o factor causante del desarrollo de la enfermedad. El depósito de A-beta en áreas del cerebro responsables de las actividades cognitivas es un factor importante en el desarrollo del MA. Las placas beta-amiloides están compuestas, preferentemente, de péptidos beta-amiloides (A-beta, también mencionado a veces como betaA4). El péptido beta deriva por proteólisis de la proteína precursora de amiloide (APP) y comprende 39-42 aminoácidos. Algunas proteasas llamadas secretasas están comprometidas en el

proceso de la APP.

El clivaje de la APP en el extremo N-terminal del péptido A-beta por la beta-secretasa y en el extremo C-terminal por una o varias gamma-secretasas constituye la ruta beta-amiloidogénica, es decir, la vía a través de la cual se forma el A-beta.

El clivaje de APP por la alfa-secretasa produce alfa-sAPP, una forma secretada de APP que no da como resultado una formación de placas beta-amiloides. Esta ruta alternativa evita la formación del péptido A-beta.

Se identificó una aspartil proteasa como la enzima responsable de procesar la APP en el sitio de clivaje de la beta-secretasa. La enzima beta-secretasa se reveló usando una nomenclatura variada, incluyendo BACE, Asp y memapsina.

Varias líneas de investigación indican que la deposición progresiva en el cerebro del péptido beta-amiloide (A-beta) desempeña un papel decisivo en la patogénesis del MA y puede preceder a los síntomas cognitivos en años o décadas. Se demostró la liberación de A-beta de las células neuronales en cultivo y la presencia de A-beta en el fluido cerebroespinal (CSF) tanto de los individuos normales como de los pacientes con MA.

Se propuso que el péptido A-beta se acumula como resultado del procesamiento de la APP por la beta-secretasa, por lo cual resulta conveniente la inhibición de esta

actividad enzimática para el tratamiento del MA. Se cree que el procesamiento *in vivo* de la APP en el sitio de clivaje de la beta-secretasa es un paso que limita la velocidad de producción de A-beta y, por consiguiente, constituye un objeto terapéutico para el tratamiento del MA.

Los ratones que no expresan BACE1 no producen A-beta y no presentan un fenotipo normal. Cuando se cruzan con ratones transgénicos que sobreexpresan APP, la progenie presenta cantidades reducidas de A-beta en extractos de cerebro al compararlo con animales control (Luo et. al., 2001 *Nature Neuroscience* 4:231-232). Esta evidencia apoya además el propósito de que la inhibición de la actividad de la beta-secretasa y la reducción de A-beta en el cerebro provee un método terapéutico para el tratamiento del MA y otros trastornos beta-amiloides.

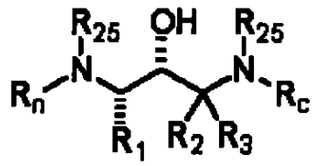
En la actualidad, no hay tratamientos efectivos para detener, prevenir o revertir el avance del mal de Alzheimer. En consecuencia, existe una imperiosa necesidad de agentes farmacéuticos capaces de retardar la progresión del mal de Alzheimer y/o prevenirla en primer lugar.

Los compuestos que son inhibidores efectivos de la beta-secretasa que inhiben el clivaje de APP mediado por la beta-secretasa, que son inhibidores efectivos de la producción de A-beta, y/o que reducen de manera efectiva los depósitos o placas beta-amiloides, son necesarios para el tratamiento y la

prevención de enfermedades que se caracteriza por depósitos o placas beta-amiloides, como el MA.

Resumen de la invención

En un aspecto amplio, la invención comprende compuestos de la fórmula X:



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R_1 es $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-$(alquilo C_1-C_6) o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, =O, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi $-C_1-C_3$, amino, mono- o dialquilamino, -N(R)C(O)R'-, -OC(=O)-amino y -OC(=O)-mono- o dialquilamino o

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino y mono- o dialquilamino o

arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquil C_1-C_6-arilo,

alquil C_1-C_6-heteroarilo o alquil C_1-C_6-heterociclilo, donde las partes del anillo de cada uno están sustituidas opcionalmente por 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-NR_{105}R'_{105}$, $-CO_2R$, -N(R)COR' o $-N(R)SO_2R'$, -C(=O)-alquilo (C_1-C_4), $-SO_2$-amino, $-SO_2$-mono o dialquilamino, -C(=O)-amino, -C(=O)-mono o dialquilamino, $-SO_2$-alquilo (C_1-C_4) o

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que están seleccionados independientemente de halógeno o

cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, - OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, -alquilo C_1-C_6 y mono- o dialquilamino o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, mono- o dialquilamino y alquilo C_1-C_3 o

alquenilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, alquilo C_1-C_6 y mono- o dialquilamino; y

el grupo heterociclilo también está opcionalmente sustituido por oxo;

R y R' son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquilarilo C_1-C_{10} o alquilheteroarilo C_1-C_{10};

RC es hidrógeno, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-arilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroarilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterociclilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aril-heteroarilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aril-heterociclilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aril-arilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaril-arilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaril-heterociclilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaril-heteroarilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterociclil-heteroarilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterociclil-heterociclilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterociclil-arilo, $-[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}$-CO-N-$(R_{255})_2$, $-CH(arilo)_2$, $-CH(heteroarilo)_2$, $-CH(heterociclilo)_2$, $-CH(aril)(heteroarilo)$, $-(CH_2)_{0-1}$-$CH((CH_2)_{0-6}$-OH)-$(CH_2)_{0-1}$-arilo, $-(CH_2)_{0-1}$-$CH((CH_2)_{0-6}$-OH-$(CH_2)_{0-1}$-heteroarilo, -CH(-arilo o -heteroaril)-CO-O(alquilo C_1-C_4), $-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)$-fenil-NO_2, (alquil C_1-C_6)-O-(alquil C_1-C_6)-OH; $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$, $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$ o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en R_{205}, $-OC=ONR_{235}R_{240}$, $-S(=O)_{0-2}$(alquilo C_1-C_6), -SH, $-NR_{235}C=ONR_{235}R_{240}$, $-C=ONR_{235}R_{240}$ y $-S(=O)2NR_{235}R_{240}$ o

$-(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilo (C_3-C_8), donde el cicloalquilo está

opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en R_{205}, $-CO_2H$ y $-CO_2-$(alquilo C_1-C_4) o

anillo de ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo fusionado con arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde uno, dos o tres carbonos del ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo está opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionado independientemente de NH, NR_{215}, O o $S(=O)_{0-2}$ y donde el grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos grupos que son, independientemente, R_{205}, =O, $-CO-NR_{235}R_{240}$ o $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4) o

alquenilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos R_{205}, donde

cada arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 R_{200} y donde cada heterociclilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 R_{210};

R_{200} está independientemente seleccionado en cada caso de -OH, $-NO_2$, halógeno, $-CO_2H$, C≡N, $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquenilo C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquinilo C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$arilo, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$heteroarilo, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$heterociclilo, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$

$NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO-$(alquilo C_1-C_8), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{215})-CO-OR_{215}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{215})-CO-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N-CSN(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_{215})-CO-R_{220}$, $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-$(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-$(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 5 - F), cicloalquilo C_3-C_7, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{215})-SO_2-R_{220}$, $-(CH_2)_{0-4}-$cicloalquilo C_3-C_7 o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos R_{205} o

alquenilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos R_{205}, donde

los grupos arilo y heteroarilo en cada caso están opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, R_{205}, R_{210} o

alquilo C_1-C_6 sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, R_{205} o R_{210} y donde

el grupo heterociclilo en cada caso está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, R_{210};

R_{205} está independientemente seleccionado en cada caso de alquilo C_1-C_6, halógeno, -OH, -O-fenilo, -SH, -C≡N, $-CF_3$,

alcoxi C_1-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6) o N-(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6);

R_{210} está independientemente seleccionado en cada caso de halógeno, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-NR_{220}R_{225}$, OH, C≡N, -CO-(alquilo C_1-C_4), $-SO_2-NR_{235}R_{240}$, $-CO-NR_{235}R_{240}$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_4), =O o alquilo C_1-C_6,

alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos R_{205};

R_{215} está independientemente seleccionado en cada caso de alquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_{0-2}$-(arilo), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7 y $-(CH_2)_{0-2}$-(heteroarilo), $-(CH_2)_{0-2}$-(heterociclilo), donde

el grupo arilo en cada caso está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, R_{205} o R_{210} y donde

los grupos heterociclilo y heteroarilo en cada caso están opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 R_{210};

R_{220} y R_{225} están seleccionados, en cada caso, de -H, -cicloalquilo C_3-C_7, -(alquil C_1-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_3), -alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cadena de alquilo C_1-C_6 con un enlace doble y un enlace triple, -arilo, -heteroarilo y -heterociclilo o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por -OH, $-NH_2$ o

halógeno, donde los grupos arilo, heterociclilo y heteroarilo en cada caso están opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 grupos R_{270},

grupos R_{235} y R_{240} en cada caso son, independientemente entre sí, H o alquilo C_1-C_6;

R_{245} y R_{250} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del -H, alquilo C_1-C_4, alquilarilo C_1-C_4, alquilheteroarilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, $-(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo C_3-C_7, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 y fenilo; o

R_{245} y R_{250} se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar un carbociclo de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono, donde un átomo de carbono está opcionalmente reemplazado por un heteroátomo seleccionados del -O-, -S-, $-SO_2-$ y $-NR_{220}-$;

R_{255} y R_{260} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí de -H, $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-$(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-arilo, -(alquil C_1-C_4)-heteroarilo, -(alquil C_1-C_4)-heterociclilo, -arilo, -heteroarilo, -heterociclilo, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$-arilo, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$-heteroarilo, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$-heterociclilo o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o $-(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo C_3-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos R_{205}, donde

17

cada arilo o fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, R_{205}, R_{210} o alquilo C_1-C_6 sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente entre sí, R_{205} o R_{210} y

donde cada heterociclilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 R_{210};

R_{265} es, en cada caso en forma independiente, -O-, -S- o -N(alquilo C_1-C_6)-;

R_{270} es, en cada caso en forma independiente, R_{205}, halogenalcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $NR_{235}R_{240}$, -OH, -C≡N, -CO-(alquilo C_1-C_4), $-SO_2-NR_{235}R_{240}$, $-CO-NR_{235}R_{240}$, $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4), =O, o

alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o $-(CH_2)_{0-4}-$cicloalquilo C_3-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos R_{205};

R_N es R'_{100}, $-SO_2R'_{100}$, $-(CRR')_{1-6}R'_{100}$, $-C(=O)-(CRR')_{0-6}R_{100}$, $-C(=O)-(CRR')_{1-6}-O-R'_{100}$, $-C(=O)-(CRR')_{1-6}-S-R'_{100}$, $-C(=O)-(CRR')_{1-6}-C(=O)-R_{100}$, $-C(=O)-(CRR')_{1-6}-SO_2-R_{100}$ o $-C(=O)-(CRR')_{1-6}-NR_{100}-R'_{100}$;

R_{100} y R'_{100} son, de modo independiente, arilo, heteroarilo, -aril-W-arilo, -aril-W-heteroarilo, -aril-W-heterociclilo, -heteroaril-W-arilo, -heteroaril-W-heteroarilo, -heteroaril-W-heterociclilo, -heterociclil-W-arilo, -heterociclil-W-heteroarilo, -heterociclil-W-heterociclilo, $-CH[(CH_2)_{0-2}-OR_{150}]-(CH_2)_{0-2}-$arilo, $-CH[(CH_2)_{0-2}-O-R_{150}]-$

$(CH_2)_{0-2}$-heterociclilo o $-CH[(CH_2)_{0-2}-O-R_{150}]-(CH_2)_{0-2}$-heteroarilo, donde las partes del anillo de cada uno están opcionalmente sustituidas por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de

-OR, $-NO_2$, halógeno, $-C\equiv N$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-(CH_2)_{0-4}-OP(=O)(OR)(OR')$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{105}R'_{105}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(CH_2)_{0-4}-CONR_{102}R_{102}'$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquenilo C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquinilo C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-(CH_2)_{0-4}$(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}-R_{110}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{120}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{130}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{110}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{120}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{130}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{140}$, $-(CH_2)_{0-4}-COO-R_{150}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{105}R'_{105}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO-$(alquilo C_1-C_8), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(CH_2)_{0-4}-$(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{150})-CO-O-R_{150}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{150})-CO-N(R_{150})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{150})-CSN(R_{150})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{150})-CO-R_{105}$, $-(CH_2)_{0-4}-NR_{105}R'_{105}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{140}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-$(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}-OP(O)-(O-R_{110})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{150})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CSN(R_{150})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{150})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-R_{150}'-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{150})$, $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{150})-SO_2-R_{105}$, $-(CH_2)_{0-4}-$cicloalquilo C_3-C_7, alquenilo (C_2-C_{10}) o alquinilo (C_2-C_{10}), o

R_{100} es alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos R_{115} o

R_{100} es -(alquil C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6) o -(alquil C_1-C_6)-S-

(alquilo C_1-C_6), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos R_{115} o

R_{100} es cicloalquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos R_{115};

W es $-(CH_2)_{0-4}-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(R_{135})-$, $-CR(OH)-$ o $-C(O)-$;

R_{102} y R_{102}' son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, arilo o $-R_{110}$;

R_{105} y R'_{105} son, de modo independiente, $-H$, $-R_{110}$, $-R_{120}$, cicloalquilo C_3-C_7, -(alquil C_1-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_3), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cadena de alquilos C_1-C_6 con un enlace doble y un enlace triple o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por $-OH$ o $-NH_2$; o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno o

R_{105} y R'_{105} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, donde un miembro es opcionalmente un heteroátomo seleccionado de $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(R_{135})-$, estando el anillo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos R_{140};

R_{115} es, en cada caso en forma independiente, halógeno, $-OH$, $-CO_2R_{102}$, -tioalcoxi C_1-C_6, $-CO_2$-fenilo, $-NR_{105}R'_{135}$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_8), $-C(=O)R_{180}$, R_{180}, $-CONR_{105}R'_{105}$, $-SO_2NR_{105}R'_{105}$, $-NH-CO-$(alquilo C_1-C_6), $-NH-C(=O)-OH$, $-NH-C(=O)-OR$, $-NH-$

C(=O)-O-fenilo, -O-C(=O)-(alquilo C_1-C_6), -O-C(=O)-amino, -O-C(=O)-mono- o dialquilamino, -O-C(=O)-fenilo, -O-(alquil C_1-C_6)-CO_2H, -NH-SO_2-(alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6;

R_{135} es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, -$(CH_2)_{0-2}$-(arilo), -$(CH_2)_{0-2}$-(heteroarilo) o -$(CH_2)_{0-2}$-(heterociclilo);

R_{140} es heterociclilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, monoalquilamino (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, aminoalquilo (C_1-C_6), monoalquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6) y =O;

R_{150} es hidrógeno, cicloalquilo C_3-C_7, -(alquil C_1-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_7), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 con un enlace doble y un enlace triple, -R_{110}, -R_{120} o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados independientemente de -OH, -NH_2, alcoxi C_1-C_3, R_{110} y halógeno;

R_{150}' es cicloalquilo C_3-C_7, -(alquil C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_7), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 con un enlace doble y un enlace triple, -R_{110}, -R_{120} o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4

grupos seleccionados independientemente de -OH, $-NH_2$, alcoxi C_1-C_3, R_{110} y halógeno;

R_{180} está seleccionado de morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, homotiomorfolinil S-óxido, homotiomorfolinil S,S-dióxido, pirrolinilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados independientemente entre sí de alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, monoalquilamino (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, aminoalquilo (C_1-C_6), monoalquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6) y =O;

R_{110} es arilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos R_{125};

R_{125} es, en cada caso en forma independiente, halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-$alquilo C_1-C_6, $-SO_2-N($alquilo C_1-$C_6)_2$, $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4), $-CO-NH_2$, $-CO-NH-$alquilo C_1-C_6 o $-CO-N($alquilo C_1-$C_6)_2$ o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que están seleccionados, independientemente, de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino y mono- y

dialquilamino o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres de halógeno;

R_{120} es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos R_{125}; y

R_{130} es heterociclilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos R_{125}.

En otro aspecto amplio, la invención provee compuestos de la fórmula X, donde R_1 es:

(I) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_7 (opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3), -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ y $-OC{=}O-NR_{1-a}R_{1-b}$, donde R_{1-a} y R_{1-b} son, independientemente entre sí en cada caso, -H o alquilo C_1-C_6,

(II) $-CH_2-S(O)_{0-2}-$(alquilo C_1-C_6),

(III) $-CH_2-CH_2-S(O)_{0-2}-$(alquilo C_1-C_6),

(IV) alquenilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces dobles, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, donde R_{1-a} y R_{1-b} son -H o alquilo C_1-C_6,

(V) alquinilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces triples, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, $-NR_1-_aR_1-_b$, donde R_1-_a y R_1-_b son -H o alquilo C_1-C_6,

(VI) $-(CH_2)n_1-(R_1-_{arilo})$, donde n_1 es cero o uno y donde R_1-_{arilo} es fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo o tetralinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco de los siguientes sustituyentes en el anillo arilo:

(A) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-NR_1-_aR_1-_b$, -C≡N, $-CF_3$ y alcoxi C_1-C_3,

(B) alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(C) C_2-C_6 está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(D) -F, Cl, -Br e -I,

(E) haloalcoxi C_1-C_6

(F) alcoxi C_1-C_6

(G) $-NR_N-_2R_N-_3$,

(H) -OH,

(I) -C≡N,

(J) cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(K) -CO-(alquilo C_1-C_4),

(L) $-SO_2-NR_1-_aR_1-_b$,

(M) $-CO-NR_1-_aR_1-_b$,

(N) $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4),

(VII) $-(CH_2)n_1-(R_1-_{heterocarilo})$, donde $R_1-_{heterocarilo}$ está seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, priidazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, cinnolinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo,

benzodioxolilo, triazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobenzisoxazinilo, benzisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzisotiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, coumarinilo, isocoumarinilo, cromonilo, cromanonilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, piridinil-N-óxido, pirrolil N-óxido, pirimidinil N-óxido, piridazinil N-óxido, pirazinil N-óxido, quinolinil N-óxido, indolil N-óxido, indolinil N-óxido, isoquinolil N-óxido, quinazolinil N-óxido, quinoxalinil N-óxido, ftalazinil N-óxido, imidazolil N-óxido, isoxazolil N-óxido, oxazolil N-óxido, tiazolil N-óxido, indolizinil N-óxido, indazolil N-óxido, benzotiazolil N-óxido, benzimidazolil N-óxido, pirrolil N-óxido, oxadiazolil N-óxido, tiadiazolil N-óxido, triazolil N-óxido, tetrazolil N-óxido, benzotiopiranil S-óxido y benzotiopiranil S,S-dióxido,

donde el grupo R_1-heteroarilo está unido con $-(CH_2)n_1-$ a través de cualquier átomo del anillo del grupo R_N-heteroarilo principal sustituido por hidrógeno, de modo tal que el nuevo enlace con el grupo R_1-heteroarilo reemplaza el átomo de hidrógeno y su enlace, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco de:

(1) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno,

dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR_1-$_a$$R_1$-$_b$, -C≡N, -$CF_3$ y alcoxi C_1-C_3,

(2) alquenilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces dobles, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3 y -NR_1-$_a$$R_1$-$_b$,

(3) alquinilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces triples, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3 y -NR_1-$_a$$R_1$-$_b$,

(4) -F, -Cl, -Br e -I,

(5) haloalcoxi C_1-C_6,

(6) alcoxi C_1-C_6,

(7) -NR_2-$_2$$R_2$-$_3$,

(8) -OH,

(9) -C≡N,

(10) cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3 y -NR_1-$_a$$R_1$-$_b$,

(11) -CO-(alquilo C_1-C_4),

(12) -SO_2-NR_1-$_a$$R_1$-$_b$,

(13) -CO-NR_1-$_a$$R_1$-$_b$,

(14) $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4), con la condición de que, cuando n_1 es cero, R_1-heteroarilo no esté enlazado con la cadena de carbonos por medio del nitrógeno,

(VIII) $-(CH_2)n_1-(R_1$-heterociclo), donde n_1 es tal como se definió con anterioridad y R_1-heterociclo está seleccionado del grupo que consiste en morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S-óxido, tiomorfolinil S,S-dióxido, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, homotiomorfolinil S,S-dióxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienil S-óxido, tetrahidrotienil S,S-dióxido, homotiomorfolinil S-óxido, ditianilo, piranilo, dihidrofuranilo, pirrolidinonilo, imidazolidinonilo, imidazolidinondionilo, donde cada uno de los anteriores está fusionado opcionalmente con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y

donde el grupo R_1-heterociclo está enlazado con cualquier átomo del grupo R_1-heterociclo principal sustituido por hidrógeno, de modo tal que el nuevo enlace con el grupo R_1-heterociclo reemplaza el átomo de hidrógeno y su enlace, donde heterociclo está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro:

(1) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno,

dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-NR_1-_aR_1-_b$, -C≡N, $-CF_3$ y alcoxi C_1-C_3,

(2) alquenilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, $-NR_1-_aR_1-_b$,

(3) alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(4) -F, -Cl, -Br e -I,

(5) alcoxi C_1-C_6,

(6) haloalcoxi C_1-C_6,

(7) $-NR_N-_2R_N-_3$,

(8) -OH,

(9) -C≡N,

(10) cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(11) -CO-(alquilo C_1-C_4),

(12) $-SO_2-NR_1-_aR_1-_b$,

(13) $-CO-NR_1-_aR_1-_b$,

(14) $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4),

(15) =O, con la condición de que, cuando n_1 es cero, R_1-heterociclo no esté enlazado con la cadena de carbonos por medio del nitrógeno;

donde R_2 está seleccionado del grupo que consiste en:

(I) -H,

(II) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, - CF_3, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(III) $-(CH_2)_0-_4-R_{30}$, donde R_{30} es R_1-arilo, R_1-heteroarilo o R_1-heterociclo,

(IV) alquenilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces dobles, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(V) alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(VI) $-(CH_2)_0-_4$-cicloalquilo C_3-C_7, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que

consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y -$NR_{1-a}R_{1-b}$, donde R_3 está seleccionado del grupo que consiste en:

(I) -H,

(II) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y -$NR_{1-a}R_{1-b}$,

(III) -$(CH_2)_{0-4}$-R_{30},

(IV) alquenilo C_2-C_6,

(V) alquinilo C_2-C_6,

(VI) -$(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo C_3-C_7, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y -$NR_{1-a}R_{1-b}$ o

R_2 y R_3 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un carbociclo de tres, cuatro, cinco, seis y siete átomos de carbono, donde opcionalmente un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S-, $-SO_2-$, -NR_{M-2}-;

R_M es:

I) R_{M-1}-X_M-, donde X_M está seleccionado del grupo que

consiste en:

(A) -CO-,

(B) $-SO_2-$,

(C) $-(CR'R'')_{1-6}$ donde R' y R'' en cada caso son iguales o diferentes y son -H o alquilo C_1-C_4,

(D) $-CO-(CR'R'')_{1-6}-X_{N-1}$, donde X_{N-1} está seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S- y -NR'-,

(E) un enlace simple y

(F) $-CO-(CR'R'')_{1-6}-$,

donde R_{N-1} está seleccionado del grupo que consiste en:

(A) $R_{N-arilo}$, donde $R_{N-arilo}$ es, en cada caso en forma independiente, fenilo; naftilo; tetralinilo; indanilo; indenilo; dihidronaftilo; o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]cicloheptenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que en cada caso son, en forma independiente:

(1) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_{1-a}R_{1-b}$, donde R_{1-a} y R_{1-b} en cada caso son, independientemente entre sí, H o alquilo C_1-C_6,

(2) -OH,

(3) $-NO_2$,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) $-CO_2H$,

(6) -C≡N,

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ donde en cada caso R_{N-2} y R_{N-3} son iguales o diferentes y están seleccionados del grupo que consiste en:

(a) -H,

(b) alquilo C_1-C_8 está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

(i) -OH,

(ii) $-NH_2$,

(iii) fenilo,

(c) alquilo C_1-C_8 está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, -F, -Cl, -Br o -I,

(d) cicloalquilo C_3-C_8,

(e) -(alquil C_1-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_8),

(f) -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_3),

(g) -alquenilo C_2-C_6,

(h) -alquinilo C_2-C_6,

(i) cadena de alquilo C_1-C_6 con un

enlace doble y un enlace triple,

(j) $-R_1-_{arilo}$,

(k) $-R_1-_{heteroarilo}$,

(l) $-R_1-_{heterociclo}$ o

(m) R_{N-2}, R_{N-3} y el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 5, 6 ó 7 miembros, donde dicho grupo heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente fusionado con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y dichos grupos están insustituidos o sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que en cada caso son, en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -OH, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, tioalcoxi C_1-C_6 y tioalcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6;

(B) $-R_{N-heteroarilo}$, donde el $R_{N-heteroarilo}$ está seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, priidazinilo, pirazinilo, isoindolilo,

isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizinilo, indazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, cinnolinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, henoxazinilo, fenotiazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazotiazolilo, dihidrobenzisoxazinilo, benzisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzisotiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, coumarinilo, isocoumarinilo, cromonilo, cromanonilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, piridinil-N-óxido, pirrolil N-óxido, pirimidinil N-óxido, piridazinil N-óxido, pirazinil N-óxido, quinolinil N-óxido, indolil N-óxido, indolinil N-óxido, isoquinolil N-óxido, quinazolinil N-óxido, quinoxalinil N-óxido,

ftalazinil N-óxido, imidazolil N-óxido, isoxazolil N-óxido, oxazolil N-óxido, tiazolil N-óxido, indolizinil N-óxido, indazolil N-óxido, benzotiazolil N-óxido, benzimidazolil N-óxido, pirrolil N-óxido, oxadiazolil N-óxido, tiadiazolil N-óxido, triazolil N-óxido, tetrazolil N-óxido, benzotiopiranil S-óxido, benzotiopiranil S,S-dióxido, imidazopirazolilo, quinazolinonilo, pirazopiridilo, benzooxadiazolilo, dihidropirimidinonilo y dihidrobenzfuranonilo, donde cada uno de los anteriores está fusionado opcionalmente con un anillo de benceno, piridina o pirimidina,

donde el grupo $R_{S-heteroarilo}$ está enlazado con cualquier átomo del grupo $R_{N-heteroarilo}$ principal sustituido por hidrógeno, de modo tal que el nuevo enlace con el grupo $R_{N-heteroarilo}$ reemplaza el átomo de hidrógeno y su enlace, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro de:

(1) alquilo C_1-C_6, está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(2) -OH,

(3) $-NO_2$,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) $-CO_2H$,

(6) $-C\equiv N$,

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquilo C_1-C_{12}),

(9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquenilo C_2-C_{12}),

(10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquinilo C_2-C_{12}),

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(cicloalquilo C_3-C_8),

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-arilo}$,

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-heteroarilo}$,

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-heterociclo}$,

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$,

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO_2-R_{N-5}$,

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-$(arilalquilo C_1-C_8),

(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(alquilo C_1-C_{12}),

(20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(cicloalquilo C_3-C_8),

(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ o } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$,

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ o } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$,

(23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$,

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ o } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-$(alquilo C_1-C_6),

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$,

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_N-_5)_2$,

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_N-_5)$,

(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_N-_5)-COOH$,

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_N-_5)$,

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-$(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco de -F),

(35) cicloalquilo C_3-C_8,

(36) alquenilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 o $-NR_1-_aR_1-_b$,

(37) alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 o $-NR_1-_aR_1-_b$,

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_N-_5)-SO_2-R_N-_2$,

(39) $-(CH_2)_{1-4}$cicloalquilo C_3-C_8,

(C) $R_N-_{aril}-W-R_N-_{arilo}$,

(D) $R_N-_{aril}-W-R_N-_{heteroarilo}$,

(E) $R_N-_{aril}-W-R_1-_{heterociclo}$,

(F) $R_N-_{heteroaril}-W-R_N-_{arilo}$,

(G) $R_N-_{heteroaril}-W-R_N-_{heteroarilo}$,

(H) $R_N-_{heteroaril}-W-R_1-_{heterociclo}$,

(I) $R_N-_{heterociclo}-W-R_N-_{arilo}$,

(J) $R_N-_{heterociclo}-W-R_N-_{heteroarilo}$,

(K) $R_N-_{heterociclo}-W-R_1-_{heterociclo}$,

donde W es

(1) $-(CH_2)_{1-4}-$,

(2) $-O-$,

(3) $-S(O)_{0-2}-$,

(4) $-N(R_{M-5})-$,

(5) $-CO-$; o

(6) un enlace;

(II) $-CO-$(alquilo C_1-C_{10}), donde el alquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en:

(A) $-OH$,

(B) -alcoxi C_1-C_6,

(C) -tioalcoxi C_1-C_6,

(D) $-CO_2-R_{M-8}$ donde R_{M-8} es, en cada caso en forma independiente, $-H$, alquilo C_1-C_6 o -fenilo que está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 o $-C(O)NH_2$,

(E) $-CO-NR_{M-2}R_{M-3}$,

(F) $-CO-R_{M-4}$,

(G) $-SO_2-$(alquilo C_1-C_8),

(H) $-SO_2-NR_{M-2}R_{M-3}$,

(I) $-NH-CO-$(alquilo C_1-C_6),

(J) $-NH-CO-O-R_{M-8}$,

(K) $-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(L) $-R_{N-4}$,

(M) -O-CO-(alquilo C_1-C_6),

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$,

(O) -O-(alquil C_1-C_5)-COOH,

(P) -O-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos que son, independientemente, -F, -CI, -Br o - I),

(Q) $-NH-SO_2-$(alquilo C_1-C_6),

(R) halógeno,

(S) $-N(H \text{ o } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$,

(T) $-N(H \text{ o } R_{N-5})-CO-(R_{N-2})$ y

(U) $-SO_2-R_{N-2}$,

(V) $R_{N-arilo}$;

(III) -CO-(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), donde cada alquilo está insustituido o está independientemente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

(A) -OH,

(B) alcoxi C_1-C_6,

(C) tioalcoxi C_1-C_6,

(D) $-CO-O-R_{N-8}$,

(E) $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(F) $-CO-R_{N-4}$,

(G) $-SO_2-$(alquilo C_1-C_8),

(H) $-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(I) -NH-CO-(alquilo C_1-C_6),

(J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$,

(K) $-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(L) $-R_{N-4}$,

(M) -O-CO-(alquilo C_1-C_6),

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$,

(O) -O-(alquil C_1-C_5)-CO_2H,

(P) -O-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos que son, independientemente, -F, -CI, -Br, o -I),

(Q) $-NH-SO_2-$(alquilo C_1-C_6),

(R) halógeno,

(S) $-N(H \text{ o } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$,

(T) $-N(H \text{ o } R_{N-5})-CO-(R_{N-2})$,

(U) $-SO_2-R_{N-2}$ y

(V) $R_{N-arilo}$;

(IV) -CO-(alquil C_1-C_6)-S-(alquilo C_1-C_6), donde cada alquilo está insustituido o sustituido por uno, dos o tres de los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en:

(A) -OH,

(B) -alcoxi C_1-C_6,

(C) -tioalcoxi C_1-C_6,

(D) $-CO-O-R_{N-8}$,

(E) $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(F) $-CO-R_{N-4}$,

(G) $-SO_2-$(alquilo C_1-C_8),

(H) $-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(I) $-NH-CO-$(alquilo C_1-C_6),

(J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$,

(K) $-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(L) $-R_{N-4}$,

(M) $-O-CO-$(alquilo C_1-C_6),

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$,

(O) $-O-$(alquil C_1-C_5)$-COOH$,

(P) $-O-$(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos que son, independientemente, -F, -Cl, -Br o - I),

(Q) $-NH-SO_2-$(alquilo C_1-C_6),

(R) halógeno,

(S) $-N(H$ o $R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$,

(T) $-N(H$ o $R_{N-5})-CO-(R_{N-2})$,

(U) $-SO_2-R_{N-2}$ y

(V) $R_{N-arilo}$;

(V) $-CO-CH(-(CH_2)_{0-2}-O-R_{N-10})-(CH_2)_{0-2}-(R_{N-arilo}$ o $R_{N-heteroarilo})$), donde R_{N-10} está seleccionado del grupo que consiste en:

(1) -H,

(2) alquilo C_1-C_6,

(3) cicloalquilo C_3-C_8,

(4) alquenilo C_2-C_6,

(5) alquinilo C_2-C_6,

(6) R_1-arilo,

(7) R_N-heteroarilo,

(8) R_N-heterociclo,

(VI) -CO-(cicloalquilo C_3-C_8), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en:

(A) $-(CH_2)_{0-4}$-OH,

(B) $-(CH_2)_{0-4}$-alcoxi C_1-C_6,

(C) $-(CH_2)_{0-4}$-tioalcoxi C_1-C_6,

(D) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{N-8},

(E) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{N-2}R_{N-3}$,

(F) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{N-4},

(G) $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_8),

(H) $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_{N-2}R_{N-3}$,

(I) $-(CH_2)_{0-4}$-NH-CO-(alquilo C_1-C_6),

(J) -NH-CO-O-R_{N-8},

(K) $-(CH_2)_{0-4}$-$NR_{N-2}R_{N-3}$,

(L) $-(CH_2)_{0-4}$-R_{N-4},

(M) -O-CO-(alquilo C_1-C_6),

(N) -O-CO-$NR_{N-6}R_{N-8}$,

(O) -O-(alquil C_1-C_6)-CO_2H,

(P) -O-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos que están seleccionados, independientemente, del -F, - Cl, -Br y -I),

(Q) $-NH-SO_2-$(alquilo C_1-C_6),

(R) halógeno,

(S) $-N(H \text{ o } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$,

(T) $-N(H \text{ o } R_{N-5})-CO-(R_{N-2})$,

(U) $-SO_2-R_{N-2}$ y

(V) $R_{N-arilo}$;

donde RC es:

(I) -alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-OC{=}O\ NR_{1-a}R_{1-b}$, $-S(=O)_{0-2}\ R_{1-a}$, $-NR_{1-a}C{=}O\ NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C{=}O\ NR_{1-a}R_{1-b}$ y $-S(=O)_2\ NR_{1-a}R_{1-b}$,

(II) $-(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilo (C_3-C_8), donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo, $-CO_2H$, $-CO_2-$(alquilo C_1-C_4) y $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(III) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{arilo}$ es, en cada caso en forma independiente, fenilo; naftilo; tetralinilo; indanilo; indenilo; dihidronaftilo; o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-

benzo[a]cicloheptenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que, en cada caso son de modo independiente:

(1) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(2) -OH,

(3) $-NO_2$,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) $-CO_2H$,

(6) -C≡N y

(7) $-(CH_2)_0-_4-CO-NR_N-_2R_N-_3$;

donde $RC-_x$ y $RC-_y$ son, independientemente entre sí,

-H,

alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido por uno o dos -OH,

alcoxi C_1-C_4 está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 -F,

$-(CH_2)_0-_4$-cicloalquilo C_3-C_8,

alquenilo C_2-C_6,

alquinilo C_2-C_6 y

fenilo

o $RC-_x$ y $RC-_y$ se toman juntos con el átomo de carbono al

que están unidos para formar un carbociclo de tres, cuatro, cinco, seis y siete átomos de carbono, donde opcionalmente un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S-, $-SO_2-$, $-NR_{H-2}-$ y $RC-_{arilo}$ se define tal como se definió con anterioridad;

(IV) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heteroarilo}$, donde el $RC-_{heteroarilo}$ en cada caso está seleccionado independientemente entre sí del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, priidazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizinilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolopiridinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, cinnolinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, henoxazinilo, fenotiazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobenzisoxazinilo, benzisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzisotiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, coumarinilo, isocoumarinilo, cromonilo,

cromanonilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, imidazopirazolilo, quinazolinonilo, pirazopiridilo, benzooxadiazolilo, dihidropirimidinonilo, dihidrobenzofuranonilo, piridinil-N-óxido, pirrolil N-óxido, pirimidinil N-óxido, piridazinil N-óxido, pirazinil N-óxido, quinolinil N-óxido, indolil N-óxido, indolinil N-óxido, isoquinolil N-óxido, quinazolinil N-óxido, quinoxalinil N-óxido, ftalazinil N-óxido, imidazolil N-óxido, isoxazolil N-óxido, oxazolil N-óxido, tiazolil N-óxido, indolizinil N-óxido, indazolil N-óxido, benzotiazolil N-óxido, benzimidazolil N-óxido, pirrolil N-óxido, oxadiazolil N-óxido, tiadiazolil N-óxido, triazolil N-óxido, tetrazolil N-óxido, benzotiopiranil S-óxido y benzotiopiranil S,S-dióxido, donde el grupo RC-$_{heteroarilo}$ está enlazado con cualquier átomo del grupo RC-$_{heteroarilo}$ principal sustituido por hidrógeno, de modo tal que el nuevo enlace con el grupo RC-$_{heteroarilo}$ reemplaza el átomo de hidrógeno y su enlace, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos que son, de forma independiente:

(1) alquilo C_1-C_6, está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(2) -OH,

(3) $-NO_2$,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) -CO-OH,

(6) -C≡N,

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquilo C_1-C_{12}),

(9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquenilo C_2-C_{12}),

(10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquinilo C_2-C_{12}),

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(cicloalquilo C_3-C_7),

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-arilo}$,

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-heteroarilo}$,

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-heterociclo}$,

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$,

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$,

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-$(alquilo C_1-C_8),

(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(alquilo C_1-C_{12}),

(20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(cicloalquilo C_3-C_7),

(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ o } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$,

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ o } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$,

(23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$,

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ o } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-$(alquilo C_1-C_6),

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$,

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,

(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$,

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-$(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco de -F),

(35) cicloalquilo C_3-C_8,

(36) alquenilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 o $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(37) alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 o $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ y

(39) $-(CH_2)_{1-4}-$(cicloalquilo C_3-C_8),

(V) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-$aril$-RC-_{arilo}$,

(VI) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{aril}-RC-_{heteroarilo}$,

(VII) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heteroaril}-RC-_{arilo}$,

(VIII) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heteroaril}-RC-_{heteroarilo}$,

(IX) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{aril}-RC-_{heterociclo}$, donde el $RC-_{heterociclo}$ está seleccionado del grupo que consiste en

morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S-óxido, tiomorfolinil S,S-dióxido, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, homotiomorfolinil S,S-dióxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienil S-óxido, tetrahidrotienil S,S-dióxido, homotiomorfolinil S-óxido, ditianilo, piranilo, dihidrofuranilo, pirrolidinonilo, imidazolidinonilo, imidazolidinondionilo, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente fusionado con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y

donde el grupo R_1-heterociclo está enlazado con cualquier átomo del grupo R_1-heterociclo principal sustituido por hidrógeno, de modo tal que el nuevo enlace con el grupo R_1-heterociclo reemplaza el átomo de hidrógeno y su enlace, donde el heterociclo está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro:

(1) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR_1-$_aR_1$-$_b$,

-C≡N, $-CF_3$ y alcoxi C_1-C_3,

(2) alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, $-NR_1-_aR_1-_b$,

(3) alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(4) -F, -Cl, -Br e -I,

(5) alcoxi C_1-C_6,

(6) -haloalcoxi C_1-C_6,

(7) $-NR_N-_2R_N-_3$,

(8) -OH,

(9) -C≡N,

(10) cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(11) -CO-(alquilo C_1-C_4),

(12) $-SO_2-NR_1-_aR_1-_b$,

(13) $-CO-NR_1-_aR_1-_b$,

51

(14) $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4),

(15) =O, con la condición de que, cuando n_1 es cero, $R_1-_{heterociclo}$ no esté enlazado con la cadena de carbonos por medio del nitrógeno;

(X) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heteroaril}-RC-_{heterociclo}$,

(XI) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heterociclo}-RC-_{arilo}$,

(XII) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heterociclo}-RC-_{heteroarilo}$,

(XIII) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heterociclo}-RC-_{heterociclo}$,

(XIV) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heterociclo}$,

(XV) $-[C(RC-_1)(RC-_2)]_{1-3}-CO-N-(RC-_3)_2$, donde $RC-_1$ y $RC-_2$ son iguales o diferentes y están seleccionados del grupo que consiste en:

(A) -H,

(B) -alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y $-NR_1-_aR_1$,

(C) alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(D) alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -

C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(E) $-(CH_2)_1-_2-S(O)_0-_2-$(alquilo C_1-C_6),

(F) $-(CH_2)_0-_4-$cicloalquilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y $-NR_1-_aR_1-_b$

(G) -(alquil C_1-C_4)-$RC-_{arilo}$,

(H) -(alquil C_1-C_4)-$RC-_{heteroarilo}$,

(I) -(alquil C_1-C_4)-$RC-_{heterociclo}$,

(J) $-RC-_{heteroarilo}$,

(K) $-RC-_{heterociclo}$,

(M) $-(CH_2)_1-_4-RC-_4-(CH_2)_0-_4-RC-_{arilo}$, donde $RC-_4$ es -O-, -S- o $-NRC-_5-$, donde $RC-_5$ es alquilo C_1-C_6,

(N) $-(CH_2)_1-_4-RC-_4-(CH_2)_0-_4-RC-_{heteroarilo}$,

(O) $-RC-_{arilo}$ y

donde $RC-_3$ en cada caso es igual o diferente y es:

(A) -H,

(B) -alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(C) alquenilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces dobles, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes

seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y -NR_1-$_aR_1$-$_b$,

(D) alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, - CF_3, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y -NR_1-$_aR_1$-$_b$,

(E) -$(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, - SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo, -NR_1-$_aR_1$-$_b$,

(F) -RC-$_{arilo}$,

(G) -RC-$_{heteroarilo}$,

(H) -RC-$_{heterociclo}$,

(I) -(alquil C_1-C_4)-RC-$_{arilo}$,

J) -(alquil C_1-C_4)-RC-$_{heteroarilo}$,

(K) -(alquil C_1-C_4)-RC-$_{heterociclo}$,

(XVI) -CH(RC-$_{arilo}$)$_2$,

(XVII) -CH(RC-$_{heteroarilo}$)$_2$,

(XVIII) -CH(RC-$_{aril}$)(RC-$_{heteroarilo}$),

(XIX) anillo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo fusionado con el RC-$_{arilo}$ o RC-$_{heteroarilo}$ o RC-$_{heterociclo}$, donde un

carbono del ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo está opcionalmente reemplazado por NH, NR_{N-5}, O, $S(=O)_{0-2}$ y donde el ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos alquilo C_1-C_3, -F, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, =O y $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(XX) alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(XXI) alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(XXI) $-(CH_2)_{0-1}-CHRC_{-6}-(CH_2)_{0-1}-RC_{-arilo}$, donde RC_{-6} es $-(CH_2)_{0-6}-OH$,

(XXII) $-(CH_2)_{0-1}-CHRC_{-6}-(CH_2)_{0-1}-RC_{-heteroarilo}$,

(XXIII) $-CH(-RC_{-aril}$ o $RC_{-heteroaril})-CO_2$(alquilo C_1-C_4),

(XXIV) $-CH(-CH_2-OH)-CH(-OH)-NO_2$,

(XXV) (alquil C_1-C_6)-O-(alquil C_1-C_6)-OH,

(XXVII) $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$,

(XXVIII) -H,

(XXIX) $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{1-a})(NR_{1-a}R_{1-b})$;

R_{25} está independientemente seleccionado en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6,

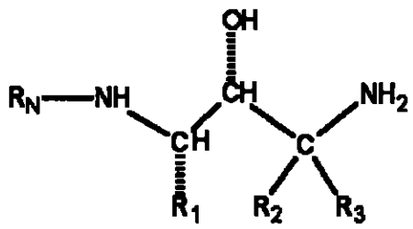
alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcanoilo C_1-C_6, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi y NH_2 y $-R_{26}-R_{27}$, donde

R_{26} está seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-CO_2-$, -C(O)NH- y -C(O)N(alquilo C_1-C_6)-;

R_{27} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, fenilo, piridilo y ciclopropilo

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto más, la invención provee aminas de la fórmula (XVI)



(XVI)

donde R_2, R_3 y R_N son tal como se definieron con anterioridad y donde R_1 es:

(A) $-CH_2-$fenilo, donde el -fenilo está sustituido por dos -F,

(B) $-(CH_2)n_1-R_1-_{heteroarilo}$, donde el $R_1-_{heteroarilo}$ es tal como se definió con anterioridad y

(C) $-(CH_2)n_1-R_1-_{heterociclo}$, donde el $R_1-_{heterociclo}$ es tal como

se definió con anterioridad.

Se revela un método para tratar a un paciente que tiene o para prevenir a un paciente de padecer de una enfermedad o una condición seleccionados del grupo que consiste en el mal de Alzheimer, para ayudar a prevenir o retardar la aparición del mal de Alzheimer, para tratar a pacientes con un deterioro cognitivo leve (MCI) y prevenir o retardar la aparición del mal de Alzheimer en aquellos que progresarían de un MCI a un MA, para tratar el síndrome de Down, para tratar a los seres humanos que tienen hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, para tratar la angiopatía amiloide cerebral y prevenir sus consecuencias potenciales, es decir, hemorragias lobulares aisladas y recurrentes, para tratar otras demencias degenerativas, incluyendo las demencias de origen mixto vascular y degenerativo, demencia asociada con el mal de Parkinson, demencia asociada con la parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con la degeneración basal cortical o con el mal de Alzheimer con cuerpos de Lewy difusos y que tiene necesidad de dicho tratamiento, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se revelan métodos para inhibir la actividad beta-secretasa, para inhibir el clivaje de la proteína precursora de amiloides (APP), en una mezcla de reacción, en

un sitio entre Met596 y Asp597, numerado para el isotipo de aminoácido APP-695; o en el sitio correspondiente de un isotipo o mutante del mismo, para inhibir la producción del péptido beta amiloide (A-beta) en una célula, para inhibir la producción de placas beta-amiloides en un animal y para tratar o prevenir una enfermedad caracterizada por depósitos beta-amiloides en el cerebro que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también revela composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención.

La invención provee compuestos, composiciones, kits y métodos para inhibir el clivaje mediado por la beta-secretasa de la proteína precursora de amiloides (APP). Más en particular, los compuestos, las composiciones y los métodos de la invención son efectivos para inhibir la producción de un péptido A-beta y para tratar o prevenir cualquier enfermedad o condición humana o veterinaria asociada con una forma patológica de un péptido A-beta.

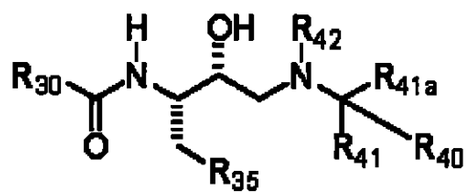
Los compuestos, las composiciones y los métodos de la invención son útiles para tratar a seres humanos que padecen del mal de Alzheimer (MA), para ayudar a prevenir o retardar la aparición de un MA, para tratar a los pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI) y prevenir o retardar la aparición del MA en aquellos pacientes de los que se esperaría

que la enfermedad progresara de un MCI al MA, para tratar el síndrome de Down, para tratar la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo holandés, para tratar la angiopatía cerebral beta-amiloide y prevenir sus consecuencias potenciales como hemorragias lobulares individuales y recurrentes, para tratar otras demencias degenerativas, incluyendo demencias de origen mixto vascular y degenerativo, para tratar demencia asociada con el mal de Parkinson, demencia asociada con la parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con la degeneración basal cortical y AD con cuerpos de Lewy difusos.

Los compuestos de la invención poseen una actividad inhibidora de la beta-secretasa. La actividad inhibidora de los compuestos de la invención se demuestra fácilmente, por ejemplo, usando uno o varios de los ensayos descriptos en la presente o que son conocidos en el arte.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto específico dentro de la fórmula X, la invención provee compuestos de la fórmula Z1:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_{30} está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirazolopirimidinilo, oxa-aza-benzoazulenilo, isoxazolilo, triazolopiridinilo, pirrolidinonilo, tetrahidrotia-azafluorenilo, piridilo, piperidinilo, dihidrociclopentaquinolinilo, furilo, naftotienilo, ftalazinonilo, tiadiazolilo, tienopirimidinonilo, oxadiaza-ciclopentanaftalenilo, dihidrobenzodioxepinilo, cromanonilo, cromenonilo, oxazolidinilo, benzofenona, pirazinil mono-N-óxido, benzofuranilo, pirazolilo, -isoxazolil-fenilo, fenil-triazolilo, benzimidazolilo, indolilo, fenil-pirrolilo, cromanilo, isoquinolinilo, -tienil-tienilo, benzotienilo, -fenil-tiadiazolilo, cromanonilo, quinolinilo, -pirrolil-C(O)-fenilo, -fenil-O-fenilo, -fenil-oxazolilo, -pirrolidinonil-fenilo, -fenilpirimidinilo, -fenil-oxadiazolilo, biciclo[2,2,1]heptenilo, ciclopentilo, tieno[2,3-b]tiofeno, ciclohexilo, -fenilimidazolilo, benzoxazol; dihidro-1H-indolilo; 2,3-dihidrobenzo[b]tiofen 1,1-dióxido; benzo[b]tiofen 1,1-dióxido; 2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol 1,1-dióxido; -fenil-tiazolilo; -fenil-pirazolilo, -fenil-C(O)-piperidilo, -fenil-C(O)-pirrolidinilo, -fenil-isoxazolilo, isoindolilo, purinilo, oxaxolilo, tiazolilo, piridazinonilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranopiridinilo, diazepanilo, ciclopropilo,

dihidronaftoisoxazolilo, benzoindazol, dihidrociclopentacromenonilo, imidazopirazolilo, tetrahidrociclopentacromenonilo, dihidroquinolinonilo, piridil N-óxido, isocromanilo, quinazolinonilo, pirazolopiridinilo, dihidrobenzotiofendióxido, dihidrofurobenzoisoxazolilo, dihidropirimidindionilo, tienopirazolilo, oxazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidronaftalenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidrociclopentatienilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, tetrahidropirazoloazepinilo, indazolilo, tetrahidrocicloheptaisoxazolilo, tetrahidroindolonilo, pirrolidinilo, tienopiridinilo, dioxodihidrobenzoisotiazolonilo, triazolopirimidinilo, tienilo, dihidrotienopirimidinonilo y benzooxadiazolilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por 1 fenilo ó 1 CN; OH, hidroxialquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por fenilo o (alquil C_1-C_4)fenilo, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, hidroxi o fenilo; haloalquilo, haloalcoxi, $(CH_2)_{0-4}$-C(O)$NR_{31}R_{32}$, -NR_{31}-SO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está

opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno o R_{33}, $-SO_2-NH$(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH, alcoxi o R_{33}; -(alquil C_1-C_6)$-SO_2-$(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH, alcoxi C_1-C_4 o R_{33}; $-SO_2-$(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, OH o alcoxi C_1-C_4, $-SO_2-N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH o R_{33}; $-SO_2-NH$(alquil C_1-C_6)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente entre sí, alcoxi C_1-C_4 o halógeno, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_6)-O-fenilo, -(alquil C_1-C_6)-O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, triazolidin-3,5-diona, halógeno, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH$(alquilo C_1-C_6), $-NHC(O)N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)NH_2$, $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)NH$(alquilo C_1-C_6), $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)tienilo, -(alquil C_1-C_6)furanilo, -S-(alquil C_1-

C_6)fenilo, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)-NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, ditiano, $-NHC(S)NH_2$, -NHC(S)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(S)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-CO_2$(alquilo C_1-C_6), tetrahidropirano, fenilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, F, Cl o Br; piridina, -alquinil C_2-C_4-fenilo, -O-cicloalquilo C_3-C_8, -O-(alquil C_1-C_6)-R_{33}; pirrol opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo; 2,3-dihidrobenzofurano; benzo[1,2,5]oxadiazol, -C(O)-(alquilo C_1-C_{10}), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por NH_2, N(alquilo C_1-C_6) o N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6); -C(O)NH-fenilo, -C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, -(alquil C_1-C_6)-S-piridina, -(alquil C_1-C_6)-SO_2-piridina, -(tioalcoxi C_1-C_6)-piridina, tiazol opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, pirazol, S-(alquilo C_1-C_6), indol, (tioalcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), alquinilo C_2-C_8, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6), alcanoilo C_1-C_{10}; $-(CH_2)_{0-4}-SO_2$-(alquilo C_1-C_{10}), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por OH;

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, hidroxialquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-

alquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 átomos de halógenos seleccionados de modo independiente; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-imidazolilo, -(alquil C_1-C_6)-C(O)NH_2, -(alquil C_1-C_6)-C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)fenilo, -(alquil C_1-C_6)piridilo, -C(O)furanilo, (alquil C_1-C_6)-tetrahidrofurano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-furanilo, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-tienilo, donde

los grupos fenilo y piridilo están insustituidos o sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, halógeno o

R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros o un anillo heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente fusionado con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, -C(O)NH_2, -C(O)NH-

(alquil C_1-C_6)-fenilo;

R_{33} en cada caso es, de modo independiente, H, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(fenilo), N(alquil C_1-C_6)(bencilo);

R_{35} es fenilo, cicloalquilo C_3-C_8, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_1-C_6, furanilo, imidazolilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6) o $(CH_2)_{0-4}CN$;

R_{40} es fenilo, -fenil-piridilo, bifenilo, -fenil-benzotienilo, -fenil-tienilo, -fenil-furanilo, -fenil-pirimidinilo, -fenil-isoxazolilo, -C(O)-piridilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, -SO_2NH(alquilo C_1-C_6), -SO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), CN, $-(CH_2)_{0-4}$-(cicloalquilo C_3-C_8), -(C_1-C_4 alquil)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-R_{33}, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_8, -(alquil C_1-C_4)-NHC(O)-(alquilo C_1-C_4), -

$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2, -$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), naftilo, tetrahidronaftilo, dihidronaftilo, -$(CH_2)_{0-4}$-imidazolilo, -$(CH_2)_{0-4}$-pirrolidinilo, oxazolidinon 3,4-dihidrobenzo[e][1,2]oxatiin 2,2-dióxido, pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin 1,1-dióxido, piridilo o pirimidilo, alcoxialquilo, -fenil-benzotienilo, -fenilciclohexilo, -fenil-ciclopentilo, -fenil-(alquil C_1-C_6)-ciclopentilo, -fenil-(alquil C_1-C_6)-ciclohexilo, -feniloxazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, CN u OH; alcoxi C_1-C_6, halo(alquilo C_1-C_8), halo(C_1-C_4 alcoxi), -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, CN, -CHO, tioalcoxi C_1-C_4, -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_4)SO_2-(alquilo C_1-C_4), donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 halógenos; OH; -SO_2R_{33}; R_{33}; alquinilo C_2-C_8; alquenilo C_2-C_8; tioalcoxialquilo; -SO_2-(alquilo C_1-C_{10}); -$NR_{31}R_{32}$; -C(O)-$NR_{31}R_{32}$; -OC(O)R_{33}; alcanoilo C_1-C_8; -(alquil C_1-C_6)-C(O)-(alcoxi C_1-C_6);

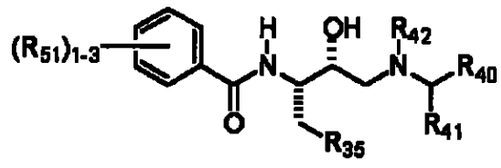
R_{41a} y R_{41} son, independientemente entre sí, H, ciclohexilo, fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2

grupos que son fenilo, hidroxi, tioalcoxi C_1-C_4, tioalcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_6; o -alquil C_1-C_6-SO_2-alquilo C_1-C_6;

R_{40}, R_{41} y el átomo al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_3-C_8 que está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, $-CO_2NH_2$, $-CO_2NH$(alquilo C_1-C_6), $-CO_2N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), tiazolilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6, isoxazolilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 o fenilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno o alquilo C_1-C_6; y

R_{42} es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por OH; bencilo; -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6); -NHC(O)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula Z1 incluyen los compuestos de la fórmula Z2:



Z2

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $-NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), donde el grupo

alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos, $-SO_2-NH-$(alquil C_1-C_6)$-NH_2$, $-SO_2-NH-$(alquil C_1-C_6)$-NH$(alquilo C_1-C_4), $-SO_2-NH-$(alquil C_1-C_6)$-N$(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), [1,2,4]triazolidin-3,5-diona, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH$(alquilo C_1-C_6), $-NHC(O)N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)NH_2$, $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)NH$(alquilo C_1-C_6), $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, OH, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, hidroxialquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por fenilo o (alquil C_1-C_4)fenilo, $-O-$(alquil C_1-C_4)$-$fenilo, $-NHC(S)NH_2$, $-NHC(S)NH$(alquilo C_1-C_6), $-NHC(S)N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_4)$-O-$fenilo, $-C(O)-$(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por NH_2, N(alquilo C_1-C_6) o N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6); $-O-$cicloalquilo C_3-C_6, oxazol está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4 o fenilo, hidroxialcoxi C_1-C_4, aminoalcoxi, NH(alquil C_1-C_6)$-$alcoxi, N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6)$-$alcoxi,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, $-$(alquil C_1-C_6)$-C(O)NH_2$, $-$(alquil C_1-C_6)$-C(O)NH$(alquilo C_1-C_6), $-$(alquil C_1-C_6)$-C(O)N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-$(alquil C_1-C_6)$-$

NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)fenilo, -(alquil C_1-C_6)piridilo, -C(O)furanilo, (alquil C_1-C_6)-tetrahidrofurano, donde

los grupos fenilo y piridilo están insustituidos o sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, halógeno o

donde en cada caso R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, de modo independiente, un anillo pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, azepanilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente fusionado con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, $-C(O)NH_2$ o -C(O)NH-(alquil C_1-C_6)-fenilo.

Los compuestos preferidos de Z2 son aquellos donde R_{41} y R_{42} son ambos hidrógeno.

Otros compuestos preferidos de Z2 son aquellos donde R_{35} es fenilo, ciclohexilo, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_3-C_6, furanilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH,

hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6).

Otros compuestos preferidos de Z1 son aquellos donde

R_{35} es fenilo, ciclohexilo, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_3-C_6, furanilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6);

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -fenilbenzotienilo, -fenil-tienilo, -fenil-furanilo, -fenil-pirimidinilo, -fenil-isooxazolilo, -C(O)-piridilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), CN, -$(CH_2)_{0-4}$-(cicloalquilo C_3-C_8), -(alquil C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-R_{33}, alquilo C_1-C_8, -(alquil C_1-C_4)-NHC(O)-(alquilo C_1-C_4), -$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2, -$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), tetrahidronaftilo, dihidronaftilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo

C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO, tioalcoxi C_1-C_4, -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), -N(alquil C_1-C_4)SO_2-(C_1-C_4 alquilo), donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 halógenos; OH, SO_2R_{33}, R_{33};

R_{41} es H, ciclohexilo, fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi o tioalcoxi C_1-C_4; y

R_{42} es hidrógeno o -CH_2CN.

Los compuestos de Z2 de mayor preferencia incluyen aquellos donde

R_{35} es fenilo, cicloalquilo C_3-C_8, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_3-C_6, furanilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, CF_3, OCF_3, -O-bencilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6);

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -fenilbenzotienilo, -fenil-tienilo, -fenil-furanilo, -fenilpirimidinilo, -fenil-isoxazolilo, -C(O)-piridilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), CN, -(alquil C_1-C_4)-

71

(cicloalquilo C_3-C_6), -(alquil C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-R_{33}, alquilo C_1-C_8, -(alquil C_1-C_4)-NHC(O)-(alquilo C_1-C_4), $-C(O)NH_2$, donde cada uno de los anillos anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO, $-NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), -N(alquil C_1-C_4)SO_2-(alquilo C_1-C_4), donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos,

R_{41} es H, ciclohexilo, fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi, o tioalcoxi C_1-C_4; y

R_{42} es hidrógeno o $-CH_2CN$;

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $-NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos, $-SO_2$-NH-(alquil C_1-C_6)-NH_2, $-SO_2$-NH-(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_4), $-SO_2$-NH-(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), [1,2,4]triazolidin-3,5-diona, -NHC(O)NH_2, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH_2, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, OH, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, hidroxialquilo C_1-C_{10} opcionalmente

sustituido por fenilo o 2-metilfenilo, -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, -NHC(S)NH_2, -NHC(S)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(S)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_4)-O-fenilo, -C(O)-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por NH_2, N(alquilo C_1-C_6) o N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6); -O-cicloalquilo C_3-C_6, oxazol está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4 o fenilo, hidroxialcoxi C_1-C_4, aminoalcoxi, NH(alquil C_1-C_6)-alcoxi, N(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)-alcoxi,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)fenilo, -(alquil C_1-C_6)piridilo, -C(O)furanilo, (alquil C_1-C_6)-tetrahidrofurano, donde

el grupo fenilo está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alcoxi C_1-C_4 o halógeno,

donde en cada caso R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, de modo independiente, un pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o azepanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente

fusionado con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxi, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, -$C(O)NH_2$ o -C(O)NH-bencilo.

Los compuestos de Z2 de mayor preferencia aún son aquellos donde

R_{35} es fenilo; halofenilo, dihalofenilo; trihalofenilo; tetrahalofenilo; pentahalofenilo; halo, benciloxifenilo; halo, alquilfenilo; benciloxifenilo; ciclohexilo; (alcoxi C_1-C_4)carbonilfenilo; (alcoxi C_1-C_4)fenilo; -S-fenilo o benzodioxol;

R_{41} es H, ciclohexilo, fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi o tioalcoxi C_1-C_4; y

R_{42} es hidrógeno o -CH_2CN.

Otros compuestos preferidos de Z2 son aquellos donde

R_{35} es 3,5-dihalofenilo;

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -fenilbenzotienilo, -fenil-tienilo, -fenil-furanilo, -fenilpirimidinilo, -fenil-isoxazolilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, CN, -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_3-C_6), -(alquil C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-R_{33} o alquilo C_1-C_8, donde cada uno de los anteriores está

insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO o -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4).

Los compuestos de Z2 de mayor preferencia aún son aquellos donde

R_{35} es 3,5-difluorofenilo; 3,5-diclorofenilo; o 3-cloro,5-fluorofenilo; y

R_{40} es fenilo que está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CF_3 u -O-bencilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno o -$NHSO_2CH_3$.

Los compuestos de Z2 de mayor preferencia aún son aquellos donde

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -$NHSO_2CH_3$, -SO_2-NH-(etil)-$NH(CH_3)$, [1,2,4]triazolidin-3,5-diona, -$NHC(O)NH_2$, -CF_3, OH, -$SO_2NR_{31}R_{32}$, -$C(O)NR_{31}R_{32}$, hidroxioctilo, -CH(OH)-2-metilfenilo, -O-bencilo o -$NHC(S)NH(CH_3)$;

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, -$(CH_2)C(O)N(CH_3)_2$, - $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, bencilo, fenetilo, -

CH_2CH_2piridilo, -C(O)furanilo o

en cada caso R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, independientemente, un pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o azepanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo o $-C(O)NH_2$.

Los compuestos de Z2 de mayor preferencia aún son aquellos donde

R_{40} es 3-etilfenilo o 3-metoxifenilo; y

R_{42} es hidrógeno.

Los compuestos preferidos de Z2 incluyen aquellos donde

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $-C(O)NR_{31}R_{32}$, $-C(O)CH_2NH_2$, ciclopentiloxi, -NHC(O)NH(etilo), oxazol opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4 o fenilo, hidroxietoxi, dietilaminoetoxi,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, -CH_2-tetrahidrofurano.

Otros compuestos preferidos de Z2 incluyen aquellos donde

R_{35} es ciclohexilo.

Los compuestos de mayor preferencia incluyen aquellos donde

R_{40} es fenilo o alquilo C_1-C_8, donde cada uno está

insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4); y

R_{42} y R_{41} son ambos hidrógeno.

Los compuestos de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{40} es fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo o alquilo C_3-C_6; y

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o halógeno,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6 y -(alquil C_1-C_6)fenilo, donde el grupo fenilo está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alcoxi C_1-C_4 o halógeno,

donde en cada caso R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, de modo independiente, un pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o azepanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente fusionado con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxi, hidroxialquilo

77

C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, $-C(O)NH_2$ o $-C(O)NH$-bencilo.

Los compuestos de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{35} es 3-halo, 5-benciloxifenilo; 3-benciloxifenilo; o 4-benciloxifenilo;

R_{41} es H, ciclohexilo, fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos qué son fenilo, hidroxi o tioalcoxi C_1-C_4; y

R_{42} es hidrógeno o $-CH_2CN$.

Los compuestos de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -(alquil C_1-C_4)-$OC(O)NH$-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-O-$C(O)N$(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_3-C_6), -(alquil C_1-C_4)-$C(O)O$-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-R_{33} o C_1- C_8 alquilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, -O-bencilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO o $-NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4).

Los compuestos de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{40} es fenilo o alquilo C_1-C_8, donde cada uno de los

anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, -O-bencilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO o -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4); y

R_{41} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi o tioalcoxi C_1-C_4;

R_{42} es hidrógeno; y

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos, -SO_2-NH-(alquil C_1-C_6)-NH_2, -SO_2-NH-(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_4), -SO_2-NH-(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NHC(O)NH_2, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH_2, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), halógeno, -CF_3, OH, -$SO_2NR_{31}R_{32}$, -C(O)$NR_{31}R_{32}$, -$NR_{31}R_{32}$, hidroxialquilo C_1-C_{10}, -O-bencilo, -NHC(S)NH_2, -NHC(S)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(S)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_4)-O-fenilo, -C(O)-(alquilo C_1-C_6), -O-ciclopentilo, -O-ciclohexilo, hidroxialcoxi C_1-C_4, aminoalcoxi, NH(alquil C_1-C_6)-alcoxi, N(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)-alcoxi,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste

en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6) y bencilo, donde el grupo fenilo está insustituido o sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alcoxi C_1-C_4 o halógeno,

donde en cada caso R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, de modo independiente, un pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, $-C(O)NH_2$ o -C(O)NH-bencilo.

Los compuestos de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{40} es fenilo o alquilo C_1-C_8, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente entre sí, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o CF_3; y

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CF_3$, halógeno, $-CF_3$, OH, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, hidroxialquilo C_1-C_{10}, hidroxialcoxi C_1-C_4, aminoalcoxi, NH(alquil C_1-C_6)-alcoxi, N(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)-alcoxi,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste

en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6 y bencilo, donde el grupo fenilo está insustituido o sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, metoxi, etoxi o halógeno o

donde en cada caso R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, de modo independiente, un anillo pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, o $-C(O)NH_2$.

Los compuestos de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{35} es 3-fluoro, 5-benciloxifenilo o 3-cloro, 5-benciloxifenilo.

Los compuestos de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{35} es -S-fenilo, benzo[1,3]dioxol, furanilo o tienilo;

R_{41} es H, ciclohexilo, fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi o tioalcoxi C_1-C_4; y

R_{42} es hidrógeno o $-CH_2CN$.

Los compuestos de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -fenil-pirimidinilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-O-

$C(O)N$(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_3-C_6), -(alquil C_1-C_4)-$C(O)O$-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-R_{33} o alquilo C_1-C_8, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, -O-bencilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO o -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), -$NHSO_2CF_3$.

Los compuestos de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{40} es fenilo o alquilo C_1-C_8, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, -O-bencilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO o -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4); y

R_{41} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi o tioalcoxi C_1-C_4; y

R_{42} es hidrógeno; y

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos, -SO_2-NH-(alquil C_1-C_6)-NH_2, -SO_2-NH-(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_4), -SO_2-NH-(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -$NHC(O)NH_2$, -$NHC(O)NH$(alquilo C_1-C_6), -

NHC(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH_2, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, OH, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, hidroxialquilo C_1-C_{10}, -O-bencilo, -NHC(S)NH_2, -NHC(S)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(S)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_4)-O-fenilo, -C(O)-(alquilo C_1-C_6), -O-ciclopentilo, -O-ciclohexilo, hidroxialcoxi C_1-C_4, aminoalcoxi, NH(alquil C_1-C_6)-alcoxi, N(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)-alcoxi,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6) y bencilo, donde el grupo fenilo está insustituido o sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alcoxi C_1-C_4 o halógeno,

donde en cada caso R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, de modo independiente, un pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, $-C(O)NH_2$ o -C(O)NH-bencilo.

Los compuestos de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

87
83

R_{40} es fenilo o alquilo C_1-C_8, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o CF_3; y

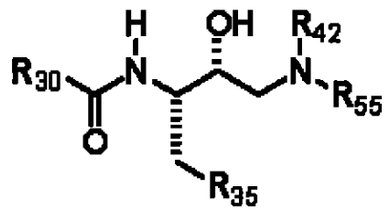
R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CF_3$, halógeno, $-CF_3$, OH, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, hidroxialquilo C_1-C_{10}, hidroxialcoxi C_1-C_4, aminoalcoxi, NH(alquil C_1-C_6)-alcoxi, N(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)-alcoxi,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6 y bencilo, donde el grupo fenilo está insustituido o sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, metoxi, etoxi o halógeno o

donde en cada caso R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, de modo independiente, un anillo pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, o $-C(O)NH_2$.

Los compuestos de particular preferencia de la fórmula X son aquellos donde R_1 es 3,5-difluorofenilo.

En otro aspecto específico dentro de la fórmula X, la invención provee compuestos de la fórmula Z3



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_{30} está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirazolopirimidinilo, oxa-aza-benzoazulenilo, isoxazolilo, triazolopiridinilo, pirrolidinonilo, tetrahidrotia-aza-fluorenilo, piridilo, piperidinilo, dihidrociclopentaquinolinilo, furilo, naftotienilo, ftalazinonilo, tiadiazolilo, tienopirimidinonilo, oxadiaza-ciclopentanaftalenilo, dihidrobenzodioxepinilo, cromanonilo, cromenonilo, oxazolidinilo, purinilo, oxaxolilo, tiazolilo, piridazinonilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranopiridinilo, diazepanilo, ciclopropilo, dihidronaftoisoxazolilo, benzoindazol, dihidrociclopentacromenonilo, imidazopirazolilo, tetrahidrociclopentacromenonilo, dihidroquinolinonilo, piridilo, isocromanilo, quinazolinonilo, pirazolopiridinilo, dihidrobenzotiofendióxido, dihidrofurobenzoisoxazolilo, dihidropirimidindionilo, tienopirazolilo, oxazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidronaftalenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidrociclopentatienilo,

tetrahidrociclopentapirazolilo, tetrahidropirazoloazepinilo, indazolilo, tetrahidrociclohepta isoxazolilo, tetrahidroindolonilo, pirrolidinilo, tienopiridinilo, dioxodihidrobenzoisotiazolonilo, triazolopirimidinilo, tienilo, dihidrotienopirimidinonilo y benzooxadiazolilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por fenilo, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por fenilo o (alquil C_1-C_4)fenilo, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos hidroxi, $-C(O)NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}-SO_2-$(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos R_{33}, $-SO_2-NH$(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos R_{33}, $-SO_2-N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos R_{33}, $-SO_2-NH$(alquil C_1-C_6)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alcoxi C_1-C_4 o halógeno, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_6)-O-fenilo, -(alquil C_1-C_6)-O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, triazolidin-

3,5-diona, halógeno, $-NHC(O)NH_2$, $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)NH_2$, $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)NH$(alquilo C_1-C_6), $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)tienilo, -(alquil C_1-C_6)furanilo, -S-(alquil C_1-C_6)fenilo, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)$ $-NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, ditiano, $-NHC(S)NH_2$, $-NHC(S)NH$(alquilo C_1-C_6), $-NHC(S)N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-CO_2$(alquilo C_1-C_6), tetrahidropirano, fenilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, F, Cl o Br, piridina, -alquinil C_2-C_4-fenilo, -O-cicloalquilo C_3-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-R_{33}, benzo[1,2,5]oxadiazol, -C(O)-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por NH_2, N(alquilo C_1-C_6) o N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6); $-C(O)NH$-fenilo, $-C(O)N$(alquil C_1-C_6)-fenilo, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, -(alquil C_1-C_6)-S-piridina, -(alquil C_1-C_6)-SO_2-piridina, -(tioalcoxi C_1-C_6)-piridina,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-$C(O)NH_2$, -(alquil C_1-C_6)-$C(O)NH$(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-$C(O)N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-

C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)fenilo, -(alquil C_1-C_6)piridilo, -C(O)furanilo, (alquil C_1-C_6)-tetrahidrofurano, donde

los grupos fenilo y piridilo están insustituidos o sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, halógeno o

R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros o un anillo heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente fusionado con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, -C(O)NH_2, -C(O)NH-(alquil C_1-C_6)-fenilo,;

R_{33} es, en cada caso de modo independiente, H, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(fenilo);

R_{35} es fenilo, cicloalquilo C_3-C_8, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_1-C_6, furanilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, -CO_2-(alquilo

C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6);

R_{42} es H, alquilo C_1-C_6, bencilo, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6) o -NHC(O)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo,

R_{55} es ciclohexilo; ciclopentilo; azepanona; fenilo; piperidinilo; -SO_2-fenilo; pirrolidinilo; o 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina; donde cada uno está opcionalmente sustituido por -C(O)NH_2; -C(O)NH(alquilo C_1-C_6); -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6); alcoxicarbonilo C_1-C_6; -O-(alquil C_1-C_6)-C(O)$NR_{31}R_{32}$; -(alquil C_1-C_6)-fenilo; 4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona; cicloalquilo C_5-C_6 que está opcionalmente sustituido por un grupo CN, feniloxi donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por -NHC(O)alquilo C_1-C_6, -N(alquil C_1-C_6)-C(O)alquilo C_1-C_6, donde

R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiamorfolina, donde cada anillo está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-imidazol, donde el imidazol está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo C_1-C_4 o hidroxi(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 anillo fenilo o

R_{42}, R_{35} y el nitrógeno al que están unidos forman un grupo tetrahidroisoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo o isoquinolinilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CN, OH y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4.

Los compuestos de mayor preferencia de Z3 incluyen aquellos donde

R_{30} está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirrolidinonilo, piridilo, piperidinilo, furilo, ciclopropilo y tienilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en

alquilo C_1-C_{10}, hidroxi, hidroxialquil C_1-C_{10}-alcoxi C_1-C_6, $-NR_{31}-SO_2-$(alquilo C_1-C_6), $-SO_2-NH$(alquilo C_1-C_6), $-SO_2-N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), halógeno, $-NHC(O)NH_2$, $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)NH_2$, $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)NH$(alquilo C_1-C_6), $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)-NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, alquinilfenilo C_2-C_4, -O-cicloalquilo C_3-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-R_{33}, benzo[1,2,5]oxadiazol, $-C(O)-$(alquilo C_1-C_6;

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados

independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-C(O)NH_2, -(alquil C_1-C_6)-C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), bencilo y -C(O)furanilo, donde

los grupos fenilo y piridilo están insustituidos o sustituidos por 1, 2 ó 3, grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4 o halógeno o

R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros o un anillo heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6 o -C(O)NH_2;

R_{35} es fenilo, cicloalquilo C_3-C_6 o -S-fenilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, OCF_3, halógeno, -O-bencilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6);

R_{42} es H, alquilo C_1-C_6, bencilo, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6) o -NHC(O)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente

sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo,

R_{55} es ciclohexilo; azepanona; fenilo; piperidinilo; $-SO_2$-fenilo; pirrolidinilo; o 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina; donde cada uno está opcionalmente sustituido por $-C(O)NH_2$; alcoxicarbonilo C_1-C_6; -O-(alquil C_1-C_6)-$C(O)NR_{31}R_{32}$; -(alquil C_1-C_6)-fenilo; 4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona; ciclopentilo que está opcionalmente sustituido por un grupo CN, feniloxi donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por -NHC(O)alquilo C_1-C_6, donde

R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina, donde cada anillo está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, OH, -(alquil C_1-C_6)-imidazol donde el imidazol está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo C_1-C_4 o hidroxi(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 anillo fenilo

o

R_{42}, R_{55} y el nitrógeno al que están unidos forman un grupo tetrahidroisoquinolinilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CN, OH y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por

halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4.

Los compuestos de Z3 de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{30} está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo o piperidinilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en

alquilo C_1-C_{10}, hidroxi, hidroxialquil C_1-C_{10}-alcoxi C_1-C_6, halógeno, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)-NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, -O-cicloalquilo C_3-C_6, $-C(O)-$(alquilo C_1-C_6);

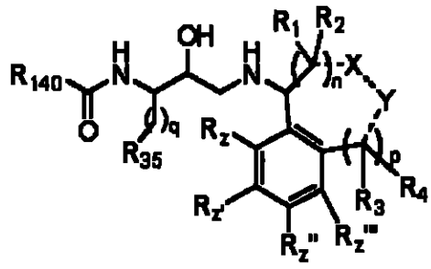
donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), bencilo y -C(O)furanilo, donde el grupo fenilo está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3, grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4 o halógeno o

R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo

C_1-C_6 o $-C(O)NH_2$;

R_{35} es fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo o -S-fenilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, OCF_3, halógeno, -O-bencilo, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6).

En un aspecto específico, la invención provee compuestos de la fórmula X100:



X100

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

n, p y q son, independientemente entre sí, 0, 1 ó 2;

una línea punteada es un enlace simple o doble;

R_1, R_2, R_3 y R_4 están seleccionados independientemente entre sí del

hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6) tioalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), monoalquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6),

$-(CH_2)_{0-4}$-arilo o $-(CH_2)_{0-4}$-heteroarilo,

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6),

$-(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo C_3-C_7, donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6);

R_z, R_z', R_z'' y R_z''' son, de modo independiente entre sí,

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6),

hidroxi, nitro, halógeno, $-CO_2H$, ciano,

$-(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{142}R_{144}$, donde R_{142} y R_{144} son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxilalquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), haloalquilo, cicloalquilo C_3-C_7, -(alquil C_1-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-

C_3), -alquenilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces dobles, -alquinilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces triples, -cadena de alquilo C_1-C_6 con un enlace doble y un enlace triple, $-R_1$-arilo, donde R_1-arilo es tal como se definió con anterioridad o $-R_1$-heteroarilo,

$-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquenilo C_2-C_{12}), $CH_2)_{0-4}$-CO-alquinilo (C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-arilo, donde R_1-arilo es tal como se definió con anterioridad, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-heteroarilo, donde R_1-heteroarilo es tal como se definió con anterioridad, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-heterociclo, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{146} donde R_{146} es heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1-4 de alquilo C_1-C_6,

$-(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{148}, donde R_{148} está seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_{0-2}-(R_1$-arilo), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7 y $-(CH_2)_{0-2}-(R_1$-heteroarilo),

$-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-N $R_{142}R_{144}$, $-(CH_2)_{0-4}$-SO-(alquilo C_1-C_8), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{148})-CO-O-R_{148}, $-(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{148})-CO-N(R_{148})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N-CS-N(R_{148})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N(-H o R_{148})-CO-R_{142}, $-(CH_2)_{0-4}$-$NR_{142}R_{144}$, $-(CH_2)_{0-4}$-R_{146}, donde R_{2-4} es tal como se definió con anterioridad,

$-(CH_2)_{0-4}-O-CO-$(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{150})_2$, donde cada R_{150} es, en forma independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_4, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{148})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{148})_2$ $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{148})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{148})_2-CO_2H$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{148})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O$-halo(C_1-C_6)alquilo, $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6)$alquilo, cicloalquilo C_3-C_7, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3, halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6),

$-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_{148})-SO_2-R_{142}$ o $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cicloalquilo;

R_{35} es fenilo, ciclohexilo, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_3-C_6, furanilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-O-$(alquil C_1-C_6)-fenilo, $-CO_2-$(alquilo C_1-C_6) o -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6);

X e Y están seleccionados independientemente entre sí de O, NR_5, C(O), CR_1R_2, SO_2 y S,

donde R_5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, SO_2R_5', $C(O)R_5'$ donde R_5' es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), tioalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6),

aminoalquilo (C_1-C_6), monoalquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6),

-$(CH_2)_{0-4}$-arilo o -$(CH_2)_{0-4}$-heteroarilo,

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6),

-$(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo C_3-C_7, donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6);

R_{140} es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1-5 grupos seleccionados independientemente de

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6),

hidroxi, nitro, halógeno, $-CO_2H$, ciano,

-$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{142}R_{144}$, donde R_{142} y R_{144} son,

independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxilalquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), haloalquilo, cicloalquilo C_3-C_7, -(alquil C_1-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_3), - alquenilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces dobles, -alquinilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces triples, cadena de alquilo C_1-C_6 con un enlace doble y un enlace triple, $-R_1-_{arilo}$, donde el R_1-_{arilo} es tal como se definió con anterioridad o $-R_1-_{heteroarilo}$,

$-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquenilo C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-alquinilo (C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-_{arilo}, donde R_1-_{arilo} es tal como se definió con anterioridad, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_1-_{heteroarilo}$, donde $R_1-_{heteroarilo}$ es tal como se definió con anterioridad, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_1-_{heterociclo}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{146} donde R_{146} es heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1-4 de alquilo C_1-C_6,

$-(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{148}, donde R_{148} está seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_{0-2}-(R_1-_{arilo})$, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7 y $-(CH_2)_{0-2}-(R_1-_{heteroarilo})$,

$-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-N $R_{142}R_{144}$, $-(CH_2)_{0-4}$-SO-(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{148})-CO-O-R_{148}, -

$(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{148})- CO-N(R_{148})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-N-CS-N(R_{148})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H o R_{148})-CO-R_{142}, -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_{142}R_{144}$, -$(CH_2)_{0-4}$-R_{146} donde R_{N-4} es tal como se definió con anterioridad,

-$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(alquilo C_1-C_6), -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{150})$_2$, donde cada R_{150} es, en forma independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_4, -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{148})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{148})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{148})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{148})$_2$-CO_2H, -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{148})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-halo(C_1-C_6)alquilo, -$(CH_2)_{0-4}$-O-(C_1-C_6)alquilo, cicloalquilo C_3-C_7,

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3, halógeno, hidroxi, -SH, ciano, -CF_3, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6) y

-$(CH_2)_{0-4}$-N(-H o R_{148})-SO_2-R_{142} o -$(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo C_3-C_7.

En una forma de realización de mayor preferencia, q es 1.

En una forma de realización de mayor preferencia, dos o tres de R_z, R_z', R_z'' y R_z''' son hidrógeno y los otros uno o dos de R_z, R_z', R_z'' y R_z''' son hidroxi, nitro, halógeno, -CO_2H, ciano o alquilo C_1-C_6, donde

el alquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_6, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-

C_6).

Los compuestos preferidos de la fórmula X100 incluyen aquellos donde tres de R_x, R_x', R_x'' y R_x''' son hidrógeno y el otro es alquilo (C_1-C_6), halógeno o alcoxi (C_1-C_6).

Otros compuestos preferidos de la fórmula X100 incluyen aquellos donde R_{140} es fenilo sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_3, -halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6),

hidroxi, nitro, halógeno, $-CO_2H$, ciano,

$-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{142}R_{144}$, donde R_{142} y R_{144} son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo C_3-C_7.

Otros compuestos de la fórmula X100 también preferidos incluyen aquellos donde R_{140} es fenilo sustituido por

uno de hidroxi, nitro, halógeno, $-CO_2H$, ciano o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_3, -halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6); y

101

uno de $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{142}R_{144}$.

Otros compuestos preferidos de la fórmula X100 son aquellos donde R_{140} es fenilo sustituido por uno de $-C(O)NR_{142}R_{144}$ y R_{142} y R_{144} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

Los compuestos de la fórmula X100 de mayor preferencia incluyen aquellos donde R_{142} y R_{144} son iguales y son propilo.

Otros compuestos específicos de la fórmula X100 incluyen aquellos donde R_{35} es fenilo sustituido por 1-5 halógeno o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo (C_1-C_6), hidroxi, halógeno, alcoxi (C_1-C_6), amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6).

Los compuestos preferidos de la fórmula X100 incluyen aquellos donde R_{35} es fenilo sustituido por 2 halógenos.

Otros compuestos de la fórmula X100 también preferidos son aquellos donde R_{35} es 3,5-difluorofenilo.

Otros compuestos específicos de la fórmula X100 incluyen aquellos donde R_{140} es fenilo sustituido por

uno de hidroxi, nitro, halógeno, $-CO_2H$, ciano o alquilo C_1-C_6 donde el alquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_3, -halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6); y

102

uno de $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{142}R_{144}$.

Los compuestos específicos preferidos de la fórmula X100 son aquellos donde R_{140} es fenilo sustituido por uno de $-C(O)NR_{142}R_{144}$ y R_{142} y R_{144} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

Otros compuestos específicos preferidos de la fórmula X100 son aquellos donde R_{142} y R_{144} son iguales y son propilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula X100 son aquellos donde n es 1 y p es 0.

Otros compuestos de la fórmula X100 preferidos son aquellos donde las líneas de puntos representan todas enlaces simples.

En otros compuestos preferidos de la fórmula X100, R_1 es hidrógeno y X es SO_2.

En otros compuestos preferidos de Z100, Y es metileno.

Los compuestos de mayor preferencia de X100 son aquellos donde Z' es 2-propilo.

Otros compuestos de X100 de mayor preferencia son aquellos donde Y es metileno y R_2 es hidrógeno, hidroxialquilo (C_1-C_3) o alquilo (C_1-C_3).

Un grupo R_3 preferido es metilo.

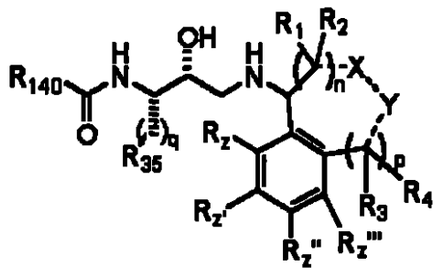
En otro aspecto específico de la fórmula X100, R_1 es hidrógeno;

X es SO_2 e Y es NR_5 o X es NR_5 e Y es SO_2, donde cada R_5 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o hidroxialquilo (C_1-C_6).

103

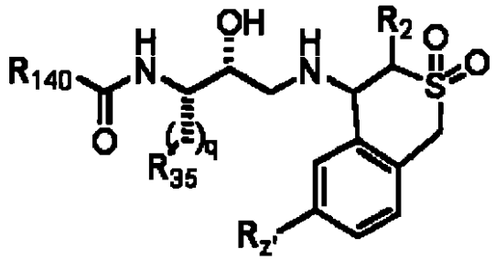
En un aspecto preferido de X100, R_1 es hidrógeno; X es C(O) e Y es NR_5 o X es NR_5 e Y es C(O), donde cada R_5 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o hidroxialquilo (C_1-C_6).

Los compuestos preferidos de la fórmula X100 incluyen aquellos de la fórmula X101



X101.

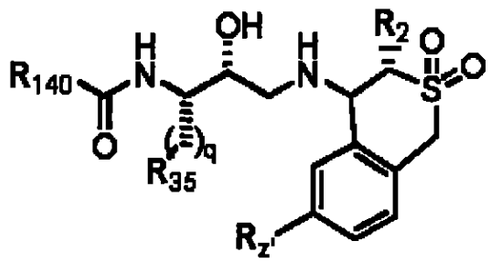
Otro compuestos preferidos de la fórmula X100 incluyen aquellos de la fórmula X102



X102.

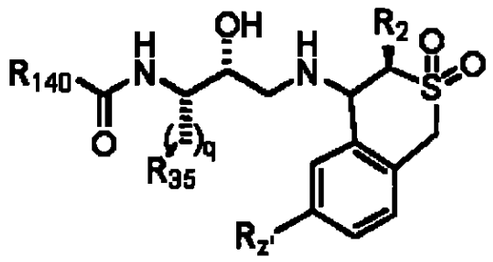
Los compuestos preferidos de la fórmula X100 incluyen aquellos de la fórmula X103

103 104



103.

Otros compuestos preferidos de la fórmula X100 incluyen aquellos de la fórmula X104



104.

Los compuestos preferidos de la fórmula X103 incluyen aquellos donde R_2 es alquilo (C_1-C_3).

Otros compuestos preferidos de la fórmula X103 incluyen aquellos donde R_2 es metilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula X103 incluyen aquellos donde R_2 es hidroxialquilo (C_1-C_3).

Los compuestos preferidos de la fórmula X104 incluyen aquellos donde R_2 es alquilo (C_1-C_3).

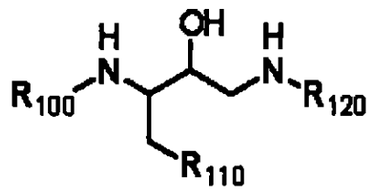
Otros compuestos preferidos de la fórmula X104 incluyen

104
105

aquellos donde R_2 es metilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula X104 incluyen aquellos donde R_2 es hidroxialquilo (C_1-C_3).

En un aspecto específico, la invención provee compuestos de la fórmula Z4:



Z4

donde

R_{100} es H, alcoxicarbonilo C_1-C_8, fenilalquilo C_1-C_6 o fenilalcoxicarbonilo C_1-C_6;

R_{110} es fenilalquilo C_1-C_6, tienilo, -S-fenilo, furanilo o benzodioxolilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o fenilalcoxi C_1-C_6; y

R_{120} es H, fenilalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 o fenilo, cicloalquilo C_1-C_8 alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por $-C(O)NR_{121}R_{122}$, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6,

alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6; donde R_{121} y R_{122} son, independientemente entre sí, H o alquilo C_1-C_6.

Los compuestos de mayor preferencia de Z4 incluyen aquellos donde R_{100} es butoxicarbonilo terciario.

Los compuestos de mayor preferencia de Z4 incluyen aquellos

R_{110} es fenilalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o fenilalcoxi C_1-C_6.

Los compuestos de mayor preferencia de Z4 incluyen aquellos donde R_{110} es monohalofenilo, dihalofenilo o trihalofenilo.

Los compuestos de mayor preferencia de Z4 incluyen aquellos donde

R_{110} es tienilo o -S-fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, benciloxi.

Los compuestos de mayor preferencia de Z4 incluyen aquellos donde R_{110} es furanilo o benzodioxolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, benciloxi.

Los compuestos de mayor preferencia de Z4 incluyen aquellos donde R_{120} es bencilo opcionalmente sustituido por 1,

2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

Los compuestos de mayor preferencia de Z4 incluyen aquellos donde R_{120} es ciclopropilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 o fenilo; o ciclopropilalquilo C_1-C_4, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

Los compuestos de mayor preferencia aún de Z4 incluyen aquellos donde

R_{110} es fenilalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o fenilalcoxi C_1-C_6; y

R_{120} es H o bencilo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

Los compuestos de Z4 de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{110} es fenilalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o fenilalcoxi C_1-C_6; y

R_{120} es ciclopropilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 o fenilo; o ciclopropilalquilo C_1-C_4, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6,

alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

Los compuestos de Z4 de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{110} es tienilo o -S-fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, benciloxi; y

R_{120} es H o bencilo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

Los compuestos de Z4 de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{110} es tienilo o -S-fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, benciloxi; y

R_{120} es ciclopropilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 o fenilo; o ciclopropilalquilo C_1-C_4, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

Los compuestos de Z4 de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{110} es furanilo o benzodioxolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que

108/109

son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o benciloxi.

R_{120} es H o bencilo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

Los compuestos de Z4 de mayor preferencia aún incluyen aquellos donde

R_{110} es furanilo o benzodioxolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o benciloxi;

R_{120} es ciclopropilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 o fenilo; o ciclopropilalquilo C_1-C_4, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

Otros compuestos de mayor preferencia de la presente invención son aquellos donde

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, H, $-SO_2NH$-propil-OH, $-SO_2NH$-etil-OH, $-SO_2NH$-etil-OCH_3, $-SO_2NH-CH(CH_3)_2-CH_2OH$, $-SO_2NH-(CH_2CH(OH)CH_3)$, $-SO_2NH$-etil-$NH(CH_3)$, $-SO_2NH(CH_2CH_2OH)_2$, $-SO_2NHCH(CH_3)CH_2OH$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_2CH(OH)CH_3)$, $-SO_2$-pirrolidina, $-SO_2$-(2,6-dimetilpiperidina), $-SO_2$-(2-propilpiperidina), $-SO_2$-(hidroxipropilo), $-C(O)$-(2-metoximetilpirrolidina), $-C(O)$-(2-

metilpirrolidina), -C(O)-(2,6-dimetilpirrolidina), -C(O)-(2-hidroximetilpirrolidina), -C(O)N(metil)(etilo), -C(O)N(metil)(propilo), -C(O)N(metil)(butilo), -C(O)N(propil)(butilo), -C(O)N(alil)(ciclopentilo), -C(O)N(alil)(ciclohexilo), -C(O)N(metil)(metilo), -C(O)N(etil)(etilo), -C(O)N(butil)(butilo), -C(O)N(isopropil)(isopropilo), -C(O)N(propil)(propilo), -C(O)N(metil)(ciclohexilo), -C(O)N(etil)(ciclohexilo), -C(O)NH(ciclobutilo), -C(O)NH(ciclopentilo), -C(O)N(CH_3)(ciclopentilo), -C(O)NH(2-metilciclohexilo), -C(O)NH(pentilo), -C(O)N(pentil)(pentilo), -C(O)NH(isopentilo), -C(O)NH(etoxietilo), -C(O)N(CH_3)(metoxietilo), -C(O)N(propil)(metoxietilo), -C(O)N(metoxietil)(metoxietilo), -C(O)N(etoxietil)(etoxietilo), -C(O)N(etil)(metoxietilo), -C(O)N(propil)(hidroxietilo), -C(O)N(hidroxietil)(etilo), etinilo, metilo, bromo, -N(CH_3)SO_2(CH_3), -N(CH_3)SO_2-tienilo, -N(hidroxipropil)SO_2CH_3, -CH_2)-SO_2-(CH_3) o -C(O)-CH(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$.

También de gran preferencia son los compuestos donde hay dos grupos R_{51}.

También gozan de gran preferencia los compuestos donde los grupos R_{51} están en las posiciones 3 y 5 del grupo fenilo.

Los compuestos de mayor preferencia de la presente invención son aquellos donde

R_{51} está independientemente seleccionado en cada caso del

grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, -C(O)N(alquenil C_2-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8), -C(O)NH(cicloalquilo C_3-C_8), -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), C(O)-(pirrolidina) opcionalmente sustituida por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alcoxialquilo o hidroxi, halógeno, -C(O)N(hidroxialquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH(alcoxialquilo), -C(O)N(alcoxialquil)(alcoxialquilo), -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alcoxialquilo), -C(O)N(hidroxialquil C_1-C_6)(alquilo), $-NHSO_2CF_3$, -N(alquil C_1-C_6)-SO_2-tienilo, -N(hidroxialquil C_1-C_6)SO_2-(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)alquilo C_1-C_4, oxazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, tiazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, pirazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, imidazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, isoxazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, pirimidinilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo o halógeno, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2$-imidazolilo, donde el anillo imidazol está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, -N(alquil C_1-C_6)SO_2(alquilo C_1-C_6), $-SO_2NH$-hidroxialquilo C_1-C_6, $-SO_2NH$-alquil C_1-C_6-NH(alquilo C_1-C_4), $-SO_2$-piperazinilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, $-SO_2$-pirrolidina opcionalmente sustituida por 1 ó 2 5 grupos metilo, $-SO_2$-piperidina opcionalmente sustituida por 1 ó 2 grupos alquilo C_1-C_4, $-SO_2N$(hidroxialquil C_1-C_4)(hidroxialquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$,

$-SO_2N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), alquinilo C_2-C_6, $-SO_2$-(hidroxialquilo C_1-C_6), $-SO_2NH$(hidroxialquilo C_1-C_6), $-SO_2N$(alquil C_1-C_6)(hidroxialquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2-(alquilo C_1-C_4) o -C(O)-(alquilo C_1-C_{10}).

Otros compuestos de mayor preferencia de la presente invención son aquellos donde

R_{S1} está independientemente seleccionado en cada caso del grupo que consiste en $-SO_2NH$-propil-OH, $-SO_2NH$-etil-OH, $-SO_2NH$-etil-OCH_3, $-SO_2NH-CH(CH_3)_2-CH_2OH$, $-SO_2NH-(CH_2CH(OH)CH_3)$, $-SO_2NH$-etil-$NH(CH_3)$, $-SO_2NH(-CH_2CH_2OH)_2$, $-SO_2NHCH(CH_3)CH_2OH$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_2CH(OH)CH_3)$, $-SO_2$-pirrolidina, $-SO_2$-(2,6-dimetilpiperidina), $-SO_2$-(2-propilpiperidina), $-SO_2$-(hidroxipropilo), -C(O)-(2-metoximetilpirrolidina), -C(O)-(2-metilpirrolidina), -C(O)-(2,6-dimetilpirrolidina), -C(O)-(2-hidroximetilpirrolidina), -C(O)N(metil)(etilo), -C(O)N(metil)(propilo), -C(O)N(metil)(butilo), -C(O)N(propil)(butilo), -C(O)N(alil)(ciclopentilo), -C(O)N(alil)(ciclohexilo), -C(O)N(metil)(metilo), -C(O)N(etil)(etilo), -C(O)N(butil)(butilo), -C(O)N(isopropil)(isopropilo), -C(O)N(propil)(propilo), -C(O)N(metil)(ciclohexilo), -C(O)N(etil)(ciclohexilo), -C(O)NH(ciclobutilo), -C(O)NH(ciclopentilo), -C(O)N(CH_3)(ciclopentilo), -C(O)NH(2-metilciclohexilo), -C(O)NH(pentilo), -C(O)N(pentil)(pentilo), -C(O)NH(isopentilo), -C(O)NH(etoxietilo), -C(O)N(metoxietil)(metoxietilo), -

C(O)N(CH_3)(metoxietilo), -C(O)N(propil)(metoxietilo), -C(O)N(etoxietil)(etoxietilo), -C(O)N(etil)(metoxietilo), -C(O)N(propil)(hidroxietilo), -C(O)N(hidroxietil)(etilo), etinilo, metilo, bromo, -N(CH_3)SO_2(CH_3), -N(CH_3)SO_2-tienilo, -N(hidroxipropil)SO_2CH_3, -(CH_2)-SO_2-(CH_3) o -C(O)-CH(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$.

Los compuestos de mayor preferencia de la presente invención son aquellos donde

R_{30} es piridilo que está insustituido o sustituido por 1 ó 2 grupos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH_2, -C(O)N(alquenil C_2-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8), -C(O)NH(cicloalquilo C_3-C_8), -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), C(O)-(pirrolidina) opcionalmente sustituida por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alcoxialquilo o hidroxi, halógeno, -C(O)N(hidroxialquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH(alcoxialquilo), -C(O)N(alcoxialquil)(alcoxialquilo), -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alcoxialquilo), -C(O)N(hidroxialquil C_1-C_6)(alquilo), -NHSO_2CF_3, -N(alquil C_1-C_6)-SO_2-tienilo, -N(hidroxialquil C_1-C_6)SO_2-(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)alquilo C_1-C_4, oxazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, tiazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, pirazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, imidazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, isoxazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo,

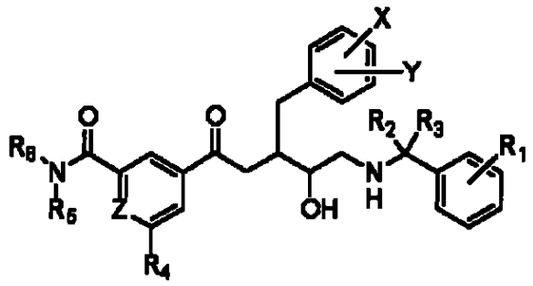
pirimidinilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo o halógeno, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2$-imidazolilo, donde el anillo imidazol está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, -N(alquil C_1-C_6)SO_2(alquilo C_1-C_6), $-SO_2NH$-hidroxialquilo C_1-C_6, $-SO_2NH$-alquil C_1-C_6-NH(alquilo C_1-C_4), $-SO_2$-piperazinilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, $-SO_2$-pirrolidina opcionalmente sustituida por 1 ó 2 grupos metilo, $-SO_2$-piperidina opcionalmente sustituida por 1 ó 2 grupos alquilo C_1-C_4, $-SO_2N$(hidroxialquil C_1-C_4)(hidroxialquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), alquinilo C_2-C_6, $-SO_2$-(hidroxialquilo C_1-C_6), $-SO_2NH$(hidroxialquilo C_1-C_6), $-SO_2N$(alquil C_1-C_6)(hidroxialquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2-(alquilo C_1-C_4) o -C(O)-(alquilo C_1-C_{10}).

Otros compuestos de mayor preferencia de la presente invención son aquellos donde

R_{30} es piridilo que está insustituido o sustituido por al menos un grupo que es $-SO_2NH$-propil-OH, $-SO_2NH$-etil-OH, $-SO_2NH$-etil-OCH_3, $-SO_2NH-CH(CH_3)_2-CH_2OH$, $-SO_2NH-(CH_2CH(OH)CH_3)$, $-SO_2NH$-etil-$NH(CH_3)$, $-SO_2NH(-CH_2CH_2OH)_2$, $-SO_2NHCH(CH_3)CH_2OH$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_2CH(OH)CH_3)$, $-SO_2$-pirrolidina, $-SO_2$-(2,6-dimetilpiperidina), $-SO_2$-(2-propilpiperidina), $-SO_2$-(hidroxipropilo), -C(O)-(2-metoximetilpirrolidina), -C(O)-(2-metilpirrolidina), -C(O)-(2,6-dimetilpirrolidina), -C(O)-(2-hidroximetilpirrolidina), -C(O)N(metil)(etilo), -

C(O)N(metil)(propilo), -C(O)N(metil)(butilo), -C(O)N(propil)(butilo), -C(O)N(alil)(ciclopentilo), -C(O)N(alil)(ciclohexilo), -C(O)N(metil)(metilo), -C(O)N(etil)(etilo), -C(O)N(butil)(butilo), -C(O)N(isopropil)(isopropilo), -C(O)N(propil)(propilo), -C(O)N(metil)(ciclohexilo), -C(O)N(etil)(ciclohexilo), -C(O)NH(ciclobutilo), -C(O)NH(ciclopentilo), -C(O)N(CH_3)(ciclopentilo), -C(O)NH(2-metilciclohexilo), -C(O)NH(pentilo), -C(O)N(pentil)(pentilo), -C(O)NH(isopentilo), -C(O)NH(etoxietilo), -C(O)N(CH_3)(metoxietilo), -C(O)N(propil)(metoxietilo), -C(O)N(metoxietil)(metoxietilo), -C(O)N(etoxietil)(etoxietilo), -C(O)N(etil)(metoxietilo), -C(O)N(propil)(hidroxietilo), -C(O)N(hidroxietil)(etilo), etinilo, metilo, bromo, -N(CH_3)SO_2(CH_3), -N(CH_3)SO_2-tienilo, -N(hidroxipropil)SO_2CH_3, -(CH_2)-SO_2-(CH_3) o -C(O)-CH(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$.

Otros compuestos preferidos de la fórmula X son aquellos de la fórmula Z5



Z5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_1-C_4, C_2-C_4 alquinilo o CF_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 y el carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo;

R_4 es oxazolilo opcionalmente sustituido por metilo, tiazolilo, alquinilo C_2-C_4 o alquilo C_1-C_4;

R_5 es alquilo C_1-C_4;

R_6 es alquilo C_1-C_4;

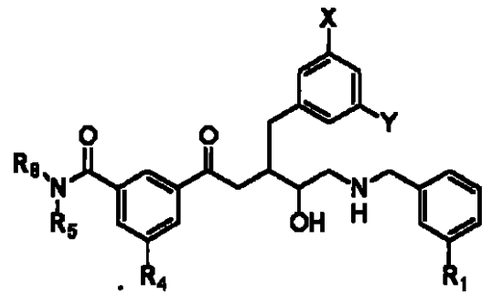
X e Y son, independientemente entre sí, halógeno;

Z es CH o N.

Los compuestos de preferencia dentro de la fórmula Z5 son aquellos donde Z es CH.

Dentro de este grupo, gozan de mayor preferencia aquellos donde R_2 y R_3 son ambos H.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z6



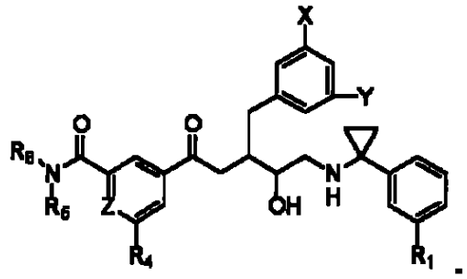
Los compuestos preferidos de la fórmula Z6 incluyen aquellos donde

R_1 es etilo, etinilo o CF_3; y R_4 es 2-oxazolilo opcionalmente sustituido por metilo, 2-tiazolilo, etinilo o metilo, de ahora en más, compuestos de Z6-1. Los compuestos preferidos de Z6-1 son aquellos donde R_5 es propilo; y R_6 es propilo. De mayor preferencia, R_1 es etilo; R_4 es 2-oxazolilo opcionalmente sustituido por metilo; y X e Y son ambos F.

Otros compuestos preferidos de Z6-1 son aquellos donde R_1 es etilo o CF_3; y R_4 es 2-tiazolilo. De mayor preferencia, R_5 es propilo; y R_6 es propilo; o R_5 es metilo; y R_6 es propilo o butilo; y X e Y son ambos F. También de gran preferencia son los compuestos donde R_1 es etilo. Son compuestos de particular preferencia aquellos donde R_1 es CF_3; R_5 es propilo; y R_6 es propilo.

Otros compuestos preferidos de Z6-1 son aquellos donde R_1 es etinilo; y R_4 es etinilo, metilo o 2-oxazolilo. De mayor preferencia, R_5 es propilo; y R_6 es propilo; y X e Y son ambos F. Aún de mayor preferencia son los compuestos donde R_4 es etinil o metilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z7

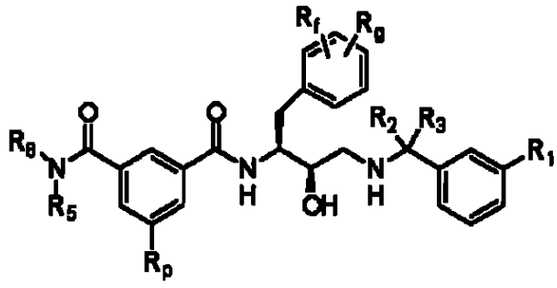


Z7

Los compuestos preferidos de Z7 son aquellos donde R_1 es etilo o etinilo; R_4 es metilo o 2-oxazolilo, de ahora en más, compuestos de la fórmula Z7-1.

Los compuestos preferidos de Z7-1 incluyen aquellos donde R_5 y R_6 son ambos propilo; y X e Y son ambos F. De mayor preferencia, Z es N; y R_4 es metilo. Aún de mayor preferencia son los compuestos de Z7-1 donde Z es CH; y R_4 es metilo o 2-oxazolilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z8



Z8

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

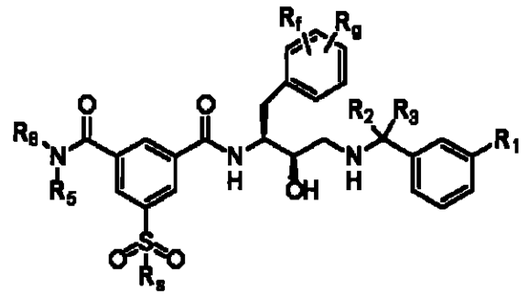
R_p es hidrógeno;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 es alquilo C_1-C_2 sulfonilo;

R_6 es hidroxietilo o metoxietilo.

Otros compuestos de preferencia de la invención son aquellos de la fórmula Z9



Z9

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es (isopropil)alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

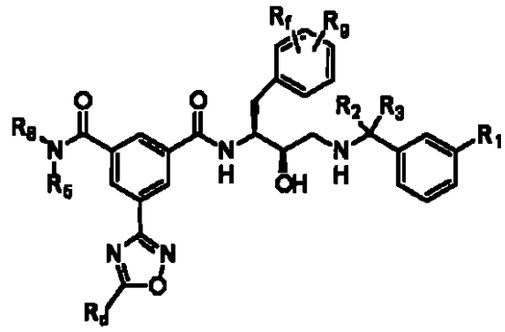
R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4; y

R_8 es alquilo C_1-C_2, hidroxialquilo (C_2-C_4), N-[hidroxialquil(C_2-C_4)]-N-(C_1-C_2)alquilamino, N-metil-N-(alquil C_4 (t-butil))amino o alquilamino C_1-C_4 (C_2).

Los compuestos preferidos de la fórmula Z-9 incluyen aquellos donde R_8 es N-[hidroxialquil(C_4)]-N-metilamino. Gozan de particular preferencia aquellos donde R_8 es N-(hidroxi-t-

butil)-N-metilamino. Por "hidroxi-t-butilo" se entiende un grupo 1-hidroxi-1-metil-etilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z10



Z10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_2-C_3;

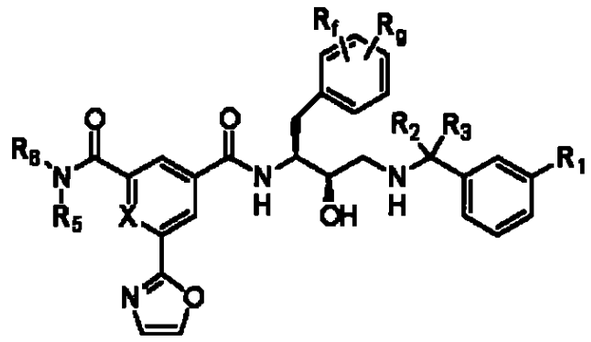
R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_1-C_4; y

R_d es alquilo C_1-C_2, N-hidroxialquil(C_2-C_3)-N-alquilamino (C_1-C_2) o alquilamino C_1-C_2.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z11



Z11

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

X es nitrógeno o CH;

R_1 es alquilo C_2-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_3), dialquilamino (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), monoalquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2) o dialquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2);

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_f y R_g son ambos hidrógeno o, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, metilo o C_2-alquilo C_3-C_4, donde al menos uno de R_5 y R_6 no es metilo.

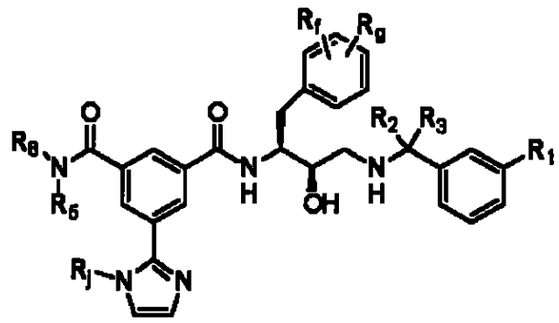
Los compuestos preferidos de Z11 incluyen aquellos donde cada uno de R_5 y R_6 es alquilo C_3, de ahora en adelante, compuestos de Z1-1. Los compuestos de mayor preferencia aún de Z11 son aquellos donde cada uno de R_5 y R_6 es propilo.

Los compuestos preferidos de Z11-1 son aquellos donde X es CH. De mayor preferencia, R_1 es dialquilamino (C_1-C_2). Aún de

mayor preferencia son aquellos donde al menos uno de R_5 y R_6 es propilo.

Otros compuestos preferidos de Z11-1 son aquellos donde X es nitrógeno. De mayor preferencia, ni R_5 ni R_6 son metilo. Otros compuestos de Z11-1 de preferencia son aquellos donde R_1 es dialquilamino (C_1-C_2) alquilo (C_1-C_2).

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z12



Z12

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_2-C_3;

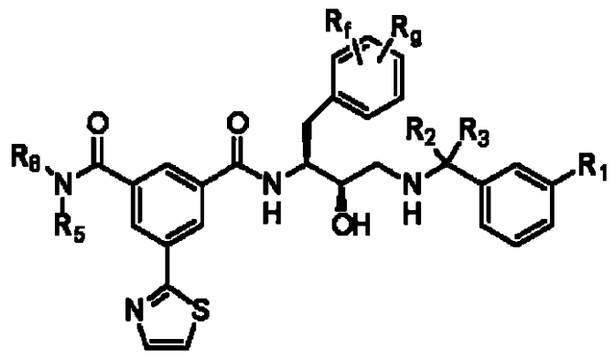
R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4; y

R_j es hidrógeno o alcoximetilo C_1-C_2.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z13



Z13

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquinilo C_2-C_4, alquilo C_2-C_4 o trifluorometilo;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4; o uno de R_5 y R_6 es metilo o etilo y el otro es alquilo C_3 o C_4.

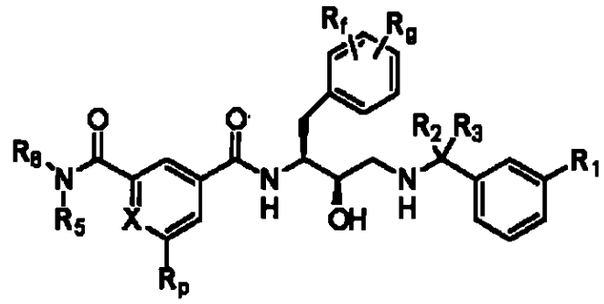
Los compuestos preferidos de la fórmula Z13 incluyen aquellos donde R_1 es C_3 alquilo, de mayor preferencia, isopropilo. Aún de mayor preferencia son los compuestos donde R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, propilo o butilo. Aún de mayor preferencia son los compuestos donde tanto R_2 como R_3 son hidrógeno. Tienen preferencia particular aquellos donde tanto R_f como R_g son cloro o flúor.

Otros compuestos preferidos de Z13 son aquellos donde R_1 es etilo o trifluorometilo, de ahora en adelante, compuestos

de Z13-1. Entre éstos, se prefieren compuestos donde R_5 sea metilo o etilo y R_6 sea alquilo C_3-C_4. Tienen mayor preferencia aún aquellos donde R_6 es propilo o butilo. Gozan de particular preferencia aquellos donde R_6 es butilo y R_5 es metilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula Z13 son aquellos donde R_5 es metilo, de ahora en adelante, compuestos de Z13-2. Los compuestos preferidos de Z13-2 incluyen aquellos donde tanto R_f como R_g son cloro o flúor. De mayor preferencia, tanto R_2 como R_3 son hidrógeno.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z14



Z14

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

X es nitrógeno o N^+-O-;

R_1 es alquinilo C_2-C_4, ciano o alquilo C_1-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_p es hidrógeno o alquilo C_1-C_2; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

Los compuestos preferidos de Z14 son aquellos donde X es nitrógeno; R_1 es alquinilo C_2-C_3; R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos; y R_p es alquilo C_1-C_2. Aún de mayor preferencia son los compuestos donde X es nitrógeno; y R_1 es C_2 alquinilo.

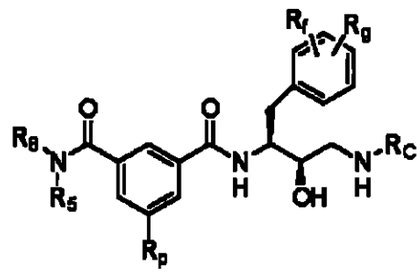
Otros compuestos preferidos de Z14 son aquellos donde X es nitrógeno; R_1 es alquilo C_1-C_2, preferentemente, etilo; R_2 y R_3 son hidrógeno; y R_p es hidrógeno o alquilo C_1-C_2.

Otros compuestos de preferencia de Z14 son aquellos donde X es nitrógeno; R_1 es alquilo C_1-C_2; R_2 y R_3 son hidrógeno; y R_p es ciano.

Otros compuestos de preferencia de Z14 son aquellos donde X es nitrógeno; R_1 es alquilo C_2-C_3; R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos; y R_p es alquilo C_1-C_2.

Los compuestos preferidos de Z14 incluyen aquellos donde tanto R_f como R_g son cloro o flúor. Otros compuestos de preferencia de Z14 son aquellos donde R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, propilo o butilo.

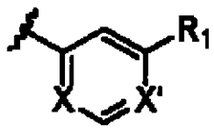
Otros compuestos de preferencia de la invención son aquellos de la fórmula Z15



Z15

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_C es un grupo de la fórmula



donde uno de X y X' es nitrógeno y el otro es CH y R_1 es alquilo C_2-C_4;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_p es alquilo C_1-C_2; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo o alquilo C_3-C_4.

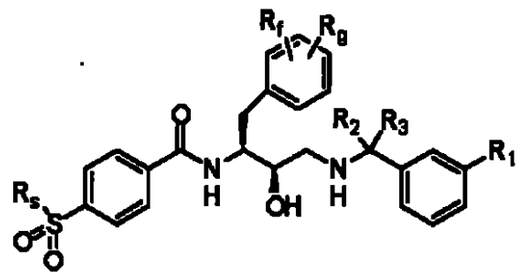
Los compuestos preferidos de Z15 incluyen aquellos donde X es nitrógeno; X' es CH; y R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, propilo o butilo.

Otros compuestos preferidos de Z15 son aquellos donde X es CH; X' es nitrógeno; y R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, propilo o butilo.

Los compuestos de especial preferencia de Z15 incluyen aquellos donde uno de R_5 y R_6 es hidrógeno y el otro es butilo

C_4, de mayor preferencia, sec-butilo.

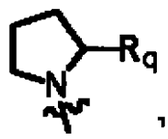
Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z16



Z16

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_s es metilamino, etilamino, C_3 alquilamino, di(alquil C_3)amino o un grupo de la fórmula



donde R_q es alcoxi C_1-C_2 alquilo (C_1-C_2);

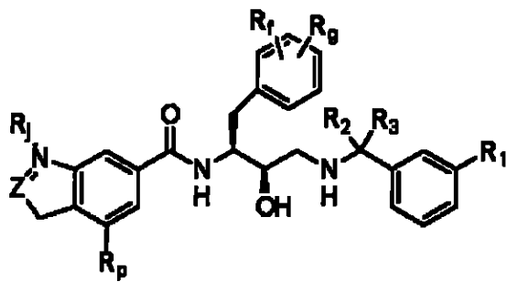
R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; y

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z17

127
128



Z17

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

Z es CH_2 cuando la línea de puntos representa un enlace simple o CH o un átomo de nitrógeno cuando la línea de puntos representa un enlace doble;

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_p es hidrógeno, ciano, alquilo C_1-C_3, amino, N-(alquilsulfonil C_1-C_3)-N-(alquil (C_1-C_3)) amino (es favorable cuando Z=CH), 2-oxazolilo o 1-pirrolilo opcionalmente sustituido por en las posiciones 2 y 5 por alquilo C_1-C_2; y

R_j es alquilo C_1-C_4.

Los compuestos preferidos de la fórmula Z17 incluyen aquellos donde Z es CH_2, de ahora en adelante, compuestos de Z17-1. Los compuestos preferidos de Z17-1 incluyen aquellos donde R_p es N-(alquilsulfonil C_1-C_3)-N-(alquil(C_1-C_3))amino.

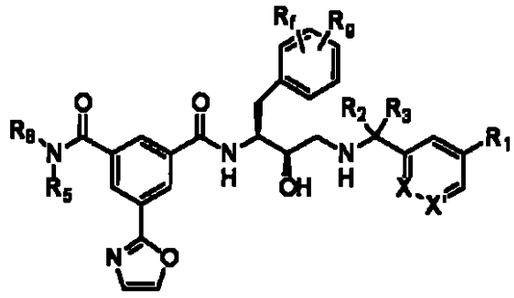
Otros compuestos preferidos de Z17 son aquellos donde R_j es metilo.

Otros compuestos de preferencia de Z17-1 son aquellos donde R_p es N-(metilsulfonil)-N-(alquil(C_1-C_2))amino; y R_j es alquilo C_3-C_4, preferentemente, butilo.

Otros compuestos preferidos de Z17 son aquellos donde R_p es 2-oxazolilo. En estos compuestos, Z es preferentemente CH_2 o CH.

Otros compuestos preferidos de Z17 son aquellos donde R_p es ciano; Z es CH_2 o CH; y R_j es alquilo C_3-C_4. Preferentemente, Z es CH y R_j es butilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z18



Z18

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde tanto X como X' son CH o uno de X y X' es nitrógeno y el otro es CH;

R_1 es alquinilo C_2-C_3, alquilo $C_{1,2}$-C_3 alquilo, amino, monoalquilamino (C_1-C_3) o dialquilamino (C_1-C_3), aminoalquilo, monoalquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2) o dialquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2);

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos;

R_f y R_g son ambos hidrógeno o, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, $C_{1,2,3}$-C_4 alquilo; o uno de R_5 y R_6 es metilo o etilo y el otro es (butil)alquilo C_3 o C_4.

Los compuestos preferidos de Z18 incluyen aquellos de Z18-1, es decir, compuestos de la fórmula Z18 donde R_1 es alquilo C_2-C_3.

Otros compuestos preferidos de Z18 incluyen aquellos de Z18-2, es decir, compuestos de la fórmula Z18 donde R_1 es dialquilamino (C_1-C_3) y tanto R_f como R_g son cloro o flúor.

Otros compuestos preferidos de Z18 incluyen aquellos de Z18-3, es decir, compuestos de la fórmula Z18 donde R_1 es dialquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2) y tanto R_f como R_g son cloro o flúor.

Los compuestos de la fórmula Z18 de mayor preferencia incluyen aquellos donde X es nitrógeno; tanto R_f como R_g son flúor; R_1 es alquilo C_1-C_3; y R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos.

Los compuestos preferidos de Z18-1 incluyen aquellos donde tanto X como X' son CH; y R_f y R_g son ambos cloro o flúor, de ahora en adelante, compuestos de la fórmula Z18-1-A. Los

compuestos de mayor preferencia de Z18-1 son aquellos donde uno de R_5 y R_6 es metilo o etilo y el otro es alquilo C_3 o C_4, preferentemente, butilo.

Otros compuestos de mayor preferencia de Z18-1 incluyen compuestos de la fórmula Z18-1-B, es decir, compuestos de Z18-1 donde R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4. Los compuestos preferidos de Z18-1-B incluyen aquellos donde R_5 es alquilo C_3-C_4 y R_6 es etilo.

Otros compuestos preferidos de Z18-1-A son aquellos donde uno de R_5 y R_6 es metilo y el otro es alquilo C_3 o C_4, preferentemente, butilo.

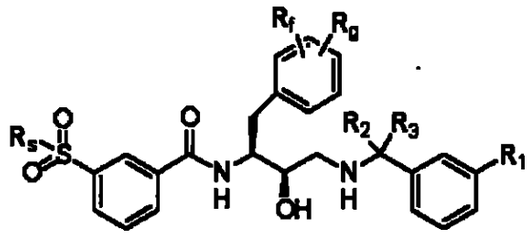
Otros compuestos preferidos de Z18-1-A son aquellos donde R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, propilo o butilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula Z18 son compuestos de la fórmula Z18-4, es decir, compuestos de la fórmula Z18 donde R_1 es alquinilo C_2. Los compuestos preferidos de Z18-4 incluyen aquellos donde tanto X como X' son CH; y R_f y R_g son ambos cloro o flúor.

Otros compuestos preferidos de Z18-1-A son aquellos donde R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, propilo o butilo.

Los compuestos preferidos de Z18-1-A, -1-B y Z18-4 son aquellos donde R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z19



Z19

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

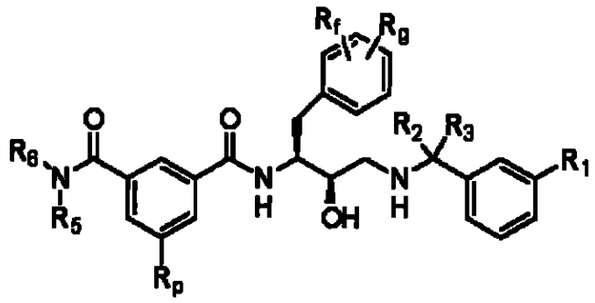
R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_8 es (t-butil)alquilo C_3-C_4, tiazolinilo o tiazolidinilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula Z19 incluyen aquellos donde R_8 es 2-tiazolidinilo o 2-tiazolinilo.

Otros compuestos preferidos de Z19 son aquellos donde R_8 es propilo o, de mayor preferencia, t-butilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z20



Z20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3 miembros;

R_p es piridilo, piperazinilo, amino, aminoalquilo (C_1-C_5), monoalquilamino (C_1-C_2) alquilo (C_1-C_5), dialquilamino (C_1-C_2) alquilo (C_1-C_5), monoalquilamino (C_1-C_3), dialquilamino (C_1-C_3), aminoalquinilo (C_3-C_4), monoalquilamino (C_1-C_2) alquinilo (C_3-C_4) o dialquilamino (C_1-C_2) alquinilo (C_3-C_4);

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

Los compuestos preferidos de la fórmula Z20 incluyen aquellos de la fórmula Z20-1, es decir, compuestos de Z20 donde R_5 y R_6 son ambos alquilo C_3.

Otros compuestos preferidos de la fórmula Z20 incluyen aquellos de la fórmula Z20-2, es decir, compuestos de Z20 donde R_2 y R_3 son hidrógeno.

Otros compuestos de preferencia de Z20 are compuestos de la fórmula Z20-3, es decir, compuestos de Z20 donde R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos.

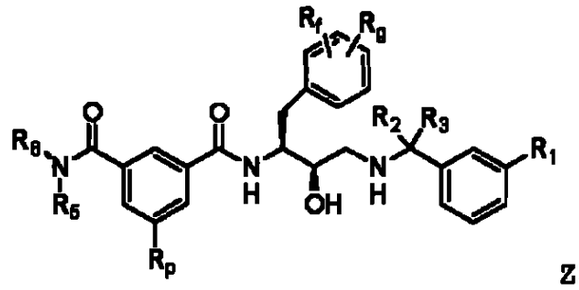
Los compuestos preferidos de Z20-1, -2 y -3 son aquellos donde R_p es 4-piridilo. Otros compuestos preferidos de la fórmula Z20-1, -2 y -3 son aquellos donde R_p es dietilamino o dimetilamino. Otros compuestos preferidos de la fórmulas Z20-

1, -2 y -3 son aquellos donde R_p es amino o alquilamino C_1-C_6. Otros compuestos también preferidos de Z20-1, -2 y -3 son aquellos donde R_p es 1-piperazinilo. Otros compuestos de preferencia de Z20-1, -2 y -3 incluyen compuestos donde R_p es aminoalquilo (C_2-C_4), donde el amino está opcionalmente monosustituido por alquilo C_1-C_2.

Otros compuestos preferidos de Z20 son aquellos donde R_p es dialquilamino (C_1-C_2) alquilo (C_3-C_5).

Los compuestos de especial preferencia de Z20-1, -2 y -3 son aquellos donde R_p es 3-(monoalquilamino (C_1-C_2))propin-1-ilo. Otros compuestos de Z20 de particular preferencia son aquellos donde R_p es 3-[monoalquilamino (C_1-C_2)]propilo o 4-[dialquilamino (C_1-C_2)]butilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z21



Z21

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquinilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

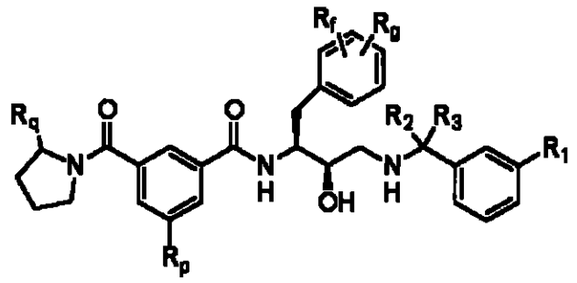
R_p es alquilo C_1-C_3;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4; o uno de R_5 y R_6 es metilo y el otro es alquilo C_3 o C_4.

Los compuestos preferidos de la fórmula Z21 incluyen aquellos donde uno de R_5 y R_6 es metilo y el otro es butilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z22



Z22

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_1-C_2, alquinilo C_2-C_4 o alquilo C_3-C_4;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos;

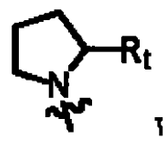
R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_p es alquilo C_1-C_3 o un grupo de la fórmula: R_sSO_2-, donde

R_s es

$R_{51}R_{61}N$- y R_{51} y R_{61} son, independientemente entre sí, hidrógeno o grupos alquilo C_1-C_4; o

un grupo de la fórmula:

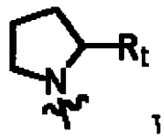


donde R_t es alcoxi C_1-C_2 alquilo (C_1-C_2);

y

R_q es alcoxi C_1-C_3 alquilo (C_1-C_2) o alquilo C_1-C_4.

Los compuestos preferidos de la fórmula Z22 incluyen aquellos donde R_1 es alquinilo C_2; R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos; y R_p es $RsSO_2$-, donde R_s es



Otros compuestos preferidos de la fórmula Z22 incluyen aquellos donde R_1 es alquilo C_1-C_2; R_2 y R_3 son hidrógeno; y R_p es $RsSO_2$-, donde R_s es amino C_3-C_4, preferentemente, propilo, de mayor preferencia, t-butilamino.

Otros compuestos preferidos de la fórmula Z22 incluyen aquellos donde R_1 es alquilo C_1-C_2; R_2 y R_3 son hidrógeno; R_p es alquilo C_1-C_2; y R_q es alquilo C_3-C_4, preferentemente, propilo o butilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula Z22 incluyen aquellos donde R_1 es alquilo C_1-C_2; R_2 y R_3 son hidrógeno; R_p es alquilo C_1-C_2; y R_q es propoxialquilo (C_1-C_2).

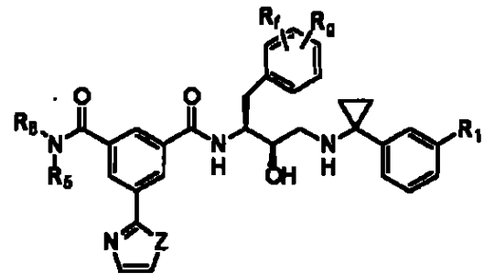
Otros compuestos preferidos de la fórmula Z22 incluyen aquellos donde R_1 es alquilo C_1-C_2; R_2 y R_3 son hidrógeno; R_p es alquilo C_1-C_2; y R_q es metoxialquilo (C_1-C_2).

Otros compuestos preferidos de la fórmula Z22 incluyen aquellos donde R_1 es alquilo C_1-C_2; R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos; R_p es alquilo C_1-C_2; y R_q es alquilo C_1-C_2.

Otros compuestos preferidos de la fórmula Z22 incluyen aquellos donde R_1 es alquilo C_1-C_2; R_2 y R_3 son hidrógeno; R_p es alquilo C_1-C_2; y R_q es alquilo C_1-C_2.

Gozan de particular preferencia los compuestos de Z22 donde R_1 es isopropilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z23



Z23

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

Z es oxígeno o nitrógeno;

R_1 es cloro, bromo, hidrógeno o alquilo C_1-C_2;

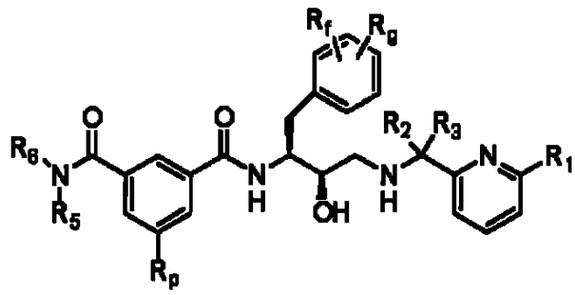
R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno; y

137
138

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4; o uno de R_5 y R_6 es metilo y el otro es (butil)alquilo C_3 o C_4.

Los compuestos preferidos de la fórmula Z23 son aquellos donde R_1 es bromo y Z es oxígeno. Los compuestos de especial preferencia de Z23 son aquellos donde uno de R_5 y R_6 es metilo y el otro es butilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z24



Z24

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_1-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

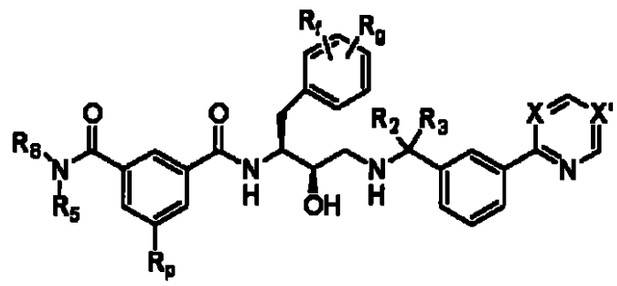
R_p es alquilo C_1-C_2;

R_f y R_g son ambos hidrógeno o, independientemente entre sí, halógeno; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

Los compuestos preferidos de la fórmula Z24 incluyen aquellos donde R_1 es etilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z25



Z25

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde uno de X y X' es nitrógeno y el otro es CH o CR_1;

R_1 es alquilo C_1-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

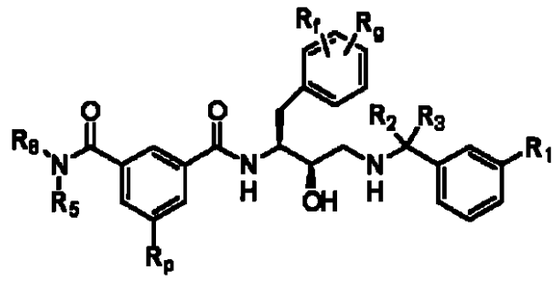
R_p es alquilo C_1-C_2;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

Los compuestos preferidos de Z25 incluyen compuestos donde X es CH y X' es nitrógeno. De particular preferencia, los compuestos de la fórmula Z25 incluyen aquellos donde R_1 es etilo.

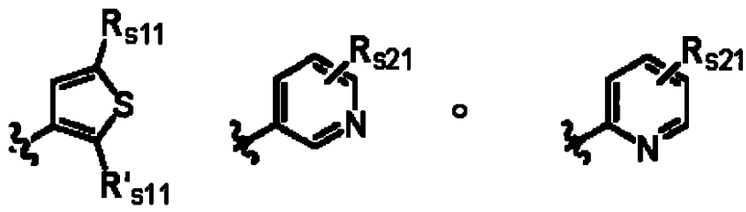
Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z26



Z26

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es un grupo de la fórmula:



donde uno de R_{s11} y R'_{s11} es hidrógeno y el otro es acilo C_1-C_3; cada R_{s21} es alcoxi C_1-C_3, halógeno o ciano;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

R_p es alquilo C_1-C_2;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

Los compuestos preferidos de la fórmula Z26 incluyen compuestos de Z26 donde R_1 es 6-alcoxipiridin(C_1-C_2)-2-ilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula Z26 incluyen compuestos de Z26 donde R_1 es 2-formiltien-3-ilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula Z26 incluyen

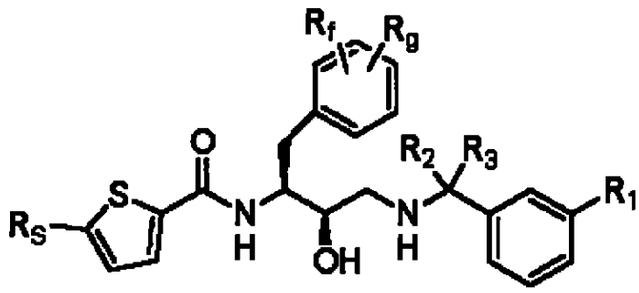
compuestos de Z26 donde R_1 es 5-formiltien-3-ilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula Z26 incluyen compuestos donde R_{221} es ciano.

Otros compuestos de la fórmula Z26 de preferencia incluyen compuestos de Z26 donde R_1 es 5-cianopirid-3-ilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula Z26 son aquellos de la fórmula Z26-1, es decir, compuestos de Z26 donde R_1 es 6-halopirid-3-ilo. Los compuestos de especial preferencia de Z26-1 son aquellos donde el halógeno en R_1 es flúor o cloro.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z27



Z27

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_1-C_3;

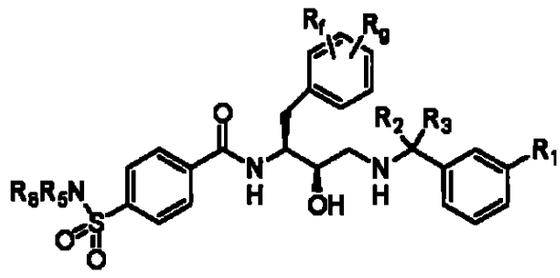
R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

R_S es alquilsulfonilo C_1-C_3 o C_1-C_3 alquilsulfonilalquilo (C_1-C_3); y

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno.

De preferencia, R_1 en los compuestos de la fórmula Z27 es etilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z28



Z28

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

R_5 y R_6 representan, de modo independiente, (a) alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por fenilo y (b) fenilo opcionalmente sustituido por halógeno; y

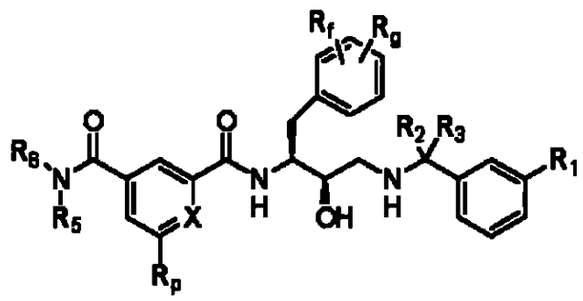
R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno.

Los compuestos preferidos de la fórmula Z28 incluyen aquellos donde R_5 es metilo opcionalmente sustituido por fenilo y R_6 es fenilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula Z28 incluyen aquellos donde R_5 es alquilo C_1-C_2 y R_6 es 4-halofenilo, preferentemente, 4-clorofenilo.

143

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z29



Z29

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

X es nitrógeno o N^+-O^-;

R_1 es alquinilo C_2-C_4 o alquilo C_1-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos;

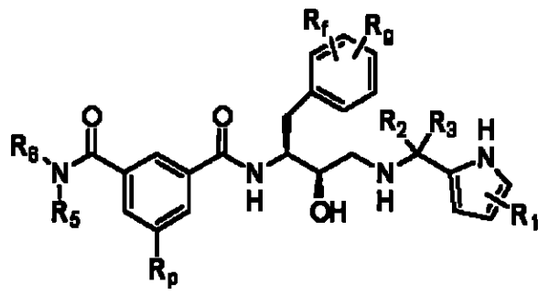
R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_p es hidrógeno o alquilo C_1-C_2; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

Los compuestos preferidos de la fórmula Z29 incluyen aquellos donde R_1 es etilo. Los compuestos de la fórmula Z29 de mayor preferencia incluyen aquellos donde X es nitrógeno; R_p es alquilo C_1-C_2; y R_1 es etilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z30



Z30

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

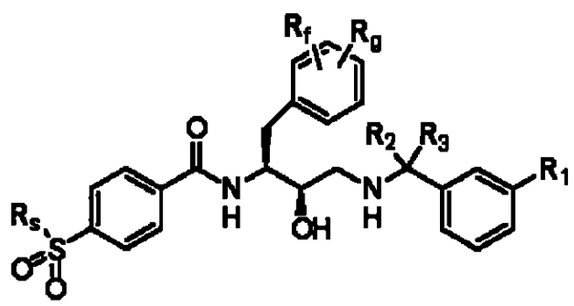
R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

R_p es alquilo C_1-C_2;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

Otro grupo de preferencia de los compuestos de la invención está representado por la fórmula Z31



Z31

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_s es $NR_{s31}R_{s41}$, donde

R_{s31} es alquilo C_1-C_2; y

R_{s41} es alquilo C_1-C_6, alilo, cianoalquilo (C_1-C_3),

cicloalquilo (C_4-C_7), piridilalquilo (C_1-C_3), fenilo, fenilalquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), monoalquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2) o dialquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2);

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; y

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno.

Los compuestos preferidos de la fórmula Z31 incluyen aquellos donde R_{841} es piridiletilo o feniletilo.

Otros compuestos preferidos de Z31 son aquellos donde R_{841} es dietilaminoalquilo (C_1-C_2), de mayor preferencia, dietilaminometilo.

Otros compuestos de preferencia de Z31 son aquellos donde R_{841} es alquilo C_3-$_5$.

Los compuestos de la fórmula Z31 de particular preferencia incluyen aquellos donde R_8 es (2-cianoetil)(metil)amino.

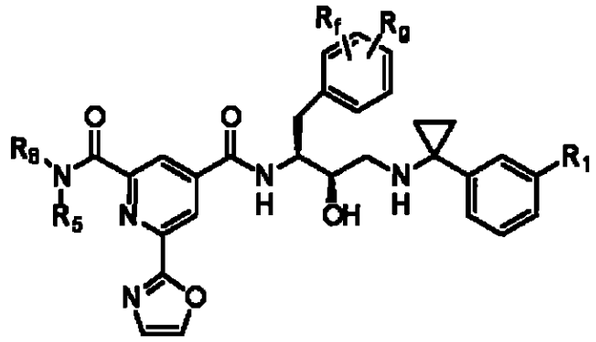
Otros compuestos de la fórmula Z31 de particular preferencia incluyen aquellos donde R_8 es (ciclohexil)(metil)amino.

En otro aspecto de preferencia de la fórmula Z31, R_{841} es alquilo C_1-C_6, alilo, cianoalquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_4-C_7), piridilalquilo (C_1-C_3), fenilo o fenilalquilo (C_1-C_3).

En otro aspecto preferido de Z31, R_{841} es fenilo o ciclohexilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos

de la fórmula Z32



Z32

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquinilo C_2-C_3 o alquilo C_1-C_3;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_1-C_4. (de preferencia, dipropilo y (metil)(propilo))

Los compuestos preferidos de la fórmula Z33 incluyen aquellos donde R_5 y R_6 son alquilo C_3.

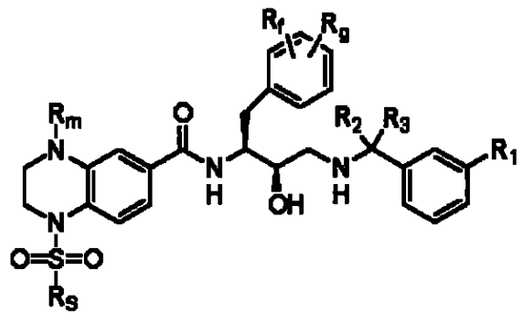
Otros compuestos preferidos de la fórmula Z33 incluyen aquellos donde R_5 es metilo y R_6 es alquilo C_3.

Los compuestos de la fórmula Z33 de preferencia incluyen aquellos donde R_1 es etilo.

Otros compuestos de la fórmula Z33 de particular preferencia incluyen aquellos donde tanto R_5 como R_6 son propilo o R_5 es metilo y R_6 es propilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos

de la fórmula Z33



Z33

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_s es alquilo C_1-C_4;

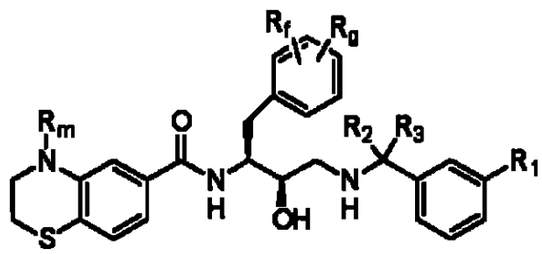
R_m es alquilo C_1-C_4;

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; y

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z34



Z34

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_m es alquilo C_1-C_4;

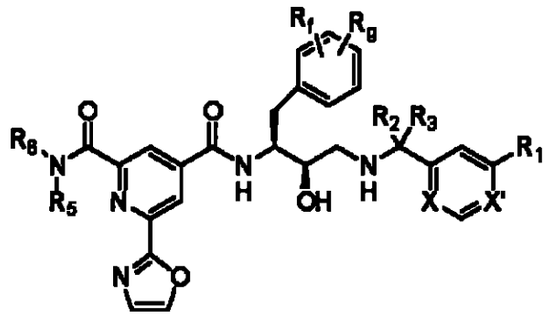
147
148

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; y

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z35



Z35

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde uno de X y X' es CH y el otro es N;

R_1 es alquinilo C_2-C_4; aminoalquilo (C_1-C_3), monoalquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2) o dialquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2);

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, C_1-alquilo C_3-C_4.

Los compuestos preferidos de la fórmula Z35 incluyen aquellos donde R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros

con el átomo de carbono al que están unidos; X es N; y X' es CH.

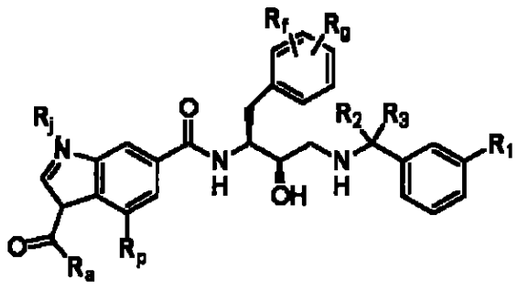
Otros compuestos preferidos de la fórmula Z35 incluyen aquellos de la fórmula Z35-1, es decir, compuestos de Z35 donde R_2 y R_3 son hidrógeno; X' es N; y X es CH.

Los compuestos de Z35 de mayor preferencia incluyen aquellos donde R_1 es alquinilo C_2.

Los compuestos de especial preferencia de Z35 incluyen aquellos donde R_1 es dialquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_3).

Otros compuestos de Z35 de particular preferencia incluyen aquellos donde R_1 es dimetilaminoalquilo (C_1-C_2).

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z36



Z36

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_p es hidrógeno, ciano, alquilo C_1-C_3, amino, N-

(alquilsulfonil C_1-C_3)-N-(alquil (C_1-C_3))amino, 2-oxazolilo o 1-pirrolilo opcionalmente sustituido en las posiciones 2 y 5 por alquilo C_1-C_2;

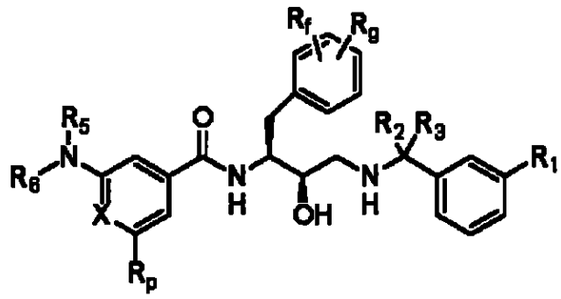
R_a es alquilo C_1-C_3 o trifluorometilo; y

R_j es alquilo C_1-$C_{(4)5}$.

Los compuestos preferidos de Z36 incluyen aquellos donde R_j es metilo o etilo y R_p es hidrógeno, metilo o etilo.

Otros compuestos preferidos de Z36 incluyen aquellos donde R_j es metilo y R_p es hidrógeno.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z37



Z37

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

X es nitrógeno o N^+-O-;

R_1 es alquinilo C_2-C_4, ciano o alquilo C_1-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

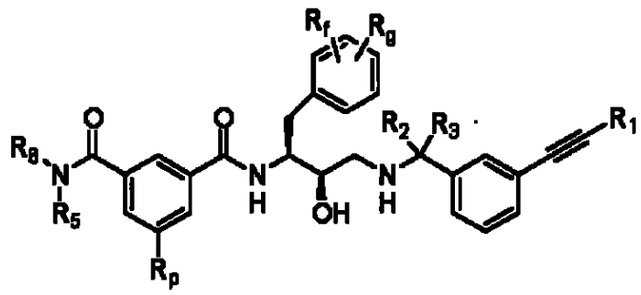
150
151

R_p es hidrógeno, ciano o alquilo C_1-C_2; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_1-C_4.

Los compuestos preferidos de la fórmula Z37 incluyen aquellos de la fórmula Z37-1, es decir, compuestos de Z37 donde X es N. Los compuestos preferidos de Z37-1 incluyen aquellos donde R_p es ciano. Los compuestos de Z37-1 de mayor preferencia son aquellos donde R_5 es metilo y R_6 es alquilo C_2-C_4. Los compuestos de especial preferencia de Z37-1 son aquellos donde R_6 es propilo.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula Z38



Z38

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es hidrógeno o metilo;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3 miembros;

R_p es alquinilo C_2-C_3 o alquilo C_1-C_3;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

En los compuestos preferidos de la fórmula Z38, cuando R_p es metilo, R_2 y R_3 forman un anillo de 3 miembros. De mayor preferencia, los compuestos de Z38 son aquellos donde R_1 es hidrógeno y tanto R_2 como R_3 son hidrógeno.

Los compuestos de Z38 de mayor preferencia aún son aquellos donde R_1 es hidrógeno y R_2 y R_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3 miembros.

Otros compuestos preferidos de Z38 son aquellos donde tanto R_f como R_g son cloro o flúor. Entre los compuestos de Z39 de particular preferencia se destacan aquellos donde tanto R_f como R_g son flúor y están en las posiciones 3 y 5 con respecto al punto de unión con el grupo fenilo.

Los compuestos de la invención inhiben la beta-secretasa y, en consecuencia, son útiles para tratar y prevenir el mal de Alzheimer. Los compuestos de la invención se preparan por medio de métodos conocidos para los especialistas en el arte a partir de los compuestos de partida también conocidos por el especialista en el arte. La química de procesos es conocida para el experto en el arte. El proceso más general para preparar los compuestos de la invención se expone en la figura A. La química se encuentra en franco avance y en resumen incluye los pasos de N-protección de un material de partida de un aminoácido (I) para producir el aminoácido (II) correspondientemente protegido, la reacción del aminoácido

153

(II) protegido con diazometano seguido de un proceso para adicionar un átomo de carbono a fin de producir el correspondiente compuesto protegido (III), la reducción del compuesto protegido (III) al correspondiente alcohol (IV), la formación del epóxido correspondiente (V), la apertura del epóxido (V) con una amina C-terminal, R_C-NH_2 (VI) para producir el correspondiente alcohol protegido (VII), al que luego se elimina el grupo de protección de nitrógeno a fin de producir la correspondiente amina (VIII), produciendo luego la reacción con un agente formador de amidas de la fórmula $(R_{N-1}-X_N)_2O$ o $R_{N-1}-X_N-X_2$ o $R_{N-1}-X_N-OH$ (IX) a fin de producir el compuesto de la invención.

La estructura de los compuestos de la invención conforman una parte de hidroxietilaminas, -NH-CH(R)-CH(OH)-. Puede ser preparada integralmente según métodos detallados en la literatura y conocidos por aquellos especialistas en el arte. Por ejemplo, *J. Med. Chem.*, 36, 288-291 (1992), *Tetrahedron Letters*, 28, 5569-5572 (1987), *J. Med. Chem.*, 38, 581-584 (1994) y *Tetrahedron Letters*, 38, 619-620 (1997) todos ellos revelan procesos para preparar compuestos tipo hidroxietilamina.

La figura A muestra un método general usado en la invención para preparar las aminas apropiadamente sustituidas (X). Los compuestos de la invención se preparan a partir del correspondiente aminoácido (I). Los aminoácidos (I) son bien

conocidos por los especialistas en el arte o pueden ser integralmente preparados a partir de compuestos conocidos mediante métodos perfectamente conocidos por aquellos especialistas en el arte. Las aminas sustituidas (X) de la invención presentan al menos dos centros enantioméricos, de los que resultan cuatro enantiómeros. El primero de esos centros enantioméricos deriva del material de partida del aminoácido (I). Se prefiere obtener comercialmente o producir el enantiómero deseado (S) antes que producir un mezcla enantioméricamente impura y luego tener que separar el enantiómero deseado (S). Se prefiere comenzar el proceso con un (S)-aminoácido (I) enantioméricamente puro de la misma configuración que aquella del producto de la amina sustituida (X).

El primer paso del proceso es proteger el grupo amino libre del (S)-aminoácido (I) con un grupo de protección amino para producir el (S)-aminoácido protegido (II) por métodos bien conocidos por aquellos especialistas en el arte. Los grupos de protección amino son bien conocidos por aquellos especialistas en el arte. Véase por ejemplo, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and sons, New York, N.Y., 1981, Chapter 7; "Protecting Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, New York, N.Y., 1973, capítulo 2. La función del grupo de protección amino es proteger la libre funcionalidad amino ($-NH_2$) durante las subsiguientes reacciones

sobre el (S)-aminoácido (I) que no se desarrollarán correctamente, ya sea porque el grupo amino podría reaccionar y sería funcionalizado de un modo que resulta inconsistente con su necesidad de presentarse libre para ulteriores reacciones, o el grupo amino libre podría interferir en la reacción. Cuando el grupo de protección amino ya no es necesario, se remueve por métodos conocidos para los especialistas en el arte. Por definición, el grupo de protección amino debe permitir su eliminación instantánea como es sabido por los especialistas en el arte a través de métodos muy conocidos por aquellos especialistas en el arte. Un grupo de protección amino adecuado será seleccionado del grupo que consiste en *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, formilo, tritilo, acetilo, tricloroacetilo, dicloroacetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, difluoroacetilo, fluoroacetilo, 4-fenilbenciloxicarbonilo, 2-metilbenciloxicarbonilo, 4-etoxibenciloxicarbonilo, 4-fluorobenciloxicarbonilo, 4-clorobenciloxicarbonilo, 3-clorobenciloxicarbonilo, 2-clorobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 3-bromobenciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-cianobenciloxicarbonilo, 2-(4-xenil)isopropoxicarbonilo, 1,1-difenilet-1-iloxicarbonilo, 1,1-difenilprop-1-iloxicarbonilo, 2-fenilprop-2-iloxi-carbonilo, 2-(*p*-toluil)prop-2-iloxicarbonilo, ciclopentaniloxicarbonilo, 1-

metilciclopentaniloxicarbonilo, · ciclohexaniloxicarbonilo, 1-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-(4-toluilsulfonil) etoxicarbonilo, 2-5 (metilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfino)etoxicarbonilo, fluorenilmetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-eniloxicarbonilo, 5-benzisoxalilmetoxicarbonilo, 4-acetoxibenciloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-etinil-2-propoxicarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, 4-(deciloxil)benciloxicarbonilo, isobornyloxicarbonilo y 1-piperidiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetil carbonato, -CH-CH=CH_2 y fenil-C(=N-)-H. Se prefiere que el grupo de protección sea *t*-butoxicarbonilo (BOC) y benciloxicarbonilo (CBZ), es de mayor preferencia que el grupo de protección sea *t*-butoxicarbonilo. Un experto en el arte conocerá los métodos para introducir un grupo de protección *t*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo y puede consultar adicionalmente a modo de guía T. W. Green y P. G. M. Wuts en "Protective Groups en Organic Chemistry," John Wiley and Sons, 1991.

El (S)-aminoácido protegido (II) es transformado en el correspondiente compuesto (S)-protegido (III) a través de dos métodos diferentes dependiendo de la naturaleza de R_2 y R_3. Si se desea que tanto R_2 como R_3 sean -H, se produce la reacción del (S)-aminoácido protegido (II) con diazometanos, tal como

es conocido por aquellos especialistas en el arte, seguido por la reacción de un compuesto de la fórmula H-X_1 a fin de producir el compuesto (S)-protegido (III). X_1 incluye -Cl, -Br, -I, -O-tosilato, -O-mesilato, -O-nosilato; se prefiere que -X_1 sea -Br o -Cl. Las condiciones aceptables de reacción incluyen la realización de la reacción en solventes inertes, como tal, pero sin limitarse a éter, tetrahidrofurano y similares. Las reacciones del (S)-aminoácido protegido (II) al compuesto (S)-protegido (III) se llevan a cabo por un período de tiempo entre 10 minutos y 1 día y a temperaturas en un rango de -78 grados a 20-25 grados C. Se prefiere producir las reacciones por un período de tiempo entre 1-4 horas y a temperaturas entre -30 grados a -10 grados C. En este proceso se adiciona un grupo metileno.

De modo alternativo, los compuestos (S)-protegidos de la fórmula (III) pueden prepararse convirtiendo en primer lugar el (S)-aminoácido protegido (II) en un correspondiente éster metílico o etílico, conforme a métodos bien establecidos en el arte, seguidos por un tratamiento con un reactivo de fórmula X_1-C(R_2)(R_3)-X_1 y una base metálica fuerte. La base se emplea para realizar un intercambio halógeno-metal, donde el -X_1 que se intercambia es un halógeno seleccionado de cloro, bromo o yodo. De la adición nucleofílica al derivado del éster se obtiene directamente el compuesto (S)-protegido (III). Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitarse a los mismos,

alquil-litios incluyendo, por ejemplo, *sec*-butil-litio, *n*-butil-litio y *t*-butil-litio. Las reacciones preferentemente se realizan a bajas temperaturas, tales como a -78 grados C. Condiciones adecuadas de reacción incluyen llevar a cabo la reacción en solventes inertes, tales como -pero sin limitarse a ellos- éter, tetrahidrofurano y similares. En caso de que tanto R_2 como R_3 sean hidrógeno, los ejemplos de X_1-C(R_2)(R_3)-X_1 incluyen dibromometano, diyodometano, cloroyodometano, bromoyodometano y bromoclorometano. Un experto en el arte conoce las condiciones de preferencia requeridas para llevar a cabo esa reacción. Además, en caso que R_2 y/o R_3 no sean -H, por la adición de -C(R_2)(R_3)-X_1 a ésteres del (S)-aminoácido protegido (II) a fin de producir el compuesto (S)-protegido (III), se incorpora un centro quiral adicional al producto, siempre y cuando R_2 y R_3 no sean iguales.

Luego se produce la reducción del compuesto (S)-protegido (III) por métodos bien conocidos por aquellos especialistas en el arte para la reducción de una cetona en el correspondiente alcohol secundario proporcionando el correspondiente alcohol (IV). Los medios y condiciones de reacción para reducir el compuesto (S)-protegido (III) en el correspondiente alcohol (IV) incluye, por ejemplo, borhidruro de sodio, borhidruro de litio, borano, hidruro de diisobutilaluminio e hidruro de litio y aluminio. El borhidruro de sodio es el agente de reducción preferido. Las reducciones son llevadas a cabo por

un período de tiempo entre 1 hora y 3 días a temperaturas a partir de -78 grados C a temperaturas elevadas hasta el punto de reflujo del solvente empleado. Se prefiere llevar a cabo la reducción entre -78 grados C y 0 grados C. En caso de usarse borano, puede usarse como complejo, por ejemplo, complejo de borano-sulfuro de metilo, complejo de borano-piperidina o complejo de borano-tetrahidrofurano. La combinación preferida de agentes de reducción y las condiciones de reacción necesarias son conocidas para aquellos especialistas en el arte, véase por ejemplo, Larock, R. C. en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989. La reducción del compuesto (S)-protegido (III) al correspondiente alcohol (IV) produce el segundo centro quiral (tercer centro quiral si R_2 y R_3 no son iguales). La reducción del compuesto (S)-protegido (III) produce una mezcla de enantiómeros del segundo centro, (S, R/S)-alcohol (IV). Esta mezcla enantiomérica es luego separada por medios conocidos para aquellos especialistas en el arte, tal como recristalización selectiva a baja temperatura o separación cromatográfica, por ejemplo mediante HPLC, empleando columnas quirales que pueden obtenerse comercialmente. El enantiómero que se usa en el residuo del proceso de la figura A es el (S,S)-alcohol (IV), dado que de este enantiómero se obtiene la deseada (S,R)-amina sustituida (X) anti-Alzheimer.

El (S,S)-alcohol (IV) es transformado en el correspondiente epóxido (V) por medios conocidos para aquellos especialistas en el arte. La estereoquímica del (S)-centro (IV) se mantiene al formar el epóxido (V). Un medio preferido es a través de la reacción con una base, por ejemplo, pero sin limitarse a ello, un ion de hidróxido generado a partir de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares. Las condiciones de reacción incluyen el uso de solventes de alcohol de C_1-C_6; se prefiere el etanol. Asimismo puede emplearse un cosolvente común, tal como por ejemplo, acetato de etilo. Las reacciones son llevadas a cabo a temperaturas en el rango de -45 grados C hasta la temperatura de reflujo del alcohol usado; los rangos de temperatura preferidos son de entre -20 grados C y 20-25 grados C.

Luego se produce la reacción del epóxido (V) con la amina C-terminal adecuadamente sustituida, R_C-NH_2 (VI) a través de medios conocidos para aquellos especialistas en el arte que abren el epóxido para producir el correspondiente (S,R)-alcohol protegido (VII) enantioméricamente puro. Las aminas C-terminales sustituidas, R_C-NH_2 (VI) de esta invención pueden obtenerse comercialmente o son conocidas por aquellos especialistas en el arte y pueden ser íntegramente preparadas a partir de los compuestos conocidos. Además, se prefiere que, si R_C es fenilo, esté sustituido en la posición 3 ó las posiciones 3,5.

Las condiciones adecuadas de reacción para abrir el epóxido (V) incluyen efectuar la reacción en un amplio rango de solventes comunes e inertes. Son de preferencia los solventes de alcohol de C_1-C_6, siendo de mayor preferencia el alcohol isopropílico. Las reacciones pueden llevarse a cabo a temperaturas en el rango de 20-25 grados C hasta la temperatura de reflujo del alcohol empleado. El rango de temperatura preferido para llevar a cabo la reacción es de entre 50 grados C hasta la temperatura de reflujo del alcohol empleado. Cuando la amina C-terminal sustituida (VI) es un 1-amino-3,5-cis-dimetilciclohexildicarboxilato se prepara preferentemente como sigue. Al dimetil-5-aminoisoftalato en ácido acético y metanol, se agrega rodio en alúmina en una botella a alta presión. La botella es luego saturada con hidrógeno a 55 psi y agitada durante 1 semana. Luego la mezcla se filtra a través de una capa de tierra de diatomeas y se lava tres veces con metanol, los solventes se eliminan a presión reducida (con calor) para obtener un concentrado. El concentrado es triturado con éter y filtrado nuevamente para obtener la deseada amina C-terminal (VI). Cuando la amina C-terminal sustituida (VI) es 1-amino-3,5-cisdimetoxiciclohexano, se prepara siguiendo el procedimiento general arriba indicado, realizando variaciones insignificantes y partiendo de 3,5-dimetoxianilina. Cuando la amina C-terminal sustituida (VI) es un grupo aminometilo,

donde el sustituyente en el grupo metilo grupo es un grupo arilo, por ejemplo NH_2-CH_2-$R_{C\text{-}arilo}$ y NH_2-CH_2-$R_{C\text{-}arilo}$ no puede obtenerse comercialmente, se prepara preferentemente como sigue. Un material de partida adecuado es el compuesto de aralquilo (apropiadamente sustituido). El primer paso es la bromación del sustituyente alquilo a través de métodos conocidos para aquellos especialistas en el arte, véase por ejemplo R.C. Larock en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, p. 313. Luego se provoca la reacción del haluro de alquilo con azida, a fin de obtener la aril-(alquil)-azida. Por último, se reduce la azida en la correspondiente amina mediante el catalizador de hidrógeno para obtener la amina C-terminal (VI) de la fórmula NH_2-CH_2-$R_{C\text{-}arilo}$. Las aminas C-terminales (VI) funcionalizadas adecuadamente pueden prepararse íntegramente por aquellos especialistas en el arte a través de métodos conocidos en la literatura, introduciendo modificaciones insignificantes. Las referencias seleccionadas de la literatura incluyen 1) Calderwood, *et al.*, *Tet. Lett.*, 1997, *38*, 1241, 2) Ciganek, *J. Org. Chem.*, 1992, *57*, 4521, 3) Thurkauf, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1990, *33*, 1452, 4) Werner, *et al.*, *Org. Syn., Coll. Vol. 5*, 273, 5) *J. Med. Chem.*, 1999, *42*, 4193, 6) *Chem. Rev.* 1995, *95*, 2457, 7) *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 3150, 8) Felman *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1992, *35*, 1183, 9) *J. Am. Chem. Soc.* 1970, *92*, 3700, 10) *J. Med. Chem.*, 1997, *40*, 2323.

La figura B revela un proceso alternativo para la producción del (S,R)-alcohol protegido (VII) enantioméricamente puro a partir del compuesto (S)-protegido (III). En el proceso alternativo, en primer lugar se provoca la reacción del compuesto (S)-protegido (III) con la amina C-terminal apropiadamente sustituida R_C-NH_2 (VI) usando las condiciones de preferencia antes descriptas para obtener la (S)-cetona protegida (XI) que luego es reducida aplicando las condiciones antes descriptas a fin de obtener el (S,R)-alcohol protegido (VII).

La figura C revela otro proceso alternativo para la obtención de un (S,R)-alcohol protegido (VII) enantioméricamente puro, pero esta vez a partir del epóxido (V). En el proceso de la figura C, se produce la reacción del epóxido (V) con azida a fin de obtener la correspondiente (S,R)-azida protegida (XII) enantioméricamente pura. Las condiciones para producir la apertura del epóxido mediada con la azida son conocidas por los especialistas en el arte, véase por ejemplo, J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition, John Wiley & Sons Publishers, 1985, p. 380. Luego la (S,R)-azida protegida (XII) es reducida a la correspondiente amina protegida (XIII) mediante métodos conocidos para los especialistas en el arte. Las condiciones de reducción preferidas para reducir la (S,R)-azida protegida (XII) en presencia de un grupo de N-protección de *t*-butoxicarbonilo

incluye hidrogenación catalítica, para lo cual las condiciones son conocidas por los especialistas en el arte. Las condiciones alternativas de reducción que pueden usarse para evitar la N-desprotección con grupos de protección diferentes al t-butoxicarbonilo son conocidas por aquellos especialistas en el arte, véase por ejemplo, R.C. Larock en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, p. 409.

El (S,R)-alcohol protegido (VII) es desprotegido frente a la correspondiente (S,R)-amina (VIII) a través de medios conocidos para los especialistas en el arte para la eliminación del grupo de protección amina. Los medios adecuados para la eliminación del grupo de protección amina dependen de la naturaleza del grupo de protección. Los especialistas en el arte que conocen la naturaleza de un grupo de protección específico, saben qué reactivo es preferible para su eliminación. Por ejemplo, se prefiere eliminar el grupo de protección preferido, BOC, disolviendo el (S,R)-alcohol protegido (VII) en una mezcla de ácido trifluoroacético/diclorometano. Al completarse, los solventes son eliminados a presión reducida para obtener la correspondiente (S,R)-amina (al igual que la correspondiente sal, por ejemplo, sal de ácido trifluoroacético) que es usada sin ulterior purificación. De todos modos, en caso deseado, puede purificarse la (S,R)-amina mediante medios bien conocidos por aquellos especialistas en el arte, tal como por

ejemplo, la recristalización. Además, en caso de desearse la forma no salina, que también puede obtenerse por medios conocidos para aquellos especialistas en el arte, tal como por ejemplo, preparando la amina de base libre a través del tratamiento de la sal en condiciones básicas suaves. Las condiciones adicionales de desprotección de BOC y condiciones de desprotección para otros grupos de protección pueden encontrarse en T.W. Green y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry," John Wiley and Sons, 1991, p. 309. Las sales típicas químicamente adecuadas incluyen trifluoroacetato y el anión de ácidos minerales, tal como cloruro, sulfato, fosfato; de preferencia son trifluoroacetato y cloruro.

Luego se provoca la reacción de la (S,R)-amina (VIII) con un agente formador de amida (IX) apropiadamente sustituido, tal como anhídrido, haluro de acilo o ácido de la fórmula $(R_{N-1}-X_N)_2O$ o $R_{N-1}-X_N-X_2$ o $R_{N-1}-X_N-OH$ (IX) a través de medios de acilación de nitrógeno conocidos para los especialistas en el arte, a fin de producir la correspondiente (S,R)-amina sustituida (X). Las condiciones de acilación de nitrógeno para la reacción de la (S,R)-amina (VIII) con un agente formador de amida (IX) a fin de obtener la correspondiente (S,R)-amina sustituida (X) son conocidos por los especialistas en el arte y pueden encontrarse en R.C. Larock en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, p. 981, 979 y 972. De

preferencia es que R_N sea seleccionado del grupo que consiste en:

R_{N-1}-X_N- donde X_N es -CO-, donde R_{N-1} es $R_{N\text{-arilo}}$ o $R_{N\text{-heteroarilo}}$ donde $R_{N\text{-arilo}}$ es fenilo, donde la sustitución sobre el fenilo es 1,3-, y donde $R_{N\text{-arilo}}$ o $R_{N\text{-heteroarilo}}$ son sustituidos con un -CO-NRN- $2R_{N-3}$,

R_{N-1}-X_N- donde X_N es -CO-, donde R_{N-1} es $R_{N\text{-arilo}}$ o $R_{N\text{-heteroarilo}}$, donde $R_{N\text{-arilo}}$ es fenilo sustituido por un alquilo-C_1, donde la sustitución sobre el fenilo es 1,3,5- y donde $R_{N\text{-arilo}}$ o $R_{N\text{-heteroarilo}}$ son sustituidos por un -CO-$NR_{N-2}R_{N-3}$,

R_{N-1}-X_N- donde X_N es -CO-, donde R_{N-1} es $R_{N\text{-heteroarilo}}$, donde $R_{N\text{-heteroarilo}}$ es sustituido por un -CO-$NR_{N-2}R_{N-3}$. Además es de preferencia que R_{N-2} y R_{N-3} sean iguales y sean alquilo C_3. Es de preferencia además que:

R_{N-1}-X_N- donde X_N es -CO-, donde R_{N-1} es $R_{N\text{-arilo}}$ donde $R_{N\text{-arilo}}$ es fenilo sustituido por un -CO-$NR_{N-2}R_{N-3}$ donde la sustitución sobre fenilo es 1,3-, R_{N-1}-X_N- donde X_N es -CO-, donde R_{N-1} es $R_{N\text{-arilo}}$ donde $R_{N\text{-arilo}}$ es fenilo sustituido por un alquilo C_1 y con un -CO-$NR_{N-2}R_{N-3}$, donde la sustitución sobre el fenilo es 1,3,5-. Es de preferencia que X_N es (A) -CO- y (B) -SO_2-; es de mayor preferencia que X_N sea -CO-. X_2 incluye -Cl, -Br; se prefiere que X_2 sea -Cl.

La acilación de nitrógeno de aminas primarias para producir amidas secundarias es una de las reacciones conocidas más antiguas. Los agentes formadores de amidas, $(R_{N-1}\text{-}X_N)_2O$ o R_{N}-

$_1$-X_N-X_2 o R_{N-1}-X_N-OH (IX) son conocidos para aquellos especialistas en el arte y pueden obtenerse comercialmente o pueden ser integralmente preparadas sobre la base de materiales de partida conocidos a través de métodos conocidos en la literatura. Se prefiere usar un agente de acilación de ácido isoftálico (IX) de la fórmula $R_{N-2}R_{N-3}N$-CO-fenil-CO- o un agente de acilación de ácido metilisoftálico (IX) de la fórmula

$R_{N-2}R_{N-3}N$-CO-(CH_3-)fenil-CO- donde la sustitución es ácido 5-metil-1,3-isoftálico. El ácido 5-metil-1,3-isoftálico de mayor preferencia es el ácido 3-[(N,N-dipropilamino) carbonil]-5-metilbenzoico (IX). Estos compuestos se preparan preferentemente como sigue. Un éster, preferentemente el monoéster metílico del ácido isoftálico o 5-metil-1,3-isoftalato de metilo es disuelto en una mezcla de THF/DMF. Se agrega 1,1'-carbonildiimidazol a 20-25 grados C. Luego se agrega la amina deseada ($H\text{-}NR_{N-2}R_{N-3}$). Luego de 3-24 horas de agitar a 20 grados C a la temperatura de reflujo del solvente, se divide la mezcla de la reacción entre cloruro de amonio acuoso saturado y un solvente orgánico no miscible con agua, tal como acetato de etilo. Las capas acuosas son separadas y se extraen dos veces más con el solvente orgánico (acetato de etilo). Se combinan los extractos orgánicos y luego se lavan con soluciones acuosas saturadas de bicarbonato y solución salina y se secan sobre sulfato de sodio anhidro o sulfato de

magnesio. De la filtración del agente de secado y la eliminación de solventes a presión reducida, se obtiene el éster metílico del $R_{N-2}R_{N-3}N$-CO-fenil-CO-O-CH_3 deseado o un agente de acilación de ácido metilisoftálico (IX) $R_{N-2}R_{N-3}N$-CO-(CH_3-)fenil-CO-O-CH_3. La purificación del éster (metílico) puede llevarse a cabo a través de la cromatografía en gel de sílice, realizando la elución con acetato de etilo en hexanos. El éster de isoftalato o éster de metilisoftalato de la mono-alquil o di-alquilamida es luego tratado con una solución acuosa de una base tal como hidróxido de litio en una cantidad mínima de THF/metanol/agua y se agita 3-24 horas a 20 grados C a la temperatura de reflujo del solvente. Los solventes son luego eliminados a presión reducida y subsiguientemente divididos entre agua y un solvente no miscible en agua tal como acetato de etilo. Si las emulsiones no permiten la separación de las dos fases, se agrega una pequeña cantidad de solución salina para ayudar a la separación. Se separa la fase acuosa, se extrae una vez más con un solvente no miscible en agua tal como acetato de etilo, por ejemplo. La fase acuosa es luego acidificada con ácido concentrado, preferentemente clorhídrico hasta pH = 3. La mezcla obtenida luego se extrae tres veces con un solvente no miscible en agua tal como acetato de etilo, por ejemplo. Estos extractos orgánicos combinados son secados sobre sulfato de sodio o de magnesio anhidro. El agente de secado es eliminado por filtración y el

solvente orgánico es eliminado a presión reducida para obtener el producto. El isoftalato/metilisoftalato de mono- o di-alquilamida es usado como tal en la próxima reacción con la (S,R)-amina (VIII) para obtener la (S,R)-amina sustituida (X).

En caso de desear la obtención de una amina primaria, R_{N-2} y R_{N-3} son ambos -H, se prefiere el siguiente procedimiento. Un éster, preferentemente el éster metílico de isoftalato o 5-metil-1,3-isoftalato de metilo es disuelto en una mezcla de THF/DMF. Se agrega CDI a 20-25 grados C. Luego de 5 a 30 minutos, se introduce gas de amonio en la mezcla a través de una aguja de jeringa durante 1 hora. La mezcla es enfriada a 0 grados C durante 1 hora. Se mantiene la reacción bajo agitación debajo de un balón de amonio durante la noche a 20-25 grados C, luego de lo cual la mezcla de la reacción se divide entre cloruro de amonio acuoso saturado y un solvente no miscible en agua, tal como acetato de etilo. Las fases son separadas y la fase acuosa se extrae dos veces más con acetato de etilo. Los extractos orgánicos son lavados con soluciones acuosas saturadas de bicarbonato y solución salina y secadas sobre sulfato de sodio o de magnesio anhidro. De la filtración del agente de secado y la eliminación de solventes a presión reducida, resulta el éster del ácido isoftálico o el agente de acilación del ácido isoftálico (IX). La purificación del éster (métilico) puede llevarse a cabo a través de la cromatografía sobre gel de sílice realizando la elución con isopropanol/

cloroformo. El éster de isoftalato o éster de metilisoftalato de la amida primaria es luego tratado con una solución acuosa de una base tal como hidróxido de litio en una cantidad mínima de THF/metanol/agua y se agita durante la noche a 20-25 grados C, luego de lo cual los solventes son eliminados a presión reducida y subsiguientemente divididos entre agua y un solvente no miscible en agua tal como acetato de etilo, por ejemplo. Si las emulsiones prohíben la separación de las dos fases, una pequeña cantidad de solución salina se agrega para ayudar en la separación. Se separa la fase acuosa, se extrae una vez más con un solvente no miscible en agua, tal como por ejemplo acetato de etilo. La fase acuosa es luego acidificada con ácido concentrado, preferentemente clorhídrico, hasta pH = 3. La mezcla obtenida luego se extrae tres veces con acetato de etilo. Estos extractos orgánicos combinados son secados sobre sulfato de sodio o de magnesio anhidro. El agente de secado es eliminado por filtración y el solvente orgánico es eliminado a presión reducida, para obtener el producto. El ácido isoftálico de la amida es usado como tal en la próxima reacción con (VIII) para obtener (X).

En caso de desear la ciclización de la amina para conformar un grupo tal como morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y pirrolidinilo, etc., se continúa con el siguiente procedimiento de preferencia. Un éster, preferentemente el éster metílico del ácido isoftálico o 5-

metil-1,3-isoftalato de metilo es disuelto en cloruro de metileno seco, agregándose tres gotas de DMF. La mezcla es enfriada a 0 grados C y luego se agrega cloruro de oxalilo. La mezcla se agita a 0 grados C por 30 minutos a dos horas, luego de lo cual los solventes son eliminados a presión reducida. El cloruro ácido es mantenido al vacío durante la noche. El cloruro ácido crudo es disuelto en metileno seco y enfriado a 0 grados C previo a la adición de la amina cíclica y una amina terciaria básica, tal como por ejemplo N-metilpiperidina. La mezcla de la reacción se agita a 0 grados C de 1 a 6 horas antes que los solventes sean eliminados a presión reducida. El residuo es diluido con agua y un solvente no miscible en agua tal como por ejemplo acetato de etilo, separándose luego las fases. La fase acuosa se extrae dos veces más con un solvente no miscible en agua tal como acetato de etilo, por ejemplo, se lavan los extractos orgánicos combinados con bicarbonato acuoso saturado y se secan sobre sulfato de sodio o de magnesio anhidro. Del filtrado del agente de secado y la eliminación de solventes a presión reducida se obtiene el producto amida cíclica. La amida cíclica es luego tratada con una base acuosa tal como hidróxido de litio en una cantidad mínima de THF/metanol/agua y se agita durante la noche a 20-25 grados C, luego de lo cual los solventes son eliminados a presión reducida y el residuo es luego dividido entre agua y un solvente no miscible en agua, tal como por ejemplo acetato

de etilo. La fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo. De la eliminación de agua de la fase acuosa a presión reducida, se obtiene el producto deseado, la amida cíclica (IX).

Si se desea que R_{M-1} sea un carbociclo, por ejemplo, pero sin limitarse a ello, ciclohexano, luego se puede partir con un dimetilisoftalato adecuadamente funcionalizado y a través de métodos enseñados en la literatura (Meyers, A.I., *Org. Sin.*, 1971, *51*, 103) podría reducirse el anillo de seis elementos con agentes de reducción, tal como rodio (5%) sobre alúmina en presencia de ácido acético y metanol en una atmósfera hidrogenada para aportar el correspondiente ciclohexandicarboxilato de dimetilo.

La figura D determina en adelante un proceso alternativo para la producción de la (S,R)-amina sustituida (X) a partir de la (S,R)-azida protegida (XII), la que es producida sobre la base del correspondiente epóxido (V) en la figura C. El grupo de protección amino es eliminado para obtener la correspondiente azida desprotegida (XIV) mediante métodos previamente descriptos en la figura A para la conversión del (S,R)-alcohol protegido (VII) en la correspondiente (S,R)-amina (VIII). La (S,R)-azida desprotegida (XIV) es luego acilada sobre nitrógeno para obtener la correspondiente (S,R)-azida (XV). Luego se reduce la funcionalidad de la azida, tal como se detalló previamente para la conversión de la (S,R)-

azida protegida (XII) en la correspondiente (S,R)-amina protegida (XIII) para obtener la (S,R)-amina libre (XVI). Por último, la (S,R)-amina libre (XVI) es transformada en la correspondiente (S,R)-amina sustituida (X) a través de la alquilación de nitrógeno con un compuesto de la fórmula R_C-X_3 para obtener la correspondiente (S,R)-amina sustituida (X). X_3 es un grupo sobrante adecuado, tal como, pero sin limitarse a ello, -Cl, - Br, -I, -O-mesilato, -O-tosilato, O-triflato, etc. X_3 también puede ser un aldehído; el correspondiente acoplamiento con (XVI) a través del bien conocido procedimiento de aminación reductivo se obtiene la (S,R)-amina sustituida (X).

Los agentes carboxílicos formadores de amidas (IX) son asimismo provistos por la invención. Por ejemplo, los agentes carboxílicos formadores de amidas de la fórmula R'-CH-C(R'')(R''')-CH-X_B-OH (IX) son íntegramente preparados a partir de materiales de partida conocidos mediante métodos revelados en la literatura y conocidos para aquellos especialistas en el arte, por ejemplo, *J. Med. Chem.* 1998, *41*, 1581, *J. Org. Chem.* 2000, *65*, 1305. Se sobreentiende asimismo que en lugar del ácido carboxílico, se puede perfectamente usar un haluro de acilo, donde el haluro preferentemente es cloruro o un grupo no apropiado para obtener un anhídrido mezclado; estos métodos son detallados en la figura A. A modo de guía adicional para la formación de carbociclos y preferentemente ciclopropanos,

se puede consultar a M.P. Doyle; M.A. McKervery; T. Ye en *Modern Catalytic Methods for Organic Syntesis with Diazo Compounds From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley-Interscience, 1998, pp. 163-279.

Las figuras E, F, G y H revelan varios métodos para obtener la parte R_N de la amina sustituida (X), donde el anillo fenilo de la parte R_N 1,3-disustituida, -CO-fenil-CO- es además sustituida en la posición 5 con varios grupos, tal como amidas, nitrilos, haluros y aminas. Estos compuestos son preparados por métodos conocidos por aquellos especialistas en el arte. El proceso químico de cada reacción es conocido para aquellos especialistas en el arte. Lo novedoso aquí es el orden de cada paso del proceso y/o los reactivos específicos usados. Un experto en el arte que conoce el producto deseado, sabrá al menos de un método para preparar el producto deseado usando material de partida conocido. Por lo tanto, resulta innecesaria la siguiente discusión, pero se continúa a fin de aportar elementos adicionales a aquellos interesados en la preparación de los compuestos de la invención.

La figura E revela procesos alternativos para la transformación de la anilina (XVII) o el éster de ácido (XVIII) en el correspondiente ácido (IX-XXIII). Un proceso da lugar a la anilina (XVII) que puede obtenerse comercialmente. La anilina (XVII) es tratada con un reactivo no diazotizado, tal como nitrito de sodio o potasio en mineral ácido, seguido

de una fuente de halógeno, tal como un haluro de cobre (II) o un haluro de metales alcalinos o mediante un reactivo orgánico de diazotado, tal como un nitrito de alquilo en un ácido fuerte, tal como ácido acético o ácido trifluoroacético, seguido de una fuente de haluro, tal como haluro de cobre (II) o haluro de metal alcalino para obtener el haloéster de ácido (XIX).

Alternativamente, el éster de ácido (XVIII) es tratado con N-halosuccinimida y ácido trifluorometansulfónico para obtener el haloéster de ácido (XIX). El haloéster de ácido (XIX) es luego convertido en el éster de amida (XXI) usando una amina primaria o secundaria de la fórmula $H\text{-}NG_1G_2$, en donde G_1 y G_2 son iguales o diferentes o pueden ser ciclizados. G_1 y G_2 forman parte de la amina sustituida (X) y son incluidos en la definición de R_N. R_N incluye $R_{N-1}\text{-}X_N\text{-}$ donde el linker, $-X_N-$, incluye -CO- y R_{N-1} incluye $R_{N\text{-arilo}}$. $R_{N\text{-arilo}}$ es definido para incluir fenilo (-fenilo) está opcionalmente sustituido por una o dos amidas:

$-CO\text{-}NR_{N-2}R_{N-3}$ y

$-CO\text{-}R_{N-4}$.

Alternativamente, el haloéster de ácido (XIX) es convertido en el haloéster del ácido clorhídrico (XX) por métodos conocidos para aquellos especialistas en el arte. El experto en el arte sabrá que también pueden usarse otros haluros de ácidos. El dihaloéster (XX) es tratado con una

amina primaria o secundaria de la fórmula H-NG_1G_2 para obtener el éster de amida (XXI). El éster de amida (XXI) luego se hace reaccionar con una amina en una atmósfera de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio usando métodos tal como aquellos revisados por Heck, (Palladium Reagents in Organic Synthesis, 1985 pp. 342-365) para obtener la diamida (XXII). De la hidrólisis de la porción de éster de diamida (XXII) usando métodos bien conocidos por aquellos especialistas en el arte resulta el ácido de diamida (XXIII).

En la figura F, se muestra una vía alternativa para obtener la diamida (XXII) intermediaria a partir del fenol (XXIV) que puede adquirirse comercialmente. El fenol (XXIV) es tratado con un reactivo de trifluorometansulfonatación, tal como anhídrido trifluorometansulfónico para obtener triflato (XXV). Se provoca la reacción del triflato (XXV) bajo las condiciones de catálisis de paladio en presencia de monóxido de carbono y una amina de la fórmula H-$NR_{Nalfa}R_{Nbeta}$ (AMINA) tal como para la conversión de una amida de éster (XXI) en la correspondiente diamida (XXII) en figura E para obtener el diéster (XXVI). El diéster (XXVI) es hidrolizado usando métodos conocidos para aquellos especialistas en el arte para obtener el monoácido (XXVII). El monoácido (XXVII) es luego convertido en la diamida (XXII) aplicando condiciones tales como para la conversión del haloéster de ácido (XIX) en el éster de amida (XXI) en figura E.

La figura G revela otra vía para preparar el éster de amida (XXI). La reacción comienza con un compuesto nitro (XXVIII) que puede obtenerse comercialmente, que es condensado con una (amina) usando métodos de acoplamiento conocidos por aquellos especialistas en el arte para obtener la nitroamida (XXX). La nitroamida (XXX) también puede obtenerse haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto nitro (XXVIII) con reactivos tales como cloruro de tionilo o DMF y cloruro de oxalilo u otros métodos conocidos por aquellos especialistas en el arte para obtener el cloruro de ácido (XXIX), que luego del tratamiento con la (AMINA) resulta en la nitroamida (XXX). De la reducción de la nitroamida (XXX) usando métodos conocidos para aquellos especialistas en el arte (véase, por ejemplo, Smith and March, Advanced Organic Chemistry, 5th ed.) se obtiene la anilina de amida (XXXI). La anilina de amida (XXXI) es luego tratada con reactivos de diazotado, tales como nitrito de sodio o de potasio en mineral ácido, seguido de una fuente de halógeno, tal como haluro de cobre (II) o haluro de metal alcalino, o por un agente de diazotado orgánico, tal como ácido acético o ácido trifluoroacético, seguido de una fuente de haluro, tal como haluro de cobre (II) o haluro de metal alcalïno para obtener el éster de amida (XXI).

La figura H revela un proceso para preparar el ácido de diamida (IX-XXIII) a partir del éster de amida (XXI), donde una de las amidas no está sustituida y es $-CO-NH_2$. Este proceso

comienza a partir del éster o el ácido, por ejemplo, el éster de amida (XXI) es tratado con cianuro de cobre (I) (CuCN) en N-metilpirrolidinona o DMF, preferentemente N-metilpirrolidinona, para obtener el nitrilo (XXXII). El nitrilo (XXXII) es convertido en la amida primaria (XXXIII) usando un complejo de peróxido de urea-hidrógeno (véase *Synth. Commun.* (1993) 3149) o los métodos de Synth. Commun. (1990) 1445, *Synth. Commun.* (1997) 3119, *J. Org. Chem.* (1992) 2521, *Tet. Lett.* (1996) 6555, *Ind. J. Chem.*, Sect. B, (1999) 974, *Tet. Lett.* (1995) 3469, *Tet. Lett.* (1998) 3005 u otros. Cuando el éster de amida (XXI) se presenta en forma de un éster, se emplea un paso adicional de hidrólisis usando hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario u otros métodos de hidrólisis conocidos por aquellos especialistas en el arte para convertir el éster de diamida (XXXIII) en el ácido de diamida (IX-XXIII).

La figura I revela una vía sintética alternativa a partir del alcohol protegido (VII) hacia la amina sustituida (X), que usa intermediarios no protegidos (XXXIV), en donde el átomo de nitrógeno adjunto al sustituyente R_t es protegido. Usando el proceso de figura I, el alcohol mono-protegido (VII) se hace reaccionar con un nuevo grupo de protección para formar el protegido ortogonalmente (XXXIV). Ésta conforma una estrategia común en la química tradicional de péptidos empleado por los especialistas en el arte, véase M. Bodansky, Principles de

779

Peptide Chemistry. Cuando el alcohol mono-protegido (VII) es protegido con CBZ, un experto en el arte puede provocar la reacción con $(BOC)_2O$ en cloruro de metileno o un solvente orgánico similar o FMOC-Cl en cloruro de metileno o un solvente orgánico similar para preparar el ortogonalmente protegido (XXXIV). Luego el grupo CBZ es eliminado por hidrogenación en presencia de una cantidad catalítica de paladio sobre carbón en un solvente alcohólico, tal como metanol o acetato de etilo o con paladio catalítico sobre carbón en solventes alcohólicos en presencia de formato de amonio como es conocido por los especialistas en el arte. De ello resulta el (XXXV) R_C-N protegido (XXXV). De modo similar, cuando el alcohol mono-protegido (VII) es protegido como un BOC, puede producirse la reacción con CBZ-Cl bajo las condiciones Schotten-Bauman o CBZ-OSu en THF para preparar el reverso (XXXIV). Luego el grupo BOC puede disociarse con ácido clorhídrico (4 N) en metanol, etanol o dioxano o con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno o por otros métodos tal como aquellos descriptos en The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Ed. E. Gross y J. Meienhofer (1981) para liberar el CBZ R_C-N protegido (XXXV). Esta manipulación del grupo funcional permite varias permutaciones en la secuencia (VII) a (XXXIV) a (XXXV), como es evidente para un experto en el arte. Cuando se provoca la reacción del compuesto (XXXV) adecuadamente R_C-N protegido (XXXV) con el

agente formador de amida (IX), en forma ácida, bajo condiciones estándar de acoplamiento de péptidos, por ejemplo, EDC/HOBt en cloruro de metileno o DMF o ácido previamente activado, de $(RN-)_2O$ se obtiene el correspondiente R_C-N protegido RN-sustituido (XXXVI). La simple desprotección del RN-sustituido R_C-N protegido (XXXVI) luego brinda la deseada amina sustituida (X). Luego cuando el RN-sustituido R_C-N protegido (XXXVI) es protegido con BOC, del tratamiento con ácido clorhídrico (4N) en dioxano o los demás reactivos arriba detallados se obtiene la amina sustituida (X). Cuando el RN-sustituido R_C-N protegido (XXXVI) es protegido con CBZ, del tratamiento con hidrógeno desde 10 - 50 psi en solventes alcohólicos, tal como metanol con una cantidad catalítica de paladio sobre carbón se obtiene, luego del procesamiento, la deseada amina sustituida (X). De modo similar, cuando el RN-sustituido R_C-N protegido (XXXVI) es protegido con FMOC, del tratamiento con una amina secundaria, preferentemente piperidina (10 %) o dietilamina (10 %) en un solvente inerte tal como, por ejemplo, cloruro de metileno se obtiene luego del procesamiento la deseada amina sustituida (X).

La figura J revela un proceso para preparar compuestos donde el anillo fenilo del R_M sustituyente de -CO-fenil-CO- es sustituido por un grupo sulfonamida en posición 5. El proceso se inicia con el éster de haloamida (XXI, figura E) que es llevado a reaccionar con nitrito de sodio, dióxido de sulfuro,

cloruro de cobre (II) y ácido acético por el método revelado en *J. Med. Chem.*, 42, 3797 (1999) para preparar el cloruro de sulfonilo (XXXVII). El cloruro de sulfonilo (XXXVII) se hace reaccionar luego con amina, tal como se definió con anterioridad, por métodos conocidos para aquellos especialistas en el arte para obtener la correspondiente sulfonamida (XXXVIII). Por último, la sulfonamida (XXXVIII) es transformada en la correspondiente sulfonamida ácida (XXXIX) mediante métodos conocidos por los especialistas en el arte, tal como usando hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario u otros métodos de hidrólisis conocidos por los especialistas en el arte.

La figura K revela como preparar los R_N sustituyentes donde R_N es R_{N-1}-X_N-, donde X_N es -CO- y R_{N-1} es $R_{N\text{-arilo}}$, donde $R_{N\text{-arilo}}$ es fenilo sustituido por un grupo alquilo y un -CO-$NR_{N-2}R_{N-3}$ o -CO-R_{N-4}. Véase lo citado anteriormente para la figura E referente a la amina, H-$NR_{N\text{alfa}}R_{N\text{beta}}$ (AMINA), usada para obtener los R_N sustituyentes de amida. El proceso comienza con el éster de haloamida (XXI) que luego es llevado a reaccionar con un ácido alquilborónico presentando el deseado grupo alquilo en presencia de un catalizador de paladio tal como $Pd(PPh_3)Cl_2$ usando el método general descrito en *J. Med. Chem.*, 4288 (2000). Los ácidos alquilborónicos pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse mediante el proceso descrito en *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 105 (1938). De preferencia,

R_{N-b} es bromo. De este paso se obtiene el éster de alquilo (XL) que es luego hidrolizado por medios conocidos para aquellos especialistas en el arte para obtener el deseado ácido de alquilo (XLI).

La figura L revela un proceso para preparar el agente formador de amida (IX - XLVII) donde el R_N sustituyente es R_{N-1}-X_N-, donde el linker, -X_N- es -CO-, donde R_{N-1} es $R_{N-arilo}$ y donde $R_{N-arilo}$ es fenilo(-fenilo) sustituido por grupos:
alquilo de C_1-C_6, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C=N, -CF_3, alcoxi de C_1-C_3, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ donde R_{1-a} y R_{1-b} son como se definieron con anterioridad y -N(-H y alquilo de C_1-C_3)-CO-R_{N-5}. Este agente formador de amida específico (IX - XLVII) se prepara a partir del compuesto fenilnitro (XLII) que se reduce al correspondiente compuesto fenilnitro hidroxi (XLIII) usando sulfuro de borano-metilo o borano en THF. El compuesto fenilnitro hidroxi (XLIII) se reduce al correspondiente compuesto fenilamino hidroxi (XLIV) usando hidrógeno y un catalizador de paladio como es conocido por los especialistas en el arte. El compuesto fenilamino hidroxi (XLIV) se hace reaccionar con un aldehído en presencia de un agente de reducción, tal como cianborhidruro de sodio o triacetoxiborhidruro de sodio para obtener el compuesto amino hidroxi sustituido con fenilo (XLV). El compuesto amino

hidroxi sustituido con fenilo (XLV) es acilado con un cloruro ácido o un anhídrido ácido por métodos conocidos por aquellos especialistas en el arte para obtener el compuesto amino hidroxi disustituido con fenilo (XLVI). El compuesto amino hidroxi disustituido con fenilo (XLVI) es hidrolizado usando un hidróxido alcalino, seguido de acidificación, para obtener el agente formador de amida (IX - XLVII). El agente formador de amida (XLVII) es luego acoplado con amina (VIII) usando métodos conocidos para aquellos especialistas en el arte y métodos previamente citados, tal como con cianofosfonato dietílico, para obtener la amina sustituida (X). Del posterior tratamiento de la amina sustituida (X) con cianofosfonato dietílico se obtiene la amina sustituida donde el sustituyente de hidroxialquilo en el anillo fenilo presenta un sustituyente de fosfato.

La figura M revela un proceso para preparar amidas formando agentes (IX-L) donde el sustituyente R_N es R_{N-1}-X_N-, donde el linker, -X_N- es -CO-, donde R_{N-1} es $R_{N-arilo}$ y donde $R_{N-arilo}$ es fenilo (-fenilo) sustituido por dos grupos. El primer sustituyente, en lo que es usualmente denominado como posición "5-", puede ser:

-$R_{N-arilo}$ o

-$R_{N-heteroarilo}$. El segundo sustituyente, en lo que es usualmente denominado como posición "3-" puede ser:

-CO-$NR_{N-2}R_{N-3}$ o

-CO-R_{N-4}. R_{Nalfa} y R_{Nbeta} incluyen ambos las amidas no cíclicas, -CO-$NR_{N-2}R_{N-3}$ y las amidas cíclicas -CO-R_{N-4} donde R_{N-2}, R_{N-3} y R_{N-4} son como se define en las reivindicaciones. El proceso se inicia con el compuesto fenilo trisustituido (XLVIII) donde R_{N-d} es -Cl, -Br, -I o -O-triflato. Del tratamiento con un ácido aril o heteroarilborónico o un éster del ácido heteroaril o arilborónico, tal como (aril o heteroaril)-$B(OH)_2$ o (aril o heteroaril)-$B(OR^a)(OR^b)$ (donde R^a y R^b son alquilos inferiores, es decir, C_1-C_6 o tomados en conjunto, R^a y R^b son alquilenos inferiores, es decir, C_2-C_{12}) en presencia de un catalizador metálico con o sin una base en un solvente inerte produce (XLIX). Los catalizadores metálicos en estas transformaciones incluyen, pero sin limitarse a ello, sales o complejos de fosfinas de Cu, Pd o Ni (por ejemplo, $Cu(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $NiCl_2(PPh_3)_2$). Las bases pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, carbonatos de metales alcalinotérreos, bicarbonatos de metal alcalinotérreo, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalinotérreo, bicarbonatos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino (preferentemente hidruro de sodio), alcóxidos de metal alcalino (preferentemente metóxido de sodio o etóxido de sodio), hidruros de metal alcalinotérreo, dialquilamidas de metal alcalino (preferentemente diisopropilamida de litio), bis(trialquilsilil)amidas de metal alcalino (preferentemente

bis(trimetilsilil)amida sódica), trialquil aminas (preferentemente diisopropiletilamina o trietilamina) o aminas aromáticas (preferentemente piridina). Los solventes inertes pueden incluir, pero sin limitarse a ello, acetonitrilo, éteres de dialquilo (preferentemente éter dietílico), éteres cíclicos (preferentemente tetrahidrofurano o 1,4-dioxano), N,N-dialquilacetamidas (preferentemente dimetilacetamida), N,N-dialquilformamidas (preferentemente dimetilformamida), dialquilsulfóxidos (preferentemente dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferentemente benceno o tolueno) o haloalcanos (preferentemente cloruro de metileno). Las temperaturas de reacción preferidas oscilan entre temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente empleado. Las reacciones pueden ser llevadas a cabo en los objetos usuales de vidrio o en uno de varias unidades de sintetizadores paralelos que pueden obtenerse comercialmente. Los ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico que no puedan obtenerse comercialmente pueden prepararse a partir del correspondiente haluro de arilo opcionalmente sustituido como descripto en *Tetrahedron*, 50, 979-988 (1994). El intermediario (XLIX) es luego hidrolizado usando hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio, hidróxido de sodio o de potasio, seguido de acidificación, para obtener ácidos ligados con arilo o heteroarilo (IX-L). Alternativamente, como descripto en *Tetrahedron*, 50, 979-988 (1994), se puede convertir el R_{N-d}

en el correspondiente ácido borónico o éster de ácido borónico $(OH)_2B$- o $(OR^a)(OR^b)B$- y obtener los mismos productos precedentemente indicados mediante el tratamiento con un adecuado haluro de arilo o haluro de heteroarilo o triflato.

La figura N revela un proceso para preparar agentes formadores de amidas (IX - LII) donde el sustituyente R_N es R_{N-1}-X_N- donde el linker, -X_N- es -CO-, donde R_{N-1} es $R_{N-arilo}$ y donde $R_{N-arilo}$ es fenilo(-fenilo) sustituido por dos grupos. El primer sustituyente en lo que habitualmente se denomina posición "5-" es C≡C-R. El segundo sustituyente en lo que usualmente se denomina posición "3-" puede ser -CO-$NR_{N-2}R_{N-3}$ o -CO-R_{N-4}. El haloéster (XXI) es tratado con una mezcla de $PdCl_2$(P fenil$_3$)$_2$ y trimetilsililacetileno, usando métodos conocidos para aquellos especialistas en el arte, para obtener éster de acetileno (LI). El éster de acetileno (LI) es luego hidrolizado usando hidróxido de metal alcalino, seguido de acidificación, para obtener ácido de acetileno (IX - LII).

Las figuras O y O' revelan procesos para preparar agentes formadores de amidas (IX - LX) y (IX - LXIII) con un extenso grupo metileno donde el sustituyente R_N es R_{N-1}-X_N- donde el linker, -X_N- es -CO-, donde R_{N-1} es $R_{N-arilo}$ y donde $R_{N-arilo}$ es fenilo(-fenil) sustituido por dos grupos. El sustituyente -en lo que usualmente se denomina posición "3-" puede ser - CO-$NR_{N-2}R_{N-3}$ o -CO-R_{N-4}. En el proceso de la figura O, el sustituyente en la posición 5 es -CH_2CO-NH_2 y en el proceso de figura O', el

sustituyente en la posición 5 es $-CH_2C{=}N$. El diéster de ácido (LIII) de partida es reducido con borano en solventes tales como THF, para obtener el correspondiente diéster de alcohol (LIV). El diéster de alcohol (LIV) es convertido en el correspondiente compuesto de bromodiéster (LV) usando un agente de bromación tal como PBr_3, CBr_4 u otro agente de halogenación tal como son conocidos para aquellos especialistas en el arte. El bromo del compuesto de bromodiéster (LV) es luego desplazado con cianuro para obtener el correspondiente nitrilo (LVI). En la figura O', el nitrilo (LVI) es luego hidrolizado en el correspondiente cianéster (LXI). El cianéster (LXI) es luego acoplado con $H\text{-}NR_{Ma}R_{Mb}$ (amina), como antes descripto usando métodos conocidos a los especialistas en el arte para obtener la correspondiente cianoamida (LXII). La cianoamida (LXII) es luego hidrolizada con el correspondiente cianoácido (IX-LXIII) que es a su vez acoplado con amina (VIII) para obtener la amina sustituida (X). Cuando el sustituyente en el grupo metilo extendido es $-CO\text{-}NH_2$, se aplica el proceso de la figura O. Allí el nitrilo (LVI) es convertido en la correspondiente diésteramina (LVII) por métodos conocidos para aquellos especialistas en el arte. Los próximos pasos son los mismos que para la figura O' donde la amida de diéster (LVII) es hidrolizada en la correspondiente amina de éster (LVIII) que es luego convertida en la correspondiente diamida de éster (LIX) que es

hidrolizada en la correspondiente diamida ácida (IX - LX). La diamida ácida (IX - XL) es luego ligado con la correspondiente amina (VIII) para obtener la deseada amida sustituida (X).

La figura P revela un proceso para preparar agentes formadores de amida (IX - LXVII) con un grupo hidroximetileno extendido, donde el sustituyente R_N es R_{N-1}-X_N-, donde el linker, -X_N- es - CO-, donde R_{N-1} es $R_{N-arilo}$, donde $R_{N-arilo}$ es fenilo (-fenilo) sustituido por dos grupos. El sustituyente, en lo que usualmente se denomina posición "3-" puede ser -CO-$NR_{N-2}R_{N-3}$ o -CO-RN- 4. El proceso comienza con una haloamida (LXIV), preferentemente yodo, que es convertida en el correspondiente aldehído (LXV) y luego en el correspondiente alcohol (LXVI) según el método descrito en *Synth. Commun.* 28, 4270 (1998), opcionalmente con variaciones conocidas por aquellos especialistas en el arte. De la hidrólisis del alcohol (LXVI) usando hidróxidos alcalinos, seguido de acidificación, se obtiene el deseado hidroxiácido (IX - LXVII). El hidroxiácido (IX - LXVII) es luego ligado con la amina (VIII) adecuada para obtener la deseada amina sustituida (X).

La figura Q revela un proceso para preparar agentes formadores de amidas (IX - LXXII) con un grupo alquilo o un átomo de halógeno o un grupo amino en la posición 5, donde el sustituyente R_N es R_{N-1}-X_N-, donde el linker, -X_N- es -CO-, donde R_{N-1} es $R_{N-arilo}$, donde $R_{N-arilo}$ es fenilo (-fenilo) sustituido por

dos grupos. El sustituyente, de lo que usualmente se denomina como posición "3-" puede ser -CO-$NR_{N-2}R_{N-3}$ o -CO-R_{N-4}. El proceso comienza con diácido (LXVIII) apropiadamente 5-sustituido, que es esterificado mediante métodos conocidos para aquellos especialistas en el arte para obtener el correspondiente diéster (LXIX). El diéster (LXIX) es luego hidrolizado usando hidróxidos alcalinos, seguido de acidificación, para obtener el correspondiente monoácido (LXX). Alternativamente, el monoácido (LXX) puede producirse directamente a partir del diácido (LXVIII) mediante métodos conocidos. El monoácido (LXX) es luego acoplado con H-$NR_{Nalfa}R_{Nbeta}$ (AMINA) para obtener el correspondiente éster de amida (LXXI). El éster de amida (LXXI) es luego hidrolizado usando hidróxidos alcalinos, seguido de acidificación, para obtener la correspondiente amida ácida (IX - LXXII).

La figura R revela un proceso general para preparar los agentes formadores de amidas (IX - LXXVII) los que, por ejemplo, presentan un grupo alquilo, en lo que se denomina posición 5 y una cetona en la posición 3. Estos ácidos (IX-LXXVII) son formados a partir del ácido (LXXIII), que es convertido en el correspondiente haluro ácido (LXXIV) usando métodos conocidos para aquellos especialistas en el arte. El haluro ácido (LXXIV) de preferencia es el cloruro ácido. El haluro ácido (LXXIV) en presencia de bromuro de cobre (I) y tetrahidrofurano y es tratado a temperaturas en el rango de -

78 grados C a 0 grados C con un reactivo Grignard (aril-Mg-X o alquil-Mg-X, donde X es -Cl o -Br) para obtener los ésteres de cetona (LXXVI y LXXVI'). Muchos reactivos Grignard pueden adquirirse en comercios; otros son preparados mediante métodos conocidos para aquellos especialistas en el arte. Un método alternativo para preparar los ésteres de cetona (LXXVI, LXXVI') es preparar la amida Weinreb (LXXV), ya sea directamente a partir del ácido (LXXIII) o a través del haluro ácido (LXXIV) seguido del tratamiento con N,O-dimetilhidroxilamina para obtener la amida de Weinreb (LXXV) y luego tratando la amida de Weinreb (LXXV) con un reactivo Grignard, mediante métodos conocidos para aquellos especialistas en el arte. Los ésteres de cetona (LXXVI, LXXVI') son luego hidrolizados usando hidróxidos alcalinos, seguido de acidificación, para obtener los ácidos de cetona (LXXVII, LXXVII').

La figura S revela varios métodos para modificar la porción R_N de la amina sustituida (X) donde el anillo fenilo de la parte R_N es además sustituido en la posición 3 con varios grupos tal como arilo y heteroarilo. Estos compuestos son preparados mediante métodos conocidos para aquellos especialistas en el arte. El proceso químico de cada reacción es conocido por aquellos especialistas en el arte. Lo novedoso aquí es el orden de cada paso del proceso y/o los reactivos específicos usados. Un experto en el arte que conozca el

producto deseado sabrá al menos de un método para preparar el producto deseado usando los materiales de partida conocidos. Por lo tanto, resulta innecesaria la siguiente discusión, pero se continúa a fin de aportar elementos adicionales a aquellos interesados en la preparación de los compuestos de la invención.

La figura S fija un método general usado en la invención para preparar las aminas sustituidas (X) donde R_N = RN-aril-RN-aril-X_N o $R_{N\text{-heteroarilo}}$-RN-aril-X_N. El tratamiento de la (S,R)-amina (VIII) con agentes formadores de amidas (IX) conforme a los métodos antes fijados, donde para la figura S, R_{N-1} es Br-$R_{N\text{-arilo}}$ genera la correspondiente (S,R)-amina sustituida (X) donde R_N es Br-$N_{R\text{-arilo}}$-X_N. El posterior tratamiento con un ácido arilborónico o un éster del ácido arilborónico, tal como (aril o heteroaril)-$B(OH)_2$ o (aril o heteroaril)-$B(OR^a)(OR^b)$ (donde R^a y R^b son alquilos inferiores, es decir, C_1-C_6 o en conjunto, R^a y R^b son alquilenos inferiores, es decir, C_2-C_{12}) en presencia de un catalizador metálico con o sin una base en un solvente inerte produce la (S,R)-amina sustituida (X) donde R_N es $N_{R\text{-aril}}$-$N_{R\text{-aril}}$-X_N o $R_{N\text{heteroaril}}$-$R_{N\text{-aril}}$-X_N. Los catalizadores metálicos en estas transformaciones incluyen, pero sin limitarse a ello, sales o complejos de fosfina de Cu, Pd o Ni (por ejemplo, $Cu(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $NiCl_2(PPh_3)_2$). Las bases pueden incluir, pero sin limitarse a ello, carbonatos de metales alcalinotérreos, bicarbonatos de metal alcalinotérreo,

hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalinotérreo, bicarbonatos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino (preferentemente hidruro de sodio), alcóxidos de metal alcalino (preferentemente metóxido de sodio o etóxido de sodio), hidruros de metal alcalinotérreo, dialquilamidas de metal alcalino (preferentemente diisopropilamida de litio), bis(trialquilsilil)amidas de metal alcalino (preferentemente bis(trimetilsilil)amida sódica), trialquilaminas (preferentemente diisopropiletilamina o trietilamina) o aminas aromáticas (preferentemente piridina). Los solventes inertes pueden incluir, pero sin limitarse a ello, acetonitrilo, dialquiléteres (preferentemente dietiléter), éteres cíclicos (preferentemente tetrahidrofurano o 1,4-dioxano), N,N-dialquilacetamidas (preferentemente dimetilacetamida), N,N-dialquilformamidas (preferentemente dimetilformamida), dialquilsulfóxidos (preferentemente dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferentemente benceno o tolueno) o haloalcanos (preferentemente cloruro de metileno). Las temperaturas de reacción preferidas oscilan entre temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente empleado. Las reacciones pueden ser llevadas a cabo en los objetos usuales de vidrio o en una de varias unidades de sintetizadores paralelos que pueden obtenerse comercialmente. Los ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico que no puedan

obtenerse comercialmente pueden prepararse a partir del correspondiente haluro de alquilo opcionalmente sustituido como descripto en *Tetrahedron*, 50, 979-988 (1994).

Cuando la química antes mencionada es incompatible con otra funcionalidad en la (S,R)-amina sustituida (X) donde R_N es $Br\text{-}N_{R\text{-}aril}\text{-}X_N$, luego un experto en el arte entenderá inmediatamente que se requiere una secuencia alternativa de pasos de acoplamiento. Por ejemplo, el tratamiento de un agente formador de amida (IX) apropiadamente sustituido $R_{N\text{-}1}\text{-}X_N\text{-}OH$ donde $R_{N\text{-}1}$ es $Br\text{-}R_{N\text{-}arilo}$ con un ácido borónico o un éster de ácido borónico en las condiciones antes descriptas, necesitará el agente formador de amida (IX) apropiadamente sustituido, donde $R_{N\text{-}1}$ es $N_{R\text{-}aril}\text{-}N_{Rarilo}$ o $R_{N\text{-}heteroaril}\text{-}R_{N\text{-}arilo}$. Cuando el agente formador de amida (IX), donde $R_{N\text{-}1}$ es $N_{R\text{-}aril}\text{-}N_{R\text{-}arilo}$ o $R_{N\text{-}heteroaril}\text{-}R_{N\text{-}arilo}$ es tratado con la (S,R)-amina (VIII), se obtiene luego la misma amina sustituida (X) indicada en la figura S.

Los ejemplos anteriores para la figura S no se mencionan para limitar el espectro de la química. Adicionalmente al bromo, un grupo adecuado pueden incluir yodo o triflato. Alternativamente, como descripto en *Tetrahedron*, 50, 979-988 (1994), se puede convertir del $Br\text{-}R_{N\text{-}arilo}$ en el correspondiente ácido borónico o éster de ácido borónico $(OH)_2B\text{-}$ o $(OR^a)(OR^b)B\text{-}$ y obtener los mismos productos precedentemente indicados mediante el tratamiento con un adecuado haluro de arilo o haluro de heteroarilo o triflato. Adicionalmente, cada $\text{-}R_{N\text{-}arilo}$

y -$R_{N\text{-heteroarilo}}$ son intercambiables en cada caso en la química antes descripta.

La figura T revela un proceso para preparar agentes formadores de amidas (IX - LXXIX) donde el sustituyente R_N es R_{N-1}-X_N-, donde el linker, -X_N- es -CO-, donde R_{N-1} es $R_{N\text{-arilo}}$ y donde $R_{N\text{-arilo}}$ es fenilo sustituido por -CO-$NR_{Nalfa}R_{Nbeta}$ (AMINA) y con una amida de las fórmulas:

-$(CH_2)_{0-4}$-N(-H y R_{N-5})-CO-R_{N-2}-

-$(CH_2)_{0-4}$-N(-H o R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}.

El proceso comienza con la amida de anilina (XXXI) que se hace reaccionar con el correspondiente haluro ácido o haluro de sulfonilo o anhídrido ácido o anhídrido sulfonilo para obtener la correspondiente éster amida (LXXVIII). Los solventes apropiados incluyen THF o diclorometano a temperaturas en el rango de -78 grados a 100 grados C. La éster amida (LXXVIII) es luego hidrolizada en la correspondiente ácido de amida (IX - LXXIX) mediante métodos conocidos por aquellos especialistas en el arte. Cuando el agente formador de amida (IX - LXXIX) es llevado a reaccionar con la amina (VIII) apropiada, se obtiene el compuesto (X) deseado.

La figura U revela un método general para preparar variadas aminas C-terminal (VI) tal como se indicó para la preparación de la amina C-terminal (LXXXIV). Los métodos para preparar aminas de este tipo son de buena comprensión usando

los métodos conocidos por aquellos especialistas en el arte o puede consultarse las referencias: 1) *JACS*, 1970, *92*, 3700 y 2) patente de los Estados Unidos de Norteamérica 4.351.842.

La figura V además revela métodos generales para preparar distintas aminas C-terminales (VI) tal como se indicó para la preparación de aminas C-terminales (LXXXIX). Múltiples ejemplos de los ácidos carboxílicos heterocíclicos o cloruros ácidos pueden obtenerse comercialmente. Opcionalmente, el ácido carboxílico (LXXXV) puede convertirse en el cloruro ácido (LXXXVI) con reactivos tales como, pero sin limitarse a ello, cloruro de tionilo. El desplazamiento con amonio genera las usuales amidas intermedias (LXXXVII) que son íntegramente reducidas a aminas (VI - LXXXIX) usando variedad de métodos detallados precedentemente. De modo alternativo, otros heteroarilos pueden obtenerse comercialmente, tal como el haluro de metilo (LXXXVIII) que son tratados con amonio para obtener las aminas C-terminal de referencia (VI - LXXXVIII).

La figura W revela métodos generales para preparar tiazolilo que contiene aminas C-terminales como indicado para la preparación de aminas C-terminal (LXXXXI). La síntesis de los tiazoles se delinea en la figura W; estos procedimientos son ampliamente explicados en la literatura y son modificados a partir de los procedimientos delineados en: Mashraqui, SH; Keehn, PM. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, *104*, 4461-4465. La síntesis de 5-aminometiltiazoles sustituidos (XCI) se efectuó a partir

de 5-hidroximetiltiazol (XC) a través del procedimiento descripto en: Alterman et al. *J. Med. Chem.* 1998, *41*, 3782-3792. Todos los demás análogos de tiazoles son transformados al derivado de hidroximetilo empleando la figura W y convertidos en el derivado de aminometilo a través del procedimiento de Alterman sin mayores cambios.

La figura X revela métodos en general para preparar isoxazolilo que contienen aminas C-terminales tal como se indicó en la preparación de aminas C-terminal (XCII). La síntesis de derivados de isoxazol fue modificada sobre la base del procedimiento en: Felman, SW et al. *J. Med. Chem.* 1992, *35*, 1183-1190 y es perfectamente entendido por los especialistas en el arte realizando modificaciones no significativas para obtener los compuestos que figuran en el título. Los precursores de la hidroxilamina sustituida se sintetizan usando empleando el procedimiento detallado en Bousquet, EW. *Org. Synth. Coll. Vol II*, 313-315. La propargilamina que puede obtenerse comercialmente puede protegerse usando la cantidad deseada de métodos conocidos en el arte (véase: Greene, TW; Wuts, PGM. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed. New York: John Wiley, 1999, capítulo 7.), de preferencia es un grupo de protección BOC. Las aminas de propargilo sustituidas puede obtenerse a través de una cantidad de métodos habitualmente conocidos en el arte.

La figura Y revela a una vía general para preparar hidroxietilaminas, donde un átomo de carbono de la estructura del péptido, junto con R_2 y R_3 conforman un anillo. Se sobreentiende que la invención permite asimismo la incorporación de un heteroátomo en el anillo. En resumen, la síntesis de compuestos, donde R_2 y R_3 pueden formar un anillo, procede de aldehídos de aminoácidos adecuadamente protegidos y tipos de cicloalquil-litio, pudiendo ambos obtenerse comercialmente o conociéndose en el arte procedimientos para preparar tales compuestos. El procedimiento general empleado también está previsto en la literatura, por ejemplo, véase Klumpp, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, *101*, 7065 y se intenta obtener los compuestos que figuran en el título previstos en la figura 1 realizando variaciones no significativas. El tratamiento de un aldehído de aminoácido y tipos de cicloalquil-litio requiere alcohol (XCIII). Estas reacciones son realizadas en un solvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico. De modo óptimo, las reacciones se ejecutan a bajas temperaturas, por ejemplo inferiores a 0 grados C. De la carbonilación mediante el procedimiento de Klumpp se obtiene el ácido (XCIV), que al ser expuestos a Curtius o procedimientos relacionados bien conocidos por aquellos especialistas en el arte, genera la amina primaria (XCV). Las aminas primarias (XCV) pueden ser protegidos de modo N-terminal mediante las condiciones fijadas

para la figura C & D seguido de la desprotección de nitrógeno y protección N-terminal a través de las condiciones fijadas en la figura A.

Los compuestos de la invención pueden contener isómeros geométricos u ópticos, así como tautómeros. Por ello la invención incluye todos los tautómeros e isómeros geométricos puros, tales como los isoméros geométricos *E y Z*, tanto como las mezclas de los mismos. Además la invención incluye enantiómeros puros y diastereómeros tanto como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas. Los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros individuales pueden prepararse o aislarse a través de métodos conocidos en el arte.

Los compuestos de la invención con la estereoquímica determinada en la fórmula X pueden incluirse en mezclas, incluyendo mezclas racémicas, con otros enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos o tautómeros. Los compuestos de la invención esteroquímicamente indicados en la fórmula X en éstas mezclas se presenten en un exceso del 50 por ciento. Preferentemente, los compuestos de la invención esteroquímicamente indicados en la fórmula X, tienen en estas mezclas un exceso del 80 por ciento. De mayor preferencia los compuestos de la invención esteroquímicamente indicados en la fórmula X en estas mezclas, tienen un exceso del 50 por ciento.

Los compuestos de la invención son típicamente aminas y como tales forman sales al completar la reacción con ácidos. Las sales de compatibilidad farmacéutica son de mayor preferencia que las correspondientes (S,R)-aminas sustituidas (X) y las aminas sustituidas con R_8 ciclizado (X') dado que producen compuestos que son más solubles en agua, más estables y/o más cristalinos. Son sales de compatibilidad farmacéutica cualquier sal que retenga la actividad del compuesto principal y no tienen efecto indeseable o deletéreo en la persona al que se administra y en el contexto, en el que es administrado. Las sales de compatibilidad farmacéutica incluyen sales de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales de preferencia de compatibilidad farmacéutica incluyen sales de los siguientes ácidos: acético, aspártico, benzosulfónico, benzoico, bicarbónico, bisulfúrico, bitartárico, butírico, de edetato cálcico, camsílico, carbónico, clorobenzoico, cítrico, edético, edisílico, estólico, de esilo, esílico, fórmico, fumárico, glucéptico, glucónico, glutámico, glicollilarsanílico, hexámico, hexilresorcinoico, hidrabámico, hidrobrómico, clorhídrico, hidroyódico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, malónico, mandélico, metansulfónico, metilnítrico, metilsulfúrico, múcico, mucónico, napsílico, nítrico, oxálico, p-nitrometansulfónico, pamoico, pantoténico, fosfórico, fosfórico monohidrogenado, fosfórico dihidrogenado, ftálico,

144
200

poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfónico, sulfúrico, tánico, tartárico, teóclico y toluensulfónico. Respecto de otras sales compatibles, véase *Int. J. Pharm.*, 33, 201-217 (1986) y *J. Pharm. Sci.*, 66(1), 1, (1977).

La invención provee compuestos, composiciones, kits y métodos para inhibir la actividad de la enzima beta-secretasa y la producción de péptidos A beta. La inhibición de la actividad de la enzima beta-secretasa mantiene o reduce la producción de A beta de APP y reduce o elimina la formación de depósitos beta-amiloides en el cerebro.

Métodos de la invención

Los compuestos de la invención y las sales de compatibilidad farmacéutica de los mismos son útiles para el tratamiento a humanos o animales que sufren de una condición caracterizada por una forma patológica de un péptido beta-amiloide, tal como placas beta-amiloides, y para ayudar a prevenir o retardar la aparición de tal condición. Los compuestos y las composiciones de la invención son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención del mal de Alzheimer. Los compuestos de la invención pueden usarse de modo individual o combinados, como sea mejor para el paciente.

Como usado aquí el concepto "tratamiento" significa que el compuesto de la invención puede usarse en humanos con al menos un diagnóstico tentativo de enfermedad. Los compuestos de la invención retrasarán o lentificarán el progreso de la enfermedad, brindando así al individuo un plazo de vida de mayor utilidad.

El concepto "prevención" significa que los compuestos de la invención son útiles, si se administran a un paciente, al que no se le diagnosticó la enfermedad durante el lapso de administración, pero que tiene probabilidad de desarrollar la enfermedad o se encuentra en un riesgo aumentado de contraerla. Los compuestos de la invención harán más lento el desarrollo de los síntomas de la enfermedad, retardarán el inicio de la enfermedad o preservarán el individuo de desarrollar finalmente la enfermedad. La prevención también incluye la administración de los compuestos de la invención a aquellos individuos que se cree presenten predisposición para la enfermedad debido a su edad, historia familiar, anormalidades genéticas o cromosómicas y/o debido a la presencia de uno o más marcadores biológicos para la enfermedad, tales como las conocidas mutaciones genéticas de APP o productos de disociación APP en tejidos o fluidos cerebrales.

Al tratar o prevenir las enfermedades arriba mencionadas, se administran los compuestos de la invención en un cantidad

terapéuticamente efectiva. La cantidad terapéuticamente efectiva ha de variar dependiendo del compuesto usado en particular y la vía de administración, como es conocido por los especialistas en el arte.

Además, los compuestos de la invención también pueden usarse con inhibidores de P-glucoproteno (P-gp). El uso de inhibidores de P-gp es conocido por los especialistas en el arte. Véase por ejemplo, *Cancer Research*, 53, 4595-4602 (1993), *Clin. Cancer* 15 *Res.*, 2, 7-12 (1996), *Cancer Research*, 56, 4171-4179 (1996), publicaciones internacionales WO99/64001 y WO01/10387. La cuestión importante es que el nivel en sangre del inhibidor de P-gp es tal que ejerce su efecto de inhibir P-gp al disminuir los niveles del compuesto de la invención en la sangre cerebral. A ese fin los inhibidores de P-gp y los compuestos de la invención pueden ser administrados simultáneamente por la misma o por otra vía de administración o a diferentes horas. Lo importante no es la hora de administración, sino presentar un nivel efectivo en sangre del inhibidor de P-gp.

Los inhibidores de P-gp apropiados incluyen ciclosporina A, verapamilo, tamoxifen, quinidina, vitamina E-TGPS, ritonavir, acetato de megestrol, progesterona, rapamicina, 10,11-metanodibenzosuberano, fenotiacinas, derivados de acridinas, tal como GF120918, FK506, VX-710, LI335979, PSC-833, GF-102,918 y otros esteroides. SE da por entendido que se

encontrarán agentes adicionales que cumplen la misma función y también son considerados útiles.

Los inhibidores de P-gp pueden administrarse en forma oral, parenteral, (IV, IM, IM-depo, SQ, SQ-depo), tópica, sublingual, rectal, intranasal, intratecal y mediante implante. La cantidad terapéuticamente efectiva de los inhibidores P-gp es desde 0,1 a aproximadamente 300 mg/kg/día, preferentemente desde 0,1 a aproximadamente 150 mg/kg por día. Se entiende que aunque un paciente inicie su tratamiento con una dosis, dicha dosis puede ser modificada durante el tratamiento cuando varíe la condición del paciente. Los inhibidores de P-gp pueden administrarse en la unidad de dosis habitual para administración oral como es conocido por los especialistas en el arte. Estas formas farmacéuticas incluyen la usual forma de presentación sólida en comprimidos y cápsulas, como también la forma de presentación líquida, tal como soluciones, suspensiones y elixires. Cuando se use la unidad de dosis sólida, se prefiere que sea del tipo de liberación lenta, de modo que el inhibidor de P-gp sólo necesita administrarse una o dos veces por día. Las formas de presentación por vía oral son administradas al paciente una a cuatro veces por día. Se prefiere que los inhibidores de P-gp se administren tres o menos veces por día, de mayor preferencia una o dos veces por día. Por lo tanto se prefiere que los inhibidores de P-gp se administren en la forma de

presentación sólida y además se prefiere que la unidad de dosis sólida sea de liberación lenta, que permite una posología de una a dos dosis diarias. De preferencia es que cualquiera sea la unidad de dosis empleada, deberá estar determinada de modo de proteger los inhibidores de P-gp del entorno ácido del estómago. Los comprimidos entéricos recubiertos son bien conocidos por los especialistas en el arte.

Adicionalmente las cápsulas cargadas con pequeñas esferas cada una recubierta para protegerlas de la acidez del estómago, son asimismo bien conocidas por aquellos especialistas en el arte.

Además los inhibidores de P-gp pueden administrarse por vía parenteral. En caso de administrarse parenteralmente, puede administrase IV, IM, depo-IM, SQ o depo-SQ.

Los inhibidores de P-gp pueden administrarse en forma sublingual. Si los inhibidores de P-gp son administrados sublingualmente, la dosis debe ser de una a cuatro veces por día en la misma cantidad que para la administración IM.

Los inhibidores de P-gp pueden administrarse en forma intranasal. Si son administrados por esta vía, las formas de presentación apropiadas son un spray nasal o polvo seco como es sabido por los especialistas en el arte. La dosis de los inhibidores de P-gp para administración intranasal es la misma que para la administración IM.

Los inhibidores de P-gp pueden administrarse en forma intratecal. Si son administrados por esta vía, la dosis apropiada puede ser una dosificación parenteral como es conocida por los especialistas en el arte.

Los inhibidores de P-gp pueden administrarse en forma de tópicos. Si son administrados de esta manera, la forma apropiada de presentación es en crema, ungüento o parche. Debido a la cantidad de inhibidores de P-gp requerida, se prefiere el parche. De cualquier modo, la dosis suministrada a través del parche es limitada. Por ello se requerirán dos o más parches. La cantidad y tamaño de los parches no es importante, sí en cambio lo es la cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de P-gp entregada, como es sabido por los especialistas en el arte.

Los inhibidores de P-gp pueden administrarse en forma rectal mediante supositorios como es conocido por los especialistas en el arte.

Los inhibidores de P-gp pueden administrarse mediante implantes como es conocido por los especialistas en el arte.

No existe nada novedoso respecto de la vía de administración o la forma farmacéutica para la administración de los inhibidores de P-gp. Dado un inhibidor de P-gp determinado, así como una unidad de dosis deseada, un especialista en el arte sabrá cómo preparar la forma farmacéutica apropiada para el inhibidor de P-gp.

Debería ser evidente para un especialista en el arte que la dosis y frecuencia de administración exactas dependerá del particular compuesto de la invención administrado, de la condición particular que es tratada, la severidad de la condición que es tratada, la edad, peso, condición física general del paciente en particular, de otra medicación que se le administre al paciente, como es bien conocido por aquellos especialistas en el arte.

Formas de presentación y cantidades

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma oral, parenteral, (IV, IM, depo-IM, SQ y depo SQ), sublingual, intranasal (inhalación), intratecal, tópica o rectal. Las formas de presentación conocidas por los especialistas en el arte son apropiadas para entregar los compuestos de la invención.

Se obtienen composiciones que contienen cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos de la invención. Los compuestos son preferentemente formulados en preparados farmacéuticos apropiados, tal como comprimidos, cápsulas o elixires para la administración oral o en soluciones o suspensiones estériles o suspensiones para la administración parenteral. Típicamente los compuestos antes descriptos son formulados en composiciones farmacéuticas empleando técnicas y procedimientos bien conocidos en el arte.

Aproximadamente 1 a 500 mg de un compuesto o mezcla de compuestos de la invención o de una sal ó un éster de compatibilidad fisiológica compuesto con un medio, vehículo, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizante, aromatizante, etc., de compatibilidad fisiológica en una unidad de dosis como es requerida en la práctica farmacéutica aceptada. La cantidad de principio activo en esas composiciones o preparaciones es tal de obtener una dosificación adecuada en el rango indicado. Las composiciones son preferentemente formuladas en una unidad de dosis, conteniendo cada dosis desde aproximadamente 2 a aproximadamente 100 mg, de mayor preferencia aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg del ingrediente activo. El concepto "unidad de dosis" se refiere a unidades físicamente discretas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculado para obtener el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico apropiado.

Para preparar composiciones, uno o más compuestos de la invención son mezclados con un portador apropiado de compatibilidad farmacéutica. Luego del mezclado y agregado del/de los compuesto/s, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similares. Las suspensiones liposómicas también pueden aptas como portadores de

compatibilidad farmacéutica. Las mismas pueden prepararse según los métodos conocidos por los especialistas en el arte. La forma de la mezcla resultante depende de una cantidad de factores, incluyendo la vía de administración deseada y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para disminuir o aminorar al menos un síntoma de la enfermedad, el desorden o la condición tratados, pudiendo ser determinada empíricamente.

Los portadores o vehículos farmacéuticos aptos para la administración de los compuestos aquí provistos, incluyen cualquiera de dichos portadores conocidos por los especialistas en el arte como aptos para la particular vía de administración. Adicionalmente, los principios activos también pueden mezclarse con otros principios activos que no desarrollan el efecto deseado, o con materiales que suplementan la acción deseada o los que tienen otro efecto. Los compuestos pueden formularse como el único principio farmacéuticamente activo en la composición o puede combinarse con otros principios activos.

En tanto los compuestos presenten una insuficiente solubilidad, pueden usarse métodos para solubilizarlos. Tales métodos son conocidos e incluyen, pero sin limitarse a ello, el uso de cosolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de agente surfactantes, tales como Tween® y la disolución

en bicarbonato de sodio acuoso. También pueden usarse derivados de los compuestos, tal como sales o prodrogas para formular composiciones farmacéuticamente efectivas.

La concentración del compuesto es efectiva para la entrega de una cantidad a través de la administración que reduce o aminora al menos un síntoma del desorden, por el cual se administra el compuesto. Típicamente, los compuestos son formulados para una administración en un única dosis.

Los compuestos de la invención pueden prepararse con portadores que los protejan de la rápida eliminación del cuerpo, tal como formulaciones de liberación en un lapso de tiempo o recubrimientos. Tales portadores incluyen formulaciones de liberación controlada, tales como, pero sin limitarse a ello, sistema de entrega en microcápsulas. El principio activo se incluye en el portador de compatibilidad farmacéutica en cantidad suficiente para desarrollar un efecto terapéuticamente efectiva en ausencia de efectos colaterales no deseados en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente efectiva puede determinarse empíricamente al verificar los compuestos respecto del desorden tratado en conocidos sistemas modelo *in vitro* e *in vivo*.

Los compuestos y composiciones de la invención pueden incluirse en contenedores de dosis múltiples o individuales. Los compuestos y composiciones incluidos pueden ser provistos en kits, por ejemplo, incluyendo partes de componentes que

pueden combinarse para el uso. Por ejemplo, puede ser entregado un inhibidor del compuesto en forma liofilizada y un diluyente apto como componentes separados para ser combinados previamente a su uso. Un kit puede incluir un inhibidor del compuesto y un segundo agente terapéutico para la coadministración. El inhibidor y el segundo agente terapéutico pueden ser provistos como partes componentes separadas. Un kit puede incluir una cantidad de contenedores, portando cada contenedor una o más dosis unitarias del compuesto de la invención. Los contenedores son de preferencia adaptados al modo deseado de administración, incluyendo, pero sin constituir limitación, comprimidos, cápsulas de gel, cápsulas de liberación controlada y similares para la administración oral; productos de depósito, jeringas prellenadas, ampollas, frascos-ampolla y similares para la administración parenteral; y parches, almohadillas médicas, cremas y similares para la administración tópica.

La concentración del principio activo en la composición de la droga dependerá de la absorción, inactivación e índices de excreción del principio activo, la tabla de dosificación y la cantidad administrada, tanto como otros factores conocidos por los especialistas en el arte.

El ingrediente activo puede administrarse en una sola vez o puede dividirse en una cantidad de dosis menores para ser administradas a intervalos. Se entiende que la dosis exacta y

la duración del tratamiento será en función de la enfermedad a ser tratada y puede determinarse empíricamente usando los protocolos conocidos de ensayos o por extrapolación de datos de ensayos *in vivo* o *in vitro*. Ha de tenerse en cuenta que los valores de las concentraciones y las dosis también pueden variar según la severidad de la condición a ser aliviada. Ha de entenderse además que para cualquier sujeto particular, deberán ser ajustados los regímenes específicos de dosificación a lo largo del tiempo, conforme a las necesidades individuales y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los rangos de concentración determinados aquí son sólo a título de ejemplo, no teniendo la intención de limitar el espectro o la práctica de las composiciones reivindicadas.

En caso de desearse una administración oral, el compuesto deberá ser provisto en una composición que lo proteja del entorno ácido del estómago. Por ejemplo, puede formularse la composición en un recubrimiento entérico que mantenga su integridad en el estómago y libere el principio activo en el intestino. La composición también puede ser formulada en combinación con un antiácido u otro de tales ingredientes.

Las composiciones orales generalmente incluirán un diluyente inerte o un portador comestible, pudiendo estar prensados en comprimidos o dentro de cápsulas de gelatina. Para la administración terapéutica por vía oral, el principio

o los principios activos pueden ser incorporados con excipientes y ser usados en forma de comprimidos, cápsulas o tabletas. Los aglutinantes y adyuvantes farmacéuticamente compatibles pueden incluirse como parte de la composición.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, tabletas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante, tal como pero sin limitarse al mismo, goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; un excipiente tal como celulosa microcristalina, almidón o lactosa; un desintegrante, tal como pero sin constituir limitación, ácido algínico y almidón de maíz; un lubricante, tal como pero sin constituir limitación dióxido de silicona coloidal; un edulcorante tal como sacarosa o sacarina; y un aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma frutal.

Cuando la unidad de dosis es una cápsula, puede contener adicionalmente al material de los tipos indicados precedentemente, un portador líquido tal como un aceite graso. Adicionalmente, las formas farmacéuticas unitarias pueden contener diversos otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosis, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos pueden asimismo administrarse como un componente de un elixir, una suspensión, un jarabe, una oblea, goma de mascar o similares. Un jarabe puede contener, además del principio activo,

sacarosa como edulcorante y determinados conservantes, tinturas y colorantes, y saborizantes.

Los principios activos también pueden mezclarse con otros principios activos que no desarrollan el efecto deseado o con materiales que suplementen la acción deseada.

Las soluciones o suspensiones usadas para aplicaciones parenterales, intradérmicas, subcutáneas o tópicas pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyectables, solución salina, aceite fijo, un aceite vegetal de existencia natural, tal como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de semillas de algodón y similares o un vehículo sintético graso, tal como oleato de etilo y similares, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol u otro solvente sintético; agentes antimicrobianos tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio, agente quelante tal como ácido etilendiamintetraacético (EDTA); buffers tales como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio y dextrosa. Las preparaciones parenterales pueden ser envasadas en ampollas, jeringas descartables o frascos-ampolla de dosis múltiples realizados en vidrio, plástico u otro material apto. Puede incorporarse según lo deseado buffers, conservantes, antioxidantes y similares.

En caso de administrarse en forma endovenosa, los portadores aptos incluyen solución fisiológica, solución salina amortiguada con fosfato (PBS) y soluciones que contienen espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol, polipropilenglicol y mezclas de los mismos. Las suspensiones liposómicas que incluyen liposomas dirigidas a los tejidos también pueden ser aptas como portadores farmacéuticamente compatibles. Ellas pueden prepararse conforme a los métodos conocidos, por ejemplo como se describe en la patente US 4.522.811.

Los componentes activos pueden prepararse con portadores que protegen el compuesto de la rápida eliminación del cuerpo, tal como las formulaciones de liberación controlada o recubrimientos. Tales portadores incluyen formulaciones de liberación controlada, tal como, pero sin limitarse a ello, los implantes y sistemas de suministro microencapsulados, y polímeros biocompatibles, biodegradables tales como colágeno, etilenvinilacetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido polilláctico y similares. Los métodos para la preparación de tales formulaciones son conocidos por los especialistas en el arte.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma oral, parenteral (IV, IM, depo-IM, SQ, y depo-SQ), sublingual, intranasal (inhalación) intratecal, tópica o rectal. Las formas farmacéuticas conocidas por los

especialistas en el arte son aptas para el suministro de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma enteral o parenteral. Si se administran oralmente, los compuestos de la invención pueden administrarse en las formas farmacéuticas usuales para administración oral como es bien conocido por los especialistas en el arte. Estas formas farmacéuticas incluyen la habitual unidad de dosis sólida en comprimidos y cápsulas, tanto como formas de presentación líquidas, tales como soluciones, suspensiones y elixires. Si se usan las formas farmacéuticas sólidas, se prefiere, es de preferencia que sean del tipo de liberación sostenida, de modo que sólo sea necesario administrar los compuestos de la invención una o dos veces al día.

Las formas de presentación para administración oral son administradas al paciente 1, 2, 3 ó 4 veces al día. Es de preferencia que los compuestos de la invención sean administrados tres o menos cantidad de veces, de mayor preferencia una o dos veces al día. Por lo tanto, es de preferencia que los compuestos de la invención se administren por vía oral. De preferencia es que cualquiera sea la unidad de dosis por vía oral se use, deberá ser provista en una composición que lo proteja del entorno ácido del estómago. Los comprimidos entéricos recubiertos son bien conocidos por los especialistas en el arte. Adicionalmente, las cápsulas

cargadas con pequeñas esferas cada una recubierta para proteger de la acidez de estómago, también son conocidas por los especialistas en el arte.

En caso de administración oral, una cantidad administrada terapéuticamente efectiva para inhibir la actividad de la beta-secretasa, para inhibir la producción de A beta, para inhibir la deposición de A beta o para tratar o prevenir el mal de Alzheimer, es de aproximadamente 0,1 mg/día hasta aproximadamente 1,000 mg/día. Se prefiere que la dosis oral sea de 1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. Es de mayor preferencia que la dosis oral sea desde aproximadamente 5 mg/día hasta aproximadamente 50 mg/día. Se sobreentiende que mientras un paciente puede iniciar el tratamiento con una dosis, esa dosis puede ser variada a lo largo del tiempo, si varía la condición del paciente.

Los compuestos de la invención pueden asimismo entregarse ventajosamente en una formulación de dispersión de cristal nano. La preparación de tales formulaciones se describen, por ejemplo, en la patente US 5.145.684. Las dispersiones cristalina nano de inhibidores de proteasa de VIH y su método de uso se describen en la patente US 6.045.829. Las formulaciones cristalinas nano típicamente requieren una mayor biocompatibilidad de los compuestos de la droga.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma parenteral, por ejemplo, mediante IV, IM, depo-IM, SC o

depo-SC. En la administración parenteral, debería entregarse una cantidad terapéuticamente efectiva de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 100 mg/día, preferentemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 mg diarios. Cuando se emplea una formulación de depósito para inyectar una vez por mes o una vez cada dos semanas, la dosis deberá ser de aproximadamente 0,5 mg/día hasta aproximadamente 50 mg/día o una dosis mensual de desde aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 1.500 mg. En parte debido a los olvidos de los pacientes con el mal de Alzheimer, se prefiere que la unidad de dosis parenteral sea una formulación de depósito.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma sublingual. Si son administrados sublingualmente, los compuestos de la invención, la dosis debe ser de una a cuatro veces por día en la misma cantidad que para la administración IM.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma intranasal. Si son administrados por esta vía, las formas de presentación apropiadas son un spray nasal o polvo seco como es sabido por los especialistas en el arte. La dosis de los compuestos de la invención para administración intranasal es la misma que para la administración IM.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma intratecal. Si son administrados por esta vía, la dosis apropiada puede ser una dosificación parenteral como es

conocida por los especialistas en el arte. La dosis de los compuestos de la invención para administración intranasal es la misma que para la administración IM.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de tópicos. Si son administrados de esta manera, la forma apropiada de presentación es en crema, ungüento o parche. Debido a la cantidad requerida de compuestos de la invención, se prefiere el parche. En la administración tópica, la dosificación es de aproximadamente 0,5 mg/día hasta aproximadamente 200 mg/día. Debido a que la dosis suministrada a través del parche es limitada, pueden usarse dos o más parches. La cantidad y tamaño de los parches no es importante, sí en cambio lo es la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención entregada, como es sabido por los especialistas en el arte. Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma rectal mediante supositorios como es conocido por los especialistas en el arte. Si se administra en forma de supositorios, la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante implantes como es conocido por los especialistas en el arte. Al administrar un compuesto de la invención por implante, la cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad antes descripta para la administración de depósito.

La invención aquí se refiere a los nuevos compuestos de la invención y a los nuevos métodos usando los compuestos de la invención. Dado un compuesto de la invención particular dado y la deseada forma de administración, un especialista en el arte sabrá de qué manera preparar y administrar la forma farmacéutica deseada. Los compuestos de la invención son usados de la misma forma, a través de las mismas vías de administración, usando las mismas formas farmacéuticas de presentación y el mismo régimen de dosificación como se describió con anterioridad, para prevenir la enfermedad o tratar los pacientes con MCI (deterioro cognitivo leve) y prevenir o retrasar el inicio del mal de Alzheimer, en aquellos avanzarían del MCI hacia MA, para el tratamiento o la prevención del síndrome de Down, para el tratamiento de personas que presentan hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral y prevenir sus consecuencias potenciales, por ejemplo, hemorragias lobulares simples y recurrentes, para el tratamiento de otras demencias degenerativas, incluyendo demencias de origen mixto vascular y degenerativa, demencia asociada con el mal de Parkinson, demencia asociada con parálisis supranuclear progresiva, la demencia asociada con degeneración basal cortical, demencias frontotemporales con parkinsonismo (FTDP) y mal de Alzheimer con cuerpos de Lewy difusos.

Los compuestos de la invención pueden usarse combinados, con cualquier otro o con otros agentes terapéuticos o aproximaciones usadas para tratar o prevenir las condiciones antes mencionadas. Tales agentes o aproximaciones incluyen: inhibidores de acetilcolina esterasa, tal como tacrina (tetrahidroaminoacridina, comercializada como COGNEX®), clorhidrato de donepezilo, (comercializado como Aricept® y rivastigmina (comercializada como Exelon®); inhibidores de gamma-secretasa; agentes antiinflamatorios, tales como inhibidores de ciclooxigenasa II; antioxidantes tales como vitamina E y gincólidos; aproximaciones inmunológicas, tales como, por ejemplo, inmunización con el péptido A beta o la administración de anticuerpos de péptidos anti-A beta; estatinas; y agentes neurotrópicos directos o indirectos, tales como Cerebrolisin®, AIT-082 (Emilieu, 2000, *Arch. Neurol.* 57:454) y otros agentes neurotrópicos del futuro.

Debería ser evidente para un especialista en el arte que la dosis y frecuencia de administración exactas dependerá del particular compuesto de la invención administrado, de la condición particular que es tratada, la severidad de la condición que es tratada, la edad, peso, condición física general del paciente en particular, de otra medicación que se le administre al paciente, como es bien conocido por aquellos médicos que prescriben que son especialistas en el arte.

Inhibición de la disociación de APP

Los compuestos de la invención inhiben la disociación de APP entre Met595 y Asp596 numerado por la isoforma APP695 o un mutante del mismo o en un correspondiente sitio de una isoforma diferente, tal como APP751 o APP770, o un mutante de la misma (en ocasiones denominado como el "sitio de la beta-secretasa"). La acción de inhibición es demostrada en uno de una variedad de ensayos de inhibición, en donde se analiza la disociación de un sustrato de APP en presencia de una enzima beta-secretasa, en presencia de un compuesto inhibidor, bajo condiciones normalmente suficientes para producir la disociación en el sitio de disociación de la beta-secretasa. La reducción de la disociación de APP en el sitio de disociación de la beta-secretasa, comparado con un control inactivo o sin tratamiento es acompañado de actividad inhibitoria. Se conocen sistemas de ensayo que pueden emplearse para demostrar la eficacia de los inhibidores de compuestos de la invención. Se describen sistemas de ensayos reactivos, por ejemplo, en las patentes US N° 5.942.400, 5.744.346, así como en los ejemplos subsiguientes.

La actividad enzimática de la beta-secretasa y la producción de A beta puede analizarse *in vitro* o *in vivo*, usando sustratos APP naturales, mutados, y/o sustratos APP sintéticos, naturales, mutados, y/o enzima sintética y el compuesto de ensayo. El análisis puede incluir células

primarias o secundarias expresando APP nativa, mutante, y/o sintético y enzimas, modelos animales expresando APP nativa y enzimas o puede utilizar modelos de animales transgénicos que expresan el sustrato y las enzimas. La detección de actividad enzimática puede realizarse por análisis de uno o más productos de la disociación, por ejemplo, a través del inmunoensayo, ensayo fluorométrico o cromogénico, HPLC u otros medios de detección. Los inhibitorios compuestos son determinados como los que presentan la capacidad de disminuir la cantidad del producto de disociación de beta-secretasa obtenida en comparación a un control, donde se observa la disociación mediada por beta-secretasa en el sistema de reacción y medida en ausencia de compuestos inhibitorios.

Beta-secretasa

Se conocen varias formas de enzima beta-secretase, las que pueden obtenerse y son útiles para ensayos de la actividad enzimática y la inhibición de la actividad enzimática. Ello incluye formas nativas, recombinantes y sintéticas de la enzima. La beta-secretasa humana es conocida como *Beta Site APP Cleaving Enzyme* (BACE), Asp2 y memapsina 2 y fue caracterizada, por ejemplo, en la patente US N° 5.744.346 y publicada en PCT solicitudes de patentes WO98/22597, WO00/03819, WO01/23533 y WO00/17369, así como en publicaciones de literatura (Hussain et. al., 1999, *Mol. Cell. Neurosci.*

14:419-427; Vassar et.al., 1999, *Science* 286:735-741; Yan et.al., 1999, *Nature* 402:533-537; Sinha et.al., 1999, *Nature* 40:537-540; y Lin et. al., 2000, *PNAS USA* 97:1456-1460). Asimismo se han descripto formas sintéticas de la enzima (WO98/22597 y WO00/17369). La beta-secretasa puede ser extraída y purificada de tejido de cerebro humano y puede ser producida en células, por ejemplo células de mamíferos que expresan enzimas recombinantes.

Los compuestos inhibidores útiles son efectivos para inhibir el 50% de la actividad enzimática de beta-secretasa en una concentración menor a 50 micromoles, preferentemente a una concentración de 10 micromoles o menor, de mayor preferencia 1 micromoles o menos y de máxima preferencia 10 nanomoles o menor.

Sustrato de APP

Los ensayos que demuestran la inhibición de la disociación de APP mediada por beta-secretasa, puede usar cualquiera de las formas de APP conocidas, incluyendo el isotipo "normal" del aminoácido 695 descripto por Kang et.al., 1987, *Nature* 325:733-6, el isotipo de aminoácido 770 descrito por Kitaguchi et. al., 1981, *Nature* 331:530-532 y variantes tales como la mutación sueca (KM670-1NL) (APP-SW), la mutación de Londres (V7176F) y otras. Véase, por ejemplo, la patente US N° 5,766,846 y también Hardi, 1992, *Nature Genet.* 1:233-234, a

modo de revisión de variantes de mutación conocidas. Los sustratos adicionales útiles incluye la modificación del aminoácido dibásico, APP-KK revelado, por ejemplo, en WO 00/17369, fragmentos de APP y péptidos sintéticos que contienen el sitio de disociación de la beta-secretase, tipo salvaje (WT) o forma mutada, por ejemplo, SW, como descripto, por ejemplo, en la patente US N° 5.942.400 y WO00/03819.

El sustrato de APP contiene el sitio de disociación de la beta-secretasa de APP (KM-DA o NL-DA) por ejemplo, un péptido APP completo o una variante, un fragmento de APP, una APP recombinante o sintética o un péptido de fusión. De preferencia, el péptido de fusión incluye el sitio de disociación de beta-secretasa fusionado con un péptido, presentando una parte útil para el ensayo enzimático, por ejemplo, presentando propiedades de aislación y/o detección. Una parte útil puede ser el epítope antigénico para el enlace del anticuerpo, un rótulo u otra parte de detección, un sustrato de enlace y similar.

Anticuerpos

Los productos característicos de la disociación de APP pueden ser medidos por inmunoensayos usando distintos anticuerpos, como descripto, por ejemplo, en Pirttila et. al., 1999, *Neuro. Lett.* 249:21-4 y en la patente US N° 5.612.486. Los anticuerpos útiles para detectar A beta incluyen, por

ejemplo, el anticuerpo monoclonal 6E10 (Senetek, St. Louis, MO) que específicamente reconoce un epítope sobre aminoácidos del péptido de A beta; los anticuerpos 162 y 164 (New York State Institute for Basic Research, Staten Island, NI) que son específicos para A beta humana 1-40 y 1-42, respectivamente; y anticuerpos la región de unión de los péptidos beta-amiloides, el sitio entre los residuos 16 y 17, como descripto en la patente US N° 5.593.846. Los anticuerpos aumentados contra un péptido sintético de los residuos 591 a 596 de APP y el anticuerpo SW192 aumentado contra 590-596 de la mutación sueca, también son útiles en inmunoensayos de APP y sus productos de la disociación, como descripto en la patente US Nros. 5.604.102 y 5.721.130.

Sistemas de ensayo

Los ensayos para determinar la disociación de APP en el sitio de disociación de beta-secretasa son bien conocidos en el arte. Se describen ensayos a modo de ejemplo, en la patente US Nros. 5.744.346 y 5.942.400 y se describen en los ejemplos subsiguientes.

Ensayos libres de células

Ensayos ejemplares que pueden usarse para demostrar la actividad inhibitoria de los compuestos de la invención son descriptos, por ejemplo, en WO00/17369, WO 00/03819 y patentes

US N° 5.942.400 y 5.744.346. Tales ensayos pueden llevarse a cabo en incubaciones libres de células o en incubaciones celulares, usando células que expresan la beta-secretasa y un sustrato de APP que presenta un sitio de disociación de beta-secretasa.

Un sustrato de APP que contiene un sitio de disociación de beta-secretasa de APP, por ejemplo, un APP completo o una variante, un fragmento de APP o un sustrato de APP recombinante o sintético que contiene la secuencia de aminoácido: KM-DA o NL-DA, es incubado en presencia de la enzima beta-secretase, un fragmento de la misma o una variante recombinante o sintética de polipéptido presentando actividad beta-secretasa y siendo efectiva para disociar el sitio de disociación de beta-secretasa de APP, en condiciones de incubación aptas para la actividad de disociación de la enzima.

Los sustratos aptos opcionalmente incluyen derivados que pueden ser proteínas de fusión o péptidos que contienen el péptido del sustrato y una modificación útil para facilitar la purificación o detección del péptido o sus productos de disociación beta-secretasa. Las modificaciones útiles incluyen la inserción de un conocido epítope antigénico para enlace de anticuerpos; en enlace de un rótulo u parte detectable, el enlace de un sustrato de enlace y similar.

227

Condiciones aptas de incubación para un ensayo *in vitro* libre de células, incluye, por ejemplo: aproximadamente 200 nanomolares a 10 sustratos micromolares, aproximadamente 10 a 200 enzimas picomolares y aproximadamente 0,1 nanomolares a 10 micromolares del compuesto inhibidor, en solución acuosa, a un valor aproximado de pH de 4 -7, a aproximadamente 37 grados C, por un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos a 3 horas. Estas condiciones de incubación sólo se citan a modo de ejemplo y pueden variarse como requerido para los componentes particulares del ensayo y/o sistema deseado de mediciones. La optimización de las condiciones de incubación para los componentes particulares del ensayo debería tener en cuenta, debido a la enzima de beta-secretasa específica usada y su óptimo valor del pH, cualesquiera enzimas y/o marcadores adicionales que puedan usarse en el ensayo y similares. Tal optimización es rutina y no requerirá volver atrás el experimento.

En un ensayo de utilidad se emplea un péptido de fusión, habiéndose fusionado la proteína ligante de maltosa (MBP) a los aminoácidos C-terminales 125 de APP-SW- La porción de MBP es captada sobre un sustrato de ensayo mediante el anticuerpo de captura anti MBP. La incubación de la proteína de fusión captada en presencia de la beta-secretasa, resulta en la disociación del sustrato en el sitio de disociación de beta-secretasa. El análisis de la actividad de disociación puede

efectuarse, por ejemplo mediante inmunoensayo de los productos de la disociación. En uno de dichos inmunoensayos se detecta un epítope único expuesto en el término carboxi de la proteína de fusión disociada, por ejemplo, usando el anticuerpo SW192. Este ensayo se describe, por ejemplo en la patente US N° 5.942.400.

Ensayo celular

Numerosos ensayos basados en células pueden usarse para analizar la actividad de beta-secretasa y/o el procesamiento de APP para liberar A beta. El contacto de un sustrato de APP con una enzima beta-secretasa dentro de la célula y en presencia o ausencia de un compuesto inhibidor de la invención puede usarse para demostrar la actividad inhibitoria de beta-secretasa del compuesto. De preferencia, el ensayo en presencia de un compuesto inhibitorio útil ofrece al menos 30%, de mayor preferencia al menos aproximadamente 50% de inhibición de la actividad enzimática, comparándolo con un control no inhibido.

En una realización, se usaron células que expresan naturalmente beta-secretasa. Alternativamente, las células son modificadas para expresar una beta-secretasa recombinante o una enzima sintética variante como antes detallado. El sustrato de APP puede adicionarse al medio de cultivo, estando de preferencia expresado en las células. Puede usarse células

que expresan APP en forma natural, las variantes o formas mutantes de APP, o las células transformadas para expresar una isoforma de APP, APP mutante o variada, APP sintética o recombinante, un fragmento APP o péptidos de APP sintético o proteína de fusión que contiene el sitio de disociación de beta-secretasa APP, previendo que se permita que la APP expresada contacte con la enzima, pudiendo analizarse la actividad de disociación enzimática.

Las líneas celulares humanas que normalmente procesan A beta de APP proveen un medio útil para ensayar actividades de inhibición de los compuestos de la invención. La producción y liberación de A beta y/o otros productos de disociación al medio de cultivo, puede ser medido, por ejemplo, mediante inmunoensayo, tal como Western Blot o el inmunoensayo ligado con enzimas (EIA), tal como mediante ELISA.

Las células que expresan un sustrato de APP y una actividad beta-secretasa pueden incubarse en presencia de un compuesto inhibidor, a fin de demostrar la inhibición de actividad enzimática en comparación con el control. La actividad de la beta-secretasa puede ser medida mediante el análisis de uno o más productos de disociación del sustrato APP. Por ejemplo, es de esperarse que la reducción de inhibición de la actividad de beta-secretasa contra el sustrato de APP disminuya la liberación de específicos

productos de disociación APP inducidos por beta-secretasa, tales como A beta.

De todas maneras, las células neurales y no neurales procesan y liberan A beta, los niveles de la actividad beta-secretasa endógena son bajos y frecuentemente difíciles de detectar mediante EIA. Por ello se prefiere el uso de tipos de células conocidas por haber aumentado la actividad de beta-secretasa, aumentado el procesamiento de APP en A beta y/o aumentado la producción de A beta. Por ejemplo, la transfección de células con el forma mutante sueca de APP (APP-SW); con APP-KK; o con APP-SW-KK proveen células habiendo aumentado la actividad de beta-secretasa y producido cantidades de A beta que son fácilmente mensurables.

En tales ensayos, por ejemplo, las células que expresan APP y beta-secretasa son incubadas en un medio de cultivo bajo condiciones aptas para la actividad enzimática de beta-secretasa en su sitio de disociación en el sustrato APP. Una exposición de las células al inhibidor del compuesto, la cantidad de A beta liberada al medio y/o la cantidad de fragmentos CTF99 de APP en los lisatos de células es reducida al compararla con el control. Los productos de disociación de APP pueden analizarse, por ejemplo, a través de las reacciones de inmunidad con anticuerpos específicos, como anteriormente detallados.

Las células preferidas para el análisis de la actividad beta-secretasa incluyen células neuronales primarias humanas, células neuronales primarias de animales transgénicos, en donde el transgén es APP y otras células, tales como aquellas de una línea celular estable 293 que expresa APP, por ejemplo, APP-SW.

Ensayos in vivo: modelos de animales

Variados modelos de animales pueden usarse para analizar la actividad de beta-secretasa y/o el procesamiento de APP para liberar A beta, como antes descrito. Por ejemplo, pueden usarse animales transgénicos que expresan el sustrato de APP y enzimas beta-secretasa para demostrar la actividad de inhibición de los compuestos de la invención. Determinados modelos de animales transgénicos, fueron descriptos por ejemplo en las patentes de US Nos: 5.877.399; 5.612.486; 5.387.742; 5.720.936; 5.850.003; 5.877.015, y 5.811.633 y en Ganes et. al., 1995, *Nature* 373:523. Se prefieren animales que exhiben características asociadas con la fisiopatología del MA. La administración de los inhibidores del compuesto de la invención a los ratones transgénicos aquí descripto, ofrece un método alternativo para demostrar la actividad inhibidora de los compuestos. Asimismo, se prefiere la administración de los compuestos en un portador de compatibilidad farmacéutica y a

través de una vía de administración que alcance el tejido meta en un cantidad terapéuticamente efectiva.

En estos animales puede analizarse la inhibición de la disociación de APP mediada por beta-secretasa en el sitio de disociación de beta secretasa y la liberación de A beta a través de la medición de los fragmentos de disociación en los fluidos corporales de los animales, tal como el fluido cerebral o los tejidos. De preferencia es el análisis de tejidos del cerebro respecto de depósitos o placas de A beta.

A través del contacto del sustrato de APP con una enzima beta-secretasa en presencia de un compuesto inhibidor de la invención y bajo condiciones adecuadas para permitir la disociación de APP mediada enzimáticamente y/o la liberación de A beta desde el sustrato, los compuestos de la invención son efectivos para reducir la disociación de APP mediada por beta-secretasa en el sitio de disociación de beta-secretasa y/o efectivos para reducir las cantidades liberadas de A beta. En donde tal contacto lo constituye la administración de los compuestos inhibitorios de la invención a un modelo de animal, por ejemplo, como antes descripto, los compuestos son efectivos para reducir la deposición de A beta en tejidos celulares del animal y para reducir la cantidad y/o tamaño de las placas beta-amiloides. En caso que tal administración se realice a un ser humano, los compuestos son efectivos para inhibir o atrasar la progresión de la enfermedad caracterizada

por aumentadas cantidades de A beta, retardar la progresión del MA en el individuo y/o para prevenir el comienzo del desarrollo del MA en un paciente en riesgo de contraer esta enfermedad.

Salvo descripción contraria, todos los conceptos científicos y técnicos aquí usados, tienen el mismo significado que el habitualmente conocido por los especialistas en el arte, a quienes pertenece esta invención. Todas las patentes y publicaciones al que se hace referencia aquí, son incluidas a título de referencia para todo propósito.

Definiciones

Por "alquilo" y "alquilo C_1-C_6" en la invención se entiende grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1-6 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Se entiende que, en los casos en donde una cadena de alquilo de un sustituyente (por ejemplo, de un grupo alquilo, alcoxi o alquenilo) es más corta o más larga que 6 carbonos, se indicará así en el segundo "C" como, por ejemplo, que "C_1-C_{10}" indica un máximo de 10 carbonos.

Por "alcoxi" y "alcoxi C_1-C_6" en la invención se entiende grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1-6

átomos de carbono, unidos por medio de al menos un átomo de oxígeno divalente como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi y 3-metilpentoxi.

Por "halógeno" en la invención se entiende flúor, bromo, cloro y yodo.

"Alquenilo" y "alquenilo C_2-C_6" implica radicales de hidrocarburo lineales y ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y de uno a tres enlaces dobles e incluye, por ejemplo, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares.

"Alquinilo" y "alquinilo C_2-C_6" implica radicales de hidrocarburo lineales y ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces triples e incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares.

Tal como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen tres a doce átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser un sistema fusionado monocíclico o policíclico. Los ejemplos de estos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo en la presente están insustituidos o, tal como se especificó, sustituidos en una o más posiciones apropiadas con grupos varios. Por ejemplo, tales grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6,

halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, monoalquilamino (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, aminoalquilo (C_1-C_6), monoalquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6) o dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6).

Por "arilo" se entiende un grupo carbocíclico aromático que tiene un anillo único (por ejemplo, fenilo), anillos múltiples (por ejemplo, bifenilo) o anillos condensados múltiples en donde al menos uno es aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo), que está opcionalmente mono-, di- o trisustituido. Los grupos arilo preferidos de la invención son fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetralinilo o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]cicloheptenilo. Los grupos arilo en la presente están insustituidos o, tal como se especificó, sustituidos en una o varias posiciones apropiadas con grupos varios. Por ejemplo, tales grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por, por ejemplo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, monoalquilamino (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, aminoalquilo (C_1-C_6), monoalquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), di alquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), -COOH, -C(=O)O(alquilo C_1-C_6), -C(=O)NH_2, -C(=O)N(mono- o di-alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -O-C(=O)(alquilo C_1-C_6), -NH-C(=O)-(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)-C(=O)-

(alquilo C_1-C_6), -NH-SO_2-(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)-SO_2-(alquilo C_1-C_6), -NH-C(=O)NH_2, -NHC(= O)N(mono- o di-alquilo C_1-C_6), -NH(alquil C_1-C_6)-C(=O)-NH_2 o -NH(alquil C_1-C_6)-C(=O)-N-(mono- o di-alquilo C_1-C_6).

Por "heteroarilo" se entiende uno o varios sistemas cíclicos aromáticos de anillos de 5, 6 ó 7 miembros que incluyen sistemas cíclicos fusionados de 9-11 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados del nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos heteroarilo preferidos de la invención incluyen piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, priidazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, cinnolinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo,

imidazotiazolilo, dihidrobenzisoxazinilo, benzisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzisotiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, coumarinilo, isocoumarinilo, cromonilo, cromanonilo, piridinil-N-óxido, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, pirrolil N-óxido, pirimidinil N-óxido, piridazinil N-óxido, pirazinil N-óxido, quinolinil N-óxido, indolil N-óxido, indolinil N-óxido, isoquinolil N-óxido, quinazolinil N-óxido, quinoxalinil N-óxido, ftalazinil N-óxido, imidazolil N-óxido, isoxazolil N-óxido, oxazolil N-óxido, tiazolil N-óxido, indolizinil N-óxido, indazolil N- - 162-óxido, benzotiazolil N-óxido, benzimidazolil N-óxido, pirrolil N-óxido, oxadiazolil N-óxido, tiadiazolil N-óxido, triazolil N-óxido, tetrazolil N-óxido, benzotiopiranil S-óxido, benzotiopiranil S,S-dióxido. Los grupos heteroarilo de la presente están insustituidos o, tal como se especificó, sustituidos en una o varias posiciones apropiadas con grupos varios. Por ejemplo, tales grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, monoalquilamino (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, aminoalquilo (C_1-C_6), monoalquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6) o dialquilamino (C_1-C_6)

alquilo (C_1-C_6), -COOH, -C(=O)O(alquilo C_1-C_6), -C(=O)NH_2, -C(=O)N(mono- o di-alquilo C_1-C_6), -S(alquilo C_1-C_6), -SO_2(alquilo C_1-C_6), -OC(= O)(alquilo C_1-C_6), -NH-C(=O)-(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)- C(=O)-(alquilo C_1-C_6), -NH-SO_2-(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)-SO_2-(alquilo C_1-C_6), -NH-C(=O)NH_2, -NH-C(=O)N(mono- o di-alquilo C_1-C_6), -NH(alquil C_1-C_6)-C(=O)-NH_2 o -NH(alquil C_1-C_6)-C(=O)-N-(mono- o di-alquilo C_1-C_6).

Por "heterociclo", "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se entiende uno o varios sistemas de anillos carbocíclicos de anillos de 4, 5, 6 ó 7 miembros que incluyen sistemas cíclicos fusionados de 9-11 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados del nitrógeno, oxígeno o azufre. Los heterociclos preferidos de la invención incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S-óxido, tiomorfolinil S,S-dióxido, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, homotiomorfolinil S,S-dióxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienil S-óxido, tetrahidrotienil S,S-dióxido y homotiomorfolinil S-óxido. Los grupos heterociclo de la presente están insustituidos, tal como se especificó, sustituidos en una o varias posiciones apropiadas con grupos varios. Por ejemplo, tales grupos

heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, monoalquilamino (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, aminoalquilo (C_1-C_6), monoalquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6) u =O.

Todas las temperaturas son en grados Celsius.

TLC se refiere a cromatografía de capa delgada.

psi se refiere libras/pulg^2.

HPLC se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento.

THF se refiere a tetrahidrofurano.

DMF se refiere a dimetilformamida.

EDC se refiere a etil-1-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

HOBt se refiere a hidrato de 1-hidroxibenzotriazol.

NMM se refiere a N-metilmorfolina.

NBS se refiere a N-bromosuccinimida.

TEA se refiere a trietilamina.

BOC se refiere a 1,1-dimetiletoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo, -CO-O-C(CH_3)$_3$.

CBZ se refiere a benciloxicarbonilo, -CO-O-CH_2-fenilo.

FMOC se refiere a carbonato de 9-fluorenilmetilo.

TFA se refiere a ácido trifluoracético, CF_3-COOH.

CDI se refiere a 1,1'-carbonildiimidazol.

Suero fisiológico se refiere a una solución saturada acuosa de cloruro de sodio.

Cromatografía (en columna y de flash) se refiere a la purificación/separación de compuestos expresados como (soporte, eluyente). Se entiende que se reúnen las fracciones apropiadas y se concentran para obtener el/los compuesto/s deseado/s.

CMR se refiere a espectroscopia por resonancia magnética C-13, se muestran desplazamientos químicos expresados en ppm (δ) con respecto a TMS.

NMR se refiere a una espectroscopia por resonancia nuclear (protones), se muestran desplazamientos químicos (δ) expresados en ppm con respecto a TMS.

IR se refiere a espectroscopia infrarroja.

-fenilo se refiere a fenilo (C_6H_5).

MS se refiere a espectrometría de masa expresada como m/e, m/z o unidad de masa/carga.

MH^+ se refiere al ion positivo del compuesto principal más un átomo de hidrógeno.

EI se refiere al impacto de electrones.

CI se refiere a una ionización química.

FAB se refiere al bombardeo rápido de átomos.

HRMS se refiere a una espectrometría de masa de alta

resolución.

Éter se refiere a éter dietílico.

Farmacéuticamente aceptable se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y para el químico farmacéutico fabricante desde un punto de vista físico/químico, teniendo en cuenta la composición, la formulación, la estabilidad, la aceptación del paciente y la biodisponibilidad.

Cuando se usan pares de solventes, las relaciones de los solventes usados son volumen/volumen (v/v).

Cuando la solubilidad de un sólido en un solvente se usa en la relación del sólido respecto del solvente es peso/volumen (p/v).

BOP se refiere a hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio.

TBDMSCl se refiere a cloruro de t-butildimetilsililo.

TBDMSOTHF se refiere a éster del ácido t-butildimetilsililtrifluosulfónico.

Trisomy 21 se refiere al síndrome de Down.

Los siguientes términos se utilizan (en los ejemplos 321 y anteriores) para el agente de formación de las amidas (IX):

"PHTH" se refiere a $(CH_3-CH_2-CH_2-)_2N-CO$-fenil-CO-OH, donde la unión al anillo -fenilo- es 1,3-;

"5-Me-PHTH" se refiere a $(CH_3-CH_2-CH_2-)_2N-CO-(CH_3-)$fenil-

CO-OH, donde la unión al anillo -fenilo- es 1,3- para los grupos carbonilo y 5- para el grupo metilo;

"3,5-piridinilo" se refiere a $(CH_3-CH_2-CH_2-)_2N$-CO-(piridinil)-CO-OH, donde la unión al anillo -piridinilo- es 3,5- para los grupos carbonilo;

"$-SO_2-$" se refiere a $(CH_3-CH_2-CH_2-)_2CH-SO_2$-fenil-CO-OH, donde la unión al anillo -fenilo- es 1,3-;

"5-OMe-PHTH" se refiere a $(CH_3-CH_2-CH_2-)_2N$-CO-(CH_3-O)fenil-CO-OH, donde la unión al anillo -fenilo- es 1,3- para los grupos carbonilo y 5- para el grupo metoxi;

"5-Cl-PHTH" se refiere a $(CH_3-CH_2-CH_2-)_2N$-CO-(Cl-)fenil-CO-OH, donde la unión al anillo -fenilo- es 1,3- para los grupos carbonilo y 5- para el átomo de cloro;

"5-F-PHTH" se refiere a $(CH_3-CH_2-CH_2-)_2N$-CO-(F-)fenil-CO-OH, donde la unión al anillo -fenilo- es 1,3- para los grupos carbonilo y 5- para el átomo de flúor;

"tienilo" se refiere a $(CH_3-CH_2-CH_2-)_2N$-CO-tienil-CO-OH, donde la unión al anillo tiofeno es -2,5;

"2,4-piridinilo" se refiere a $(CH_3-CH_2-CH_2-)_2N$-CO-(piridinil)-CO-OH, donde la unión al anillo -piridinilo- es 2,4- para los grupos carbonilo;

"4,6-pirimidinilo" se refiere a $(CH_3-CH_2-CH_2-)_2N$-CO-(pirimidinil-)fenil-CO-OH, donde la unión al anillo -pirimidinil- es 4,6- para los grupos carbonilo;

"morfolinilo" se refiere a morfolinil-CO-fenil-CO-OH,

donde la unión al anillo -fenilo- es 1,3 para los grupos carbonilo.

APP, proteína ***precursora de*** amiloides, se define como cualquier polipéptido de APP, incluyendo variantes, mutaciones e isoformas de APP, por ejemplo, tal como se revela en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica N° 5,766,846.

A beta, ***péptido beta amiloide***, se define como cualquier péptido que resulte del clivaje de APP mediado por la beta-secretasa, incluyendo los péptidos de 39, 40, 41, 42 y 43 aminoácidos y ***extendiéndose del sitio de clivaje de la beta-*** secretasa a los aminoácidos 39, 40, 41, 42 ó 43.

Beta-secretasa (BACE1, Asp2, Memapsina 2) es un aproteasa ***aspartílica*** que media el clivaje de la APP en el borde amino-terminal de un A beta. La beta-secretasa humana se describe, por ejemplo, en la WO00/17369.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y para el químico farmacéutico fabricante desde un punto de vista físico/químico en cuanto a la composición, la formulación, la estabilidad, la aceptación del paciente y la biodisponibilidad.

Una cantidad terapéuticamente efectiva se define como una cantidad efectiva para reducir o disminuir al menos un síntoma de la enfermedad que está siendo tratada o para reducir o

retardar la aparición de uno o varios marcadores o síntomas clínicos de la afección.

La invención provee compuestos, composiciones y métodos para inhibir la actividad enzimática de la beta-secretasa y la producción de péptido A beta. La inhibición de la actividad enzimática de la beta-secretasa detiene o reduce la producción de A beta de APP y reduce o *elimina la formación de depósitos de beta-amiloides en el cerebro*.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen cómo preparar varios compuestos y/o realizar los múltiples procesos de la invención y deben figuran como simplemente ilustrativos, sin limitar la revelación del procedimiento. Aquellos especialistas en el arte reconocerán rápidamente las variaciones apropiadas del procedimiento tanto en cuanto a lo reactivos como a las condiciones y técnicas de reacción.

Preparación 1:

Ácido 3-amino-5-(metoxicarbonil)benzoico (XVII)

Una suspensión de 5-nitro-isoftalato de mono-metilo (22,5 g, 100 mmol) y paladio sobre carbón (5%, 2,00 g) en metanol (100 ml) se agita en un aparato de hidrogenación en hidrógeno (50 psi) durante 3 horas. La mezcla se filtra luego a través de tierra de diatomeas y se concentra para obtener el

compuesto que figura en el título, NMR (300 MHz, $CDCl_3$) delta 7,67, 7,41, 7,40 y 3,83; MS (ESI-) para $C_9H_9NO_4$ *m/z* $(M-H)^-$ = 194.

Preparación 2

Ácido 3-bromo-5-(metoxicarbonil)benzoico (XIX)

Una mezcla de bromuro de cobre (II) (1,85 g, 8,30 mmol), nitrito de n-butilo (1,07 g, 10,4 mmol) y acetonitrilo (30 ml) se agita en un recipiente de base redonda en baño de agua a lo que se agregaron algunos trozos grandes de hielo. Se agregó ácido 3-amino-5-(metoxicarbonil)benzoico (XVII, preparación 1, 1,35 g, 6,92 mmol) como una suspensión acuosa en acetonitrilo caliente (70 ml) durante 15 min y la mezcla se agita a 20-25 grados C durante 2 horas adicionales, tiempo durante el cual la mezcla se divide entre diclorometano y ácido clorhídrico (3N). La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. La cromatografía (gel de sílice, 125 ml; metanol/diclorometano, 15/85) y la concentración de las fracciones apropiadas da como resultado un sólido que se cristaliza a partir de metanol para obtener el compuesto que figura en el título en dos lotes, NMR (DMSO-d_6) delta 3,90, 8,26 y 8,65.

Preparación 3

3-bromo-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de metilo (XXI)

246

Se agrega carbonildiimidazol (3,0 g, 18 mmol) a una solución de ácido 3-bromo-5-(metoxicarbonil)benzoico (XIX, preparación 2, 3,9 g, 15 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agita durante 0,5 horas. Se adiciona dipropilamina (AMINE, 4,2 ml, 30 mmol) a la mezcla, la cual se agita luego durante 24 horas. El solvente se elimina después a presión reducida y la mezcla se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava luego con suero fisiológico, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. La cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo/hexanos, 15/85) da como resultado el compuesto que figura en el título, IR (reflectancia difusa) 2968, 2958, 1714, 1637, 1479, 1440, 1422, 1321, 1310, 1288, 1273, 1252, 889, 772 5 y 718 cm^{-1}; NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21, 7,96, 7,70, 3,95, 3,46, 3,15, 1,69, 1,57, 1,00 y 0,78; MS (ESI+) para $C_{15}H_{20}BrNO_3$ *m/z* $(M+H)^+$ = 344,1.

Preparación 4

Ácido 3-bromo-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoico

A una solución de 3-bromo-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de metilo (XXI, preparación 3, 1,4 g, 4,1 mmol) en TF/agua/metanol (4/2/2, 8 ml) se agrega al hidróxido de litio monohidratado (0,17 g, 4,05 mmol). La mezcla se agita a 20 grados -25 grados C durante una hora y luego se elimina el solvente a presión reducida. El residuo se

disuelve en agua (50 ml) y se agrega ácido clorhídrico (1 N) para ajustar el pH a aproximadamente 3. La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio para obtener el compuesto que figura en el título. Valores analíticos calculados para $C_{14}H_{18}BrNO_3$: C, 51,23; H, 5,53; N, 4,27; Br, 24,35. Hallados: C, 51,37; H, 5,56; N, 4,28.

Preparación 5

3-(aminocarbonil)-5-[(dipropilamino)carbonil]-benzoato de metilo (XXII)

A una mezcla de 3-bromo-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de metilo (XXI, preparación 3, 0,5 g, 1,47 mmol) en N-metilpirrolidinona seca en una atmósfera de monóxido de carbono se agrega acetato de paladio (II) (0,017 g, 0,074 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,045 g, 0,11 mmol), hexametildisilazano (1,0 ml, 4,7 mmol) y diisopropiletilamina (0,38 g, 2,94 mmol). La mezcla se calienta a 100 grados C durante 24 horas. La mezcla se enfría a 20-25 grados C y se divide entre agua y acetato de etilo. Las capas se separan y la fase acuosa se vuelve a lavar con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se lavan tres veces con suero fisiológico, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran. La cromatografía en columna (gel de sílice, 75 ml; metanol/cloruro de metileno,

2,5/97,5) da como resultado el compuesto que figura en el título, NMR ($CDCl_3$) delta 0,77, 1,02, 1,57, 1,71, 3,17, 3,49, 3,98, 5,78, 6,34, 8,07, 8,20 y 8,48.

Preparación 6

Ácido 3-(aminocarbonil)-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoico (XXIII)

A una mezcla de 3-(aminocarbonil)-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de metilo (XXII, preparación 5, 0,197 g, 0,64 mmol) en metanol (5,0 ml) se agrega hidróxido de sodio (1N, 3,0 ml). La mezcla se agita a 20-25 grados C durante 24 horas. La mezcla se acidifica hasta un pH aproximado de 5 con ácido clorhídrico (10%). Se agrega agua (50 ml) y la mezcla se lava dos veces con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se combinan los extractos orgánicos y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran para obtener el compuesto que figura en el título, NMR (DMSO-d_6) delta 0,66, 0,930, 1,48, 1,62, 3,12, 3,35, 7,54, 7,98, 8,22 y 8,51.

Preparación 7

Ácido 3-ciano-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoico (IX/XXXII)

Una mezcla de ácido 3-bromo-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoico (preparación 4, 0,596 g, 1,82 mmol) y nitrilo de cobre (0,325 g, 3,63 mmol) en N-metilpirrolidinona (1,5 ml) se agita a 175 grados C durante

2,5 horas, tiempo durante el cual la mezcla se enfría y se divide entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (3N). La capa orgánica se lava dos veces más con ácido clorhídrico (3N) y luego tres veces más con suero fisiológico que había sido acidificado con una pequeña cantidad de ácido clorhídrico (3N). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se se concentra a alto vacío para obtener el compuesto que figura en el título, NMR ($CDCl_3$) delta 0,80, 1,02, 1,60, 1,73, 3,17, 3,51, 7,90, 8,31 y 8,41; se cristaliza una alícuota a partir de éter etílico/diclorometano/hexano - IR (reflectancia difusa) 3017, 2970, 2937, 2898, 2877, 2473, 2432, 2350, 2318, 2236, 1721, 1608, 1588, 1206 y 1196 cm^{-1}.

Preparación 8

Ácido 3-(aminocarbonil)-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoico (XXXIII)

Una mezcla de ácido 3-ciano-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoico (IX/XXXII, preparación 7, 0,602 g, 2,19 mmol), carbonato de potasio (0,212 g, 1,53 mmol) y acetona (2,5 ml) se agita a 20-25 grados C. Se agregan agua (2,5 ml) y un aducto de urea-peróxido de hidrógeno (0,825 g, 8,78 mmol) y la mezcla se agita durante 15 horas a 20-25 grados C, tiempo adicional durante el cual se adiciona el aducto de urea-peróxido de hidrógeno (0,204 g); tras agitar durante otras 3 horas, se agregan 0,205 g adicionales de urea-

peróxido de hidrógeno. Luego de transcurrir un total de 39 horas, la acetona se elimina a presión reducida y el residuo se acidifica con ácido clorhídrico (3N) a un pH = 2-4. La mezcla se extrae con diclorometano, la capa orgánica se separa y se lava con ácido clorhídrico (0,5 N) y la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro hasta formar un sólido. El sólido se cristaliza a partir de diclorometano/hexano/metanol para obtener el compuesto que figura en el título, MS (ESI+) para $C_{15}H_{20}N_2O_4$ *m/z* $(M+H)^+$ = 293,2.

Preparación 9

3-[(dipropilamino)carbonil]-5-nitrobenzoato de metilo (XXX)

Se agrega carbonildiimidazol (3,90 g, 24,0 mmol) a una mezcla de 5-nitro-isoftalato de *mono*-metilo (XXVIII, 4,50 g, 20,0 mmol) en THF seco (50 ml). La mezcla se agita durante 0,5 horas. Lentamente se agrega dipropilamina (3,28 ml, 24,0 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agita más tade durante 4 horas. El solvente se elimina a presión reducida y la mezcla se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa y se lava con suero fisiológico, se seca sobre sulfaro de sodio anhidro, se filtra y se concentra. La cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo/hexanos, 15/85) da como resultado el compuesto que figura en el título, NMR (300 MHz, $CDCl_3$) delta 8,88, 8,41, 8,35, 4,00, 3,48, 3,15, 1,72,

1,57, 1,00 y 0,77; MS (ESI+) para $C_{15}H_{20}N_2O_5$ *m/z* $(M+H)^+$ = 309,2.

Preparación 10

3-amino-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de metilo (XXXI)

Una suspensión de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-nitrobenzoato de metilo (XXX, preparación 9, 6,00 g, 20,0 mmol) y paladio sobre carbón (5%, 0,600 g) en metanol (40 ml) se agita en un aparato de hidrogenación en hidrógeno (45 psi) durante 3 horas. La mezcla se filtra luego a través de tierra de diatomeas y se concentra para obtener el compuesto que figura en el título, NMR (300 MHz, $CDCl_3$) delta 7,27, 6,77, 4,10, 3,82, 3,38, 3,10, 1,62, 1,46, 0,91 y 0,68.

Preparación 11

3-(clorosulfonil)-5-[(dipropilamino)carbonil]-benzoato de metilo (XXXVII)

Se agrega 3-amino-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de metilo (XXXI, preparación 10, 1,11 g, 4 mmol) a una mezcla de agua (5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml). Se adiciona lentamente nitrito de sodio (0,276 g, 4 mmol) a la mezcla a 0 grados C. La mezcla se agrega luego a una solución de ácido acético (5 ml) de $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ saturado con dióxido de azufre. La mezcla se agita durante 0,5 horas y se vierte en agua helada. La mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se lava con bicarbonato de sodio

252

saturado, agua y suero fisiológico y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra para obtener el compuesto que figura en el título, NMR (300 MHz, $CDCl_3$) delta 8,69, 8,38, 8,20, 4,01, 3,49, 3,14, 1,72, 1,59, 1,01 y 0,79; MS (ESI+) para $C_{15}H_{20}ClNO_5S$ *m/z* $(M+H)^+$ = 362,2.

Preparación 12

3-(aminosulfonil)-5-[(dipropilamino)carbonil]-benzoato de metilo (XXXVIII)

A una solución de 3-(clorosulfonil)-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de metilo (XXXVII, preparación 11, 0,100 g, 0,300 mmol) en THF seco (3 ml) se agrega amoníaco (solución en metanol 7 N, 0,214 ml, 1,50 mmol). La mezcla se agita durante 18 horas y luego se elimina el solvente. El residuo se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa y se lava con suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra para obtener el compuesto que figura en el título, NMR (300 MHz, $CDCl_3$) delta 8,45, 8,07, 8,01, 6,05, 3,93, 3,44, 3,09, 1,67, 1,52, 0,96 y 0,73; MS (ESI+) para $C_{12}H_{22}N_2O_5S$ *m/z* $(M+H)^+$ = 343,3.

Preparación 13

Ácido 3-(aminosulfonil)-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoico (XXXVIII)

253

Se agrega hidróxido de litio monohidratado (0,011 g, 0,263 mmol) a una solución de 3-(aminosulfonil)-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de metilo (XXXVIII, preparación 12, 0,090 g, 0,263 mmol) en una mezcla de TF/metanol/agua (2/1/1, 2 ml). La mezcla se agita a 20-25 grados C durante 3 horas. La mezcla se diluye luego con agua y se agrega ácido clorhídrico (1 N) para llevar el pH a menos de 3. La solución acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se lava con suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra para obtener el compuesto que figura en el título. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) delta 10,36 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,09 (s, 2 H), 6,06 (s, 2 H), 3,48 (t, *J* = 7 Hz, 2 H), 3,15 (t, *J* = 7 Hz, 2 H), 1,71 (m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 0,97 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 0,74 (t, *J* = 7 Hz, 3 H). MS (ESI+) para $C_{11}H_{20}N_2O_5S$ *m/z* 329,2 $(M+H)^+$.

Preparación 14

3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1-pirrolidinilsulfonil)-benzoato de metilo (XXXVIII)

Siguiendo el procedimiento general de la preparación 12 y sin hacer variaciones críticas, pero usando pirrolidina (0,347 ml, 4,16 mmol), se obtiene el compuesto que figura en el título, MS (ESI+) para $C_{19}H_{28}N_2O_5S$ *m/z* $(M+H)^+$ = 397,1.

Preparación 15

Ácido 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1-pirrolidinilsulfonil)benzoico (XXXIX)

Siguiendo el procedimiento general de la preparación 13 y sin hacer variaciones críticas, se obtiene el compuesto que figura en el título, MS (ESI+) para $C_{18}H_{26}N_2O_5S$ *m/z* $(M+H)^+$ = 383,3.

Preparación 16

3-[(dipropilamino)carbonil]-5-[(metilamino)-sulfonil]benzoato de metilo (XXXVIII)

Siguiendo el procedimiento general de la preparación 12 y sin hacer variaciones críticas, pero usando metilamina (solución 2 N en TF, 0,692 ml, 1,38 mmol), se obtiene el compuesto que figura en el título, MS (ESI+) para $C_{16}H_{24}N_2O_5S$ *m/z* $(M+H)^+$ = 357,1.

Preparación 17

Ácido 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-[(metilamino)-sulfonil]benzoico (XXXIX)

Siguiendo el procedimiento general de la preparación 13 y sin hacer variaciones críticas, se obtiene el compuesto que figura en el título, MS (ESI+) para $C_{15}H_{22}N_2O_5S$ *m/z* $(M+H)^+$ = 343,1.

254
255

Preparación 18

3-[(dimetilamino)sulfonil]-5-[(dipropilamino)-carbonil]benzoato de metilo (XXXVIII)

Siguiendo el procedimiento general de la preparación 12 y sin hacer variaciones críticas, pero usando dimetilamina (solución 2 N en TF, 0,692 ml, 1,38 mmol), se obtiene el compuesto que figura en el título, MS (ESI+) para $C_{17}H_{26}N_2O_5S$ *m/z* $(M+H)^+$ = 371,1.

Preparación 19

Ácido 3-[(dimetilamino)sulfonil]-5-[(dipropilamino)carbonil]-benzoico (XXXIX)

Siguiendo el procedimiento general de la preparación 13 y sin hacer variaciones críticas, se obtiene el compuesto que figura en el título, MS (ESI+) para $C_{16}H_{24}N_2O_5S$ *m/z* $(M+H)^+$ = 357,1.

Preparación 20

3-[(dipropilamino)carbonil]-5-etilbenzoato de metilo (IX)

Se agregan ácido etilborónico (0,800 g, 10,8 mmol), diclorobis(trifenilfosfin)-paladio (II) (0,252 g, 0,360 mmol), carbonato de potasio (2,50 g, 18,0 mmol) y cloruro de litio (0,151 g, 3,60 mmol) a una mezcla de 3-bromo-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de metilo (1,23 g, 3,60 mmol) en DMF seca (20 ml). La mezcla se calienta a 100 grados

C durante 18 horas. La mezcla se divide luego entre acetato de etilo y agua. Las fases se separan y la fase de acetato de etilo se lava con suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El concentrado se somete a cromatografía (gel de sílice; acetato de etilo/hexanos, 15/85) para obtener el compuesto que figura en el título, MS (ESI+) para $C_{17}H_{25}NO_3$ *m/z* $(M+H)^+$ = 292,2.

Preparación 21

Ácido 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-etilbenzoico (IX)

Se agrega hidróxido de litio monohidratado (0,0680 g, 1,6 mmol) a una mezcla de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-etilbenzoato de metilo (preparación 20, 0,450 g, 1,6 mmol) en una mezcla de TF/metanol/agua (2/1/1, 8 ml). La mezcla se agita a 20-25 grados C durante 3 horas. La mezcla se diluye luego con agua (20 ml) y se agrega ácido clorhídrico (1 N) para llevar el pH a menos de 3. La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se lava con suero fisiológico, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra para obtener el compuesto que figura en el título, MS (ESI+) para $C_{16}H_{23}NO_3$ m/z $(M+H)^+$ = 278,2.

Ejemplo 1

(1S)-3-bromo-1-(3,5-difluorobencil)-2-oxopropilcarbamato de ter-butilo (III)

256
257

Se agrega N-metil-morfolina (5,83 Ml, 53 mmol, 1,05 eq.) a ácido (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (II, 15 g, 50 mmol) en THF (100 ml) y la reacción se enfría a -78 grados C. Se adiciona rápidamente cloroformato de isobutilo (6,87 ml, 53 mmol, 1,05 eq.). Luego se elimina el baño frío y la mezcla se agita durante 1 hora. La reacción es controlada por TLC para asegurar que la reacción se complete y luego la mezcla se filtra y se lava con THF seco (50 ml) y se mantiene frío en un recipiente filtrado a -20 grados C.

En un baño de agua helada se coloca un cilindro graduado de 500 ml que contiene éter (200 ml) e hidróxido de potasio acuoso (40%, 60 ml). Se agrega lentamente 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (5,6 g, 106 mmol, 2,1 eq.) agitando y la temperatura se mantiene a menos de 0 grados C. La mezcla se vuelve amarilla y el burbujeo duró unos 10 minutos. Se detiene la agitación y, sin mezclar las capas, la capa etérea superior de diazometano se transfiere con una pipeta de punta no esmerilada a una mezcla de anhídrido mezclado y agitado a -20 grados C. La reacción se controla por TLC (acetato de etilo/hexano, 50/50; R_f = 0,69). Tras 1 hora, se introduce nitrógeno en la mezcla. El solvente se elimina a presión reducida (con calor) y la mezcla se divide entre éter y agua. Las fases se separan, la fase orgánica se lava con bicarbonato, suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio

anhidro y el solvente se elimina a presión reducida (con calor). El residuo se disuelve en éter (100 ml) y ácido bromhídrico (48%, 15 ml, 135 mmol, 2,7 eq,) se agrega a -20 grados C, se elimina el baño helado y la mezcla se agita durante otras 0,5 horas. La reacción es controlada por TLC (acetato de etilo/hexano, 50/50; R_f = 0,88). La mezcla se divide entre éter y agua, se lava con bicarbonato, suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se elimina el solvente. El residuo se recristaliza a partir de etanol para obtener el compuesto que figura en el título, TLC (acetato de etilo/hexano, 50/50) R_f = 0,88; MS (MH^+) = 379,3.

Ejemplo 2

(1S,2S)-3-bromo-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo (IV)

Se agrega borhidruro de sodio (1,32 g, 34,9 mmol, 1,1 eq.) a (1S)-3-bromo-1-(3,5-difluorobencil)-2-oxopropilcarbamato de ter-butilo (III, ejemplo 1, 12 g, 31,75 mmol) disuelto en alcohol absoluto (500 ml) a -78 grados C. La mezcla de reacción se agita durante 0,5 hora y se controla por TLC (acetato de etilo/hexano, 20/80; R_f = 0,2). La mezcla es neutraliza con agua (10 ml) y el solvente se elimina a presión reducida con calor (sin superar los 30 grados C) hasta sequedad. El sólido se divide entre diclorometano y agua, se lava con suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio

anhidro. El solvente se elimina a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título, TLC (acetato de etilo/hexano, 20/80) R_f = 0,2; MS (MH^+) = 381,2.

Ejemplo 3

(1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-oxiranil]etilcarbamato de *ter-butilo* (V)

Se disuelve (1S,2S)-3-bromo-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo (IV, ejemplo 2) en alcohol absoluto (150 ml) y se agregan acetato de etilo (100 ml) e hidróxido de potasio (2,3 g, 34,9 mmol, 1,1eq.) en alcohol etílico (85%, 30 5ml) a -20 grados C. Luego se elimina el baño frío y la mezcla se agita durante 0,5 hora. La reacción es controlada por TLC (acetato de etilo/hexano, 20/80). Cuando se completa la reacción, se diluye con diclorometano y se extrae, se lava con agua, suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se elimina a presión reducida. El material crudo se purifica por cromatografía de flash en gel de sílice para obtener el compuesto que figura en el título, TLC (acetato de etilo/hexano, 20/80) R_f = 0,3; MS (MH^+) = 300,4.

Ejemplo 4

(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo (VII)

Se suspende (1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-oxiranil]etilcarbamato de ter-butilo (V, ejemplo 3, 245 mg, 0,82 mmol) en alcohol isopropílico (6 ml) y se agrega 3-metoxibencilamina (160 microl., 1,22 mmol) agitando a 20-25 grados C. Esta mezcla se calienta a reflujo (temperatura del baño 85 grados C) en nitrógeno durante 2 horas, después de lo cual se concentra la mezcla resultante a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título. Este compuesto se purifica por cromatografía de flash (2-5% metanol/cloruro de metileno; elución de gradiente) para obtener el compuesto purificado que figura en el título.

Ejemplo 5

Trifluoroacetato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-metoxibencil)amino]-2-butanol (VIII)

Se disuelve (1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo (VII, ejemplo 4, 258 mg, 0,59 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) a 20-25 grados C y se adiciona ácido trifluoroacético (1 ml) agitando en nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a 20-25 grados C durante 1 hora, después de lo cual se concentra la mezcla de reacción a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título. Este compuesto se usa en la siguiente reacción sin una nueva purificación.

Ejemplo 6

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (X)

Se disuelve sal de trifluoroacetato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-metoxibencil)amino]-2-butanol (VIII, ejemplo 5) en DMF anhidra (3 ml) y se enfría a 0 grados C. Se agregan trietilamina (500 microlitros, 3,6 mmol) y ácido 5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalámico (156 mg, 0,59 mmol) con agitación. La mezcla se calienta a 20-25 grados C brevemente para permitir la disolución completa del ácido carboxílico, antes de reenfriar a 0 grados C. Se adiciona 1-hidroxibenzotriazol (157 mg, 1,2 mmol) agitando, seguido de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (229 mg, 1,2 mmol). La mezcla resultante se agita a 0 grados C durante 5 minutos, luego se calienta a 20-25 grados C durante 15 horas. La mezcla de reacción se neutraliza luego con ácido cítrico acuoso (10%) y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con bicarbonato de sodio saturado, suero fisiológico, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título en forma cruda. Este material se purifica por cromatografía de flash (elución de gradiente 2-10% metanol/cloruro de metileno) para obtener el compuesto purificado que figura en el título,

MS (ES) MH^+ = 582,3.

Ejemplos 7-9

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 1 y sin hacer variaciones críticas, pero comenzando con el grupo de protección de la columna A y usando el ácido de la columna B, se obtiene el compuesto protegido (III) de la columna C:

Ejemplo	Columna A	Columna B	Columna C
7	BOC	Clorhídrico	(1S)-3-cloro-1-(3,5-difluorobencil)-2-oxopropilcarbamato de ter-butilo
8	CBZ	Bromhídrico	(1S)-3-bromo-1-(3,5-difluorobencil)-2-oxopropilcarbamato de bencilo
9	CBZ	Clorhídrico	(1S)-3-cloro-1-(3,5-difluorobencil)-2-oxopropilcarbamato de bencilo

Ejemplos 10-12

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 2 y sin hacer variaciones críticas, pero comenzando con el compuesto

protegido (III) de la columna A, se obtiene el alcohol (IV) de la columna B:

Ejemplo	Columna A	Columna B
10	7	(1S, 2S)-3-cloro-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
11	8	(1S,2S)-3-bromo-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato de bencilo
12	9	(1S,2S)-3-cloro-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato de bencilo

Ejemplo 13

(1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-oxiranil]etilcarbamato de bencilo (V)

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 3 y sin hacer variaciones críticas, pero comenzando con el alcohol (IV) del ejemplo 12, se obtiene el compuesto que figura en el título.

Ejemplos 14-107

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 4 y sin hacer variaciones críticas, pero haciendo reaccionar el (1S,2S)-1-(2-oxiranil)-2-feniletilcarbamato de ter-butilo (V, comercialmente disponible) con la amina C-terminal (VI) de la columna A, se obtiene el alcohol protegido (VII) de la columna

B.

Ejemplo N°	Columna A amina C-terminal (VI)	Columna B alcohol protegido (VII)
14	$H_2N-CH_2CH_3$	(1S,2R)-1-bencil-3-(etilamino)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
15	H_2N-CH_2-fenilo	(1S,2R)-1-bencil-3-(bencilamino)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
16	$H_2N-CH(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-bencil-3-(isopropilamino)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
17	H_2N-CH_2-fenil-4-CH_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(4-metilbencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
18	$H_2N-(CH_2)$2-fenil-4-OCH_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(4-metoxifenil)etil]amino} propilcarbamato de ter-butilo
19	H_2N-CH_2-fenil-3-OCH_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo

20	H_2N-CH(-fenil)-$COOC_2H_5$	({(2R,3S)-3-[(tertbutoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil}amino)(fenil)acetato de etilo
21	H_2N-(CH_2)2-fenilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-feniletil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
22	H_2N-CH(-CH_2OH)-CH(OH)-fenil-4-NO_2	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[(1S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-(4-nitrofenil)etil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
23	H_2N-CH_2-fenil-2-Cl	(1S,2R)-1-bencil-3-[(2-clorobencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
24	H_2N-CH_2-fenil-4-Cl	(1S,2R)-1-bencil-3-[(4-clorobencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
25	H_2N-(CH_2)2-O-(CH_2)2-OH	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(2-hidroxietoxi)etil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
26	H_2N-1-indanilo	(1S,2R)-1-bencil-3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-2-

27	$H_2N-CH_2-CH(OH)-CH_3$	hidroxipropilcarbamato de ter-butilo (1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-hidroxipropil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
28	H_2N-CH_2- tetrahidrofuranilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
29	$H_2N-CH_2-CH(-OCH_2CH_3)$	(1S,2R)-1-bencil-3-[(2,2-dietoxietil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
30	$H_2N-(CH_2)_4-CH_3$	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(pentilamino)propilcarbamato de ter-butilo
31	H_2N-ciclohexilo	(1S,2R)-1-bencil-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
32	H_2N-CH_2-piridin-2-ilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-piridinilmetil)amino] propilcarbamato de ter-butilo
33	H_2N-CH_2-fenil-2-NH_2	(1S,2R)-3-[(2-aminobencil)amino]-1-

34	H_2N-CH_2-piridin-3-ilo	bencil-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo (1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-piridinilmetil)amino] propilcarbamato de ter-butilo
35	$H_2N-(CH_2)_2$-pirrolidin-1-ilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(1-pirrolidinil)etil]amino} propilcarbamato de ter-butilo
36	$H_2N-CH_2-CH(OH)$-fenilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
37	$H_2N-(CH_2)3-O-(CH_2)3-CH_3$	(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-butoxipropil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
38	$H_2N-(CH_2)3-O-CH(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-isopropoxipropil)amino] propilcarbamato de ter-butilo
39	$H_2N-(CH_2)2-CH(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propilcarbamato de ter-butilo
40	$H_2N-(CH_2)3$-fenilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-fenilpropil)amino]propilcarbamato

		de ter-butilo
41	$H_2N-(CH_2)_2-OCH_3$	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-metoxietil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
42	$H_2N-(CH_2)_2-O$-fenil	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-fenoxietil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
43	$H_2N-(CH_2)_2-O-(CH_2)2-CH_3$	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-propoxietil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
44	$H_2N-(CH_2)_2-C(CH_3)_3$	(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
45	$H_2N-(CH_2)_4$-fenilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(4-fenilbutil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
46	H_2N-CH_2-fenil-3-I	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
47	H_2N-CH_2-fenil-4-NO_2	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(4-nitrobencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
48	H_2N-CH_2-fenil-3-Cl	(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-

		clorobencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
49	H_2N-(CH_2)2-fenil-4-Cl	(1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(4-clorofenil)etil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
50	H_2N-(CH_2)$_2$-piridin-2-ilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(2-piridinil)etil]amino} propilcarbamato de ter-butilo
51	H_2N-CH_2-piridin-4-ilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(4-piridinilmetil)amino] propilcarbamato de ter-butilo
52	H_2N-(CH_2)$_2$-(N-metilpirrolidin-2-ilo)	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]amino} propilcarbamato de ter-butilo
53	H_2N-CH_2-fenil-2,3-dimetilo	(1S,2R)-1-bencil-3-[(2,3-dimetilbencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
54	H_2N-CH_2-fenil-2-OCF_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(trifluorometoxi)bencil]amino} propilcarbamato de ter-butilo
55	H_2N-CH_2-fenil-2-	(1S,2R)-1-bencil-3-[(2-cloro-6-

	Cl-6-O-fenilo	fenoxibencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
56	H_2N-CH_2-fenil-4-CF_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[4-(trifluorometil)bencil]amino} propilcarbamato de ter-butilo
57	H_2N-CH_2-fenil-2,3-dicloro	(1S,2R)-1-bencil-3-[(2,3-diclorobencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
58	H_2N-CH_2-fenil-3,5-dicloro	(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,5-diclorobencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
59	H_2N-CH_2-fenil-3,5-difluoro	(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,5-difluorobencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
60	H_2N-CH_2-fenil-4-OCF_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[4-(trifluorometoxi)bencil]amino} propilcarbamato de ter-butilo
61	H_2N-$(CH_2)_2$-fenil-4-SO_2-NH_2	(1S,2R)-3-{[4-(aminosulfonil)bencil]amino}-1-bencil-2-hidroxipropilcarbamato de

		ter-butilo
62	H_2N-CH_2-fenil-4-OCH_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(4-metoxibencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
63	H_2N-CH_2-fenil-4-CH_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(4-metilbencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
64	H_2N-CH_2-F-(3,4,5-trimetoxi)	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3,4,5-trimetoxibencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
65	H_2N-CH_2-fenil-3-OCF_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometoxi)bencil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
66	H_2N-CH_2-fenil-3,5-dimetoxi	(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,5-dimetoxibencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
67	H_2N-CH_2-fenil-2,4-dimetoxi	(1S,2R)-1-bencil-3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
68	H_2N-CH_2-fenilfenilo	(1S,2R)-1-bencil-3-[([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-

		butilo
69	H_2N-CH_2-fenil-3,4-dicloro	(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,4-diclorobencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
70	H_2N-CH_2-fenil-4-F	(1S,2R)-1-bencil-3-[(4-fluorobencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
71	H_2N-CH_2-fenil-3-CF_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino} propilcarbamato de ter-butilo
72	H_2N-CH_2-fenil-2-CH_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-metilbencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
73	H_2N-CH((R)-CH_3)-fenilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[(1R)-1-feniletil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
74	H_2N-CH((S)-CH_3)-fenilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-feniletil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
75	H_2N-CH_2-fenil-3,5-	(1S,2R)-1-bencil-3-{[3,5-

	(bis) trifluorometilo	bis(trifluorometil)bencil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
76	H_2N-CH_2-fenil-2-CF_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(trifluorometil)bencil] amino}propilcarbamato de ter-butilo
77	H_2N-CH((S)-CH_3)-(naft-1-ilo)	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-(1-naftil)etil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
78	-NH_2-CH((R)-CH_3)-(naft-1-ilo)	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
79	H_2N-CH_2-fenil-3-OCH_3-4-OH	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(4-hidroxi-3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
80	H_2N-CH_2-fenil-3,4-dihidroxi	(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,4-dihidroxibencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
81	H_2N-(CH_2)3-OCH_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxipropil)amino]propilcarbamato

		de ter-butilo
82	H_2N-CH((S)-CH_3)-CH_2-OH	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
83	H_2N-CH((R)-CH_3)-CH_2-OH	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
84	H_2N-CH_2-C≡CH	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(2-propinilamino)propilcarbamato de ter-butilo
85	H_2N-$(CH_2)_2$-fenil-2-F	(1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(2-fluorofenil)etil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
86	H_2N-(CH_2)2-fenil-3-F	(1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(3-fluorofenil)etil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
87	H_2N-$(CH_2)_2$-fenil-4-F	(1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(4-fluorofenil)etil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo

88	$H_2N-(CH_2)_2$-fenil-4-Br	(1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(4-bromofenil)etil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
89	$H_2N-(CH_2)_2$-fenil-3-OCH_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(3-metoxifenil)etil]amino} propilcarbamato de ter-butilo
90	$H_2N-(CH_2)_2$-fenil-2,4-dicloro	(1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(2,4-diclorofenil)etil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
91	$H_2N-(CH_2)_2$-fenil-3-Cl	(1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(3-clorofenil)etil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
92	$H_2N-(CH_2)_2$-fenil-2,5-dimetoxi	(1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
93	$H_2N-(CH_2)_2$-fenil-4-CH_3	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(4-metilfenil)etil]amino} propilcarbamato de ter-butilo
94	$H_2N-CH(-(R)CH_2-OH)-CH_2$-fenilo	(1S,2R)-1-bencil-3-{[(1R)-1-bencil-2-hidroxietil]amino}-2-

		hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
95	$H_2N-(CH_2)3-$(1-morfolinilo)	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(4-morfolinil)propil]amino} propilcarbamato de ter-butilo
96	$H_2N-CH_2-C(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
97	$H_2N-(CH_2)_2-$(1-morfolinilo)	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(4-morfolinil)etil]amino} propilcarbamato de ter-butilo
98	$H_2N-CH(OH)-CH_2-CH_3$	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1-hidroxipropil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
99	$H_2N-(CH_2)2-$(tien-2-ilo)	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-tienilmetil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
100	$H_2N-(CH_2)_4-OH$	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(4-hidroxibutil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
101	$H_2N-CH(-(S)CH_2-OH)-$fenilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino} propilcarbamato de ter-butilo

102	H_2N-CH_2-fenil-2,4-dicloro	(1S,2R)-1-bencil-3-[(2,4-diclorobencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
103	$H_2N-CH(-(R)CH_2-OH)$-fenilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
104	H_2N-CH_2-fenil-4-$C(CH_3)_3$	(1S,2R)-1-bencil-3-[(4-ter-butilbencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
105	$H_2N-CH(CH_3)$-fenilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1-feniletil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
106	H_2N-(1R,2S)-2-hidroxiinden-1-ilo	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}propilcarbamato de ter-butilo
107	H_2N-CH_2-fenil-3,4-dimetilo	(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,4-dimetilbencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo

Ejemplos 108-164

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 4 y sin

278

hacer variaciones críticas, pero haciendo reaccionar el (1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-oxiranil]etilcarbamato de ter-butilo (V, ejemplo 3) con la amina C-terminal (VI) de la columna A, se obtiene el alcohol protegido (VII) de la columna B.

Ejemplo N°	Columna A amina C-terminal (VI)	Columna B alcohol protegido (VII)
108	H_2N-(CH_2)6-CO-O-CH_3	7-{[(2R,3S)-3-[(tertbutoxicarbonil) amino]-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}heptanoato de metilo
109	H_2N-CH(-CH_3)-CO-NH-CH_2-CH(CH_3)$_2$ r/s	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(isobutilamino)-1-metil-2-oxoetil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
110	H_2N-CH((S)-CH_3)-CO-NHCH_2-CH(CH_3)$_2$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-2-(isobutilamino)-1-metil-2-oxoetil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
111	H_2N-C(-CH_3)2-CO-	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-

	$NH-CH_2-CH(CH_3)_2$	hidroxi-3-{[2-(isobutilamino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
112	$H_2N-CH_2-CO-NH-CH_2-CH(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(isobutilamino)-2-oxoetil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
113	$H_2N-CH((S)-CH_2CH_3)-CONH-CH_2-CH(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({(1S)-1-[(isobutilamino)carbonil]propil}amino)propilcarbamato de ter-butilo
114	$H_2N-CH((R)-CH_2CH_3)-CONH-CH_2-CH(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({(1R)-1-[(isobutilamino)carbonil]propil}amino)propilcarbamato de ter-butilo
115	H_2N-CH_2-fenilo	(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
116	$H_2N-CH_2-CH_3$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-(etilamino)-2-idroxipropilcarbamato de ter-butilo
117	$H_2N-CH_2-CH(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-

AFC 280

		hidroxi-3-(isobutilamino)propilcarbamato de ter-butilo
118	$H_2N-CH_2-CH(CH_3)-CONHCH_2-CH(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(isobutilamino)-2-metil-3-oxopropil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
119	H_2N-CH_2-fenil-4-$N(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[4-(dimetilamino)bencil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
120	$H_2N-CH((S)-CH_2$-fenil)-CO-NH-$CH_2-CH(CH_3)_2$	(1S,2R)-3-{[(1S)-1-(3,5-difluorobencil)-2-(isobutilamino)-2-oxoetil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
121	$H_2N-CH((S)-CH(CH_3)_2)-CO-NH-CH_2-CH(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({(1S)-1-[(isobutilamino)carbonil]-3-metilbutil}amino)propilcarbamato de ter-butilo
122	$H_2N-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-

		{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
123	H_2N-CH_2-(piridin-3-ilo)	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-piridinilmetil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
124	H_2N-CH((S)-CH_2-O-CH_2-fenil)-CO-NH-CH_2-$CH(CH_3)_2$	(1S,2R)-3-{[(1S)-1-[(benciloxi)metil]-2-(isobutilamino)-2-oxoetil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
125	H_2N-C(-CH_3)$_2$-fenilo	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-metil-1-feniletil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
126	H_2N-CH((R)-$CH(CH_3)_2$)-CO-NH-CH_2-$CH(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({(1R)-1-[(isobutilamino)carbonil]-3-metilbutil}amino)propilcarbamato de ter-butilo
127	H_2N-CH((S)-CH_2-CH_2-CH_3)-CO-NH-CH_2-$CH(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({(1S)-1-[(isobutilamino)carbonil]butil}

282

		amino)propilcarbamato de ter-butilo
128	H_2N-CH((S)-CH_2-OH)-CONH-CH_2-$CH(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-(hidroximetil)-2-(isobutilamino)-2-oxoetil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
129	H_2N-CH_2-CH_2-fenilo	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-feniletil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
130	H_2N-CH((S)-CH_3)-CO-NH-	1-metil-2-oxoetil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato de (1S,2R)-3-{[2-(bencilamino)-CH_2-fenilo
131	H_2N-CH((S)-CH_2-CH_3)-fenilo	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(1S)-2-(bencilamino)-1-metil-2-oxoetil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
132	H_2N-CH_2-fenil-3-OCH_3	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
133	H_2N-CH((S)-	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-

283

	fenil)CONHCH$_2$CH(CH$_3$)$_2$	hidroxi-3-{[(1S)-2-(isobutilamino)-2-oxo-1-feniletil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
134	H$_2$N-CH$_2$-CH$_2$-CH(CH$_3$)$_2$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propilcarbamato de ter-butilo
135	H$_2$N-ciclohexilo	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
136	H$_2$N-(CH$_2$)$_3$-CH$_3$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-(butilamino)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
137	H$_2$N-(CH$_2$)$_3$-O-CH$_3$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxipropil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
138	H$_2$N-CH$_2$-CH(OH)-fenilo	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]propilcarbamato de ter-butilo

139	H_2N-ciclohexil-3,5-dimetoxi	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(3R,5S)-3,5-dimetoxiciclohexil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
140	H_2N-ciclohexil-3,5-di-(-CO-OCH_3)	(1R,3S)-5-({(2R,3S)-3-[(tertbutoxicarbonil) amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil}amino)-1,3-ciclohexanedicarboxilato de dimetilo
141	H_2N-ciclohexil-3,5-di-(-COOH)	ácido (1R,3S)-5-({(2R,3S)-3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil}amino)-1,3-ciclohexandicarboxílico
142	H_2N-CH((R)-CH_2-CH_3)-fenilo	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-1-fenilpropil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
143	H_2N-CH_2-fenil-3-Cl	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-clorobencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
144	H_2N-CH_2-fenil-3-OCH_3	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-

		metoxibencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
145	H_2N-CH_2-fenil-fenilo	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
146	H_2N-CH_2-fenil-3-I	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
147	H_2N-CH_2-fenil-3-CH_3	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metilbencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
148	$H_2N-CH_2-CH(-CH_3)$-fenilo	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-fenilpropil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
149	H_2N-CH_2-(tiazol-5-ilo)	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1,3-tiazol-5-ilmetil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
150	H_2N-CH_2-(tien-2-ilo)	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-

		tienilmetil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
151	H_2N-4-metoxitetralin-1-ilo	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
152	H_2N-CH_2-pirazin-2-ilo	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-pirazinilmetil)amino] propilcarbamato de ter-butilo
153	H_2N-CH_2-fenil-3,5-difluoro	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3,5-difluorobencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
154	H_2N-CH_2-fenil-3,4-metilendioxi	(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
155	H_2N-CH_2-fenil-3,5-dimetoxi	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3,5-dimetoxibencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
156	H_2N-CH_2-fenil-3-CF_3	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-

		hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
157	H_2N-CH_2-(furan-2-ilo)	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
158	H_2N-(7-metoxitetralin-1-ilo)	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)amino]propilcarbamato de ter-butilo
159	H_2N-CH_2-fenil-3-O-CF_3	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometoxi)bencil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
160	H_2N-CH_2-fenil-3-F	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-fluorobencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
161	H_2N-CH_2-fenil-3-$OCH(CH_3)_2$	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropoxibencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo

162	H_2N-CH_2-fenil-3-Br	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-bromobencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo
163	H_2N-CH_2-(5-metilfuran-2-ilo)	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(5-metil-2-furil)metil]amino}propilcarbamato de ter-butilo
164	H_2N-(5-metoxitetralin-1-ilo)	(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)amino]propilcarbamato de ter-butilo

Ejemplo 165

(1S,2R)-3-azido-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo (XII)

Se agregan azida sódica (0,22 g, 4 mmol) y cloruro de amonio (2 eq.) al (1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-oxiranil]etilcarbamato de ter-butilo (V, ejemplo 3, 0,6 g, 2 mmol). La reacción se calienta a 75-80 grados C y se agita durante 16 horas. La reacción es controlada por TLC para asegurar que se complete. El solvente se elimina a presión reducida. El concentrado se divide entre acetato de etilo y agua, las fases se separan y la fase orgánica se lava con

bicarbonato y suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra para obtener el compuesto que figura en el título, TLC (acetato de etilo/hexano) R_f = 0,45; MS (MH^+) = 343.

Ejemplo 166

(2R,3S)-3-amino-1-azido-4-(3,5-difluorofenil)-2-butanol (XIV)

Se disuelve (1S,2R)-3-azido-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo (XII, ejemplo 165, 0,48 g, 1,41 mmol) en diclorometano (20 ml) al cual se agrega ácido trifluoroacético (5 ml). La reacción se agita a 20-25 grados C durante 16 horas y el solvente se elimina a presión reducida con calor. Se agrega acetato de etilo dos veces y se evapora dos veces para obtener el compuesto que figura en el título como sal de ácido trifluoroacético que se emplea en la siguiente reacción sin una nueva purificación; MS (MH^+) = 242.

Ejemplo 167

N^1-[(1S,2R)-3-azido-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (XV)

A (2R,3S)-3-amino-1-azido-4-(3,5-difluorofenil)-2-butanol (XIV, ejemplo 166, 0,34 g, 1,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se agrega ácido N,N-dipropilamidoisoftálico (IX, 0,53 g, 2 mmol), alcohol t-butílico (0,27 g, 2 mmol) y trietilamina (0,84 ml, 6 mmol) y etil-1-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

(0,58 g, 3 mmol). La mezcla se agita a 20-25 grados C durante 16 horas. La reacción es controlada por TLC (metanol/diclorometano, 20/80 + acetato de etilo/hexano, 50/50; R_f = 0,76). Cuando se completa la reacción midiendo con TLC, la mezcla de reacción se divide entre diclorometano y agua, se lava con ácido clorhídrico (0,5 N), bicarbonato, suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se elimina a presión reducida con calor para producir un concentrado. El concentrado se somete a cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto que figura en el título; MS (MH^+) = 488.

Ejemplo 168

Sal de ácido acético de N^1-[(1S,2R)-3-amino-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (XVI)

Se coloca N^1-[(1S,2R)-3-azido-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (XV, ejemplo 167, 0,3 g, 0,62 mmol) en acetato de etilo (20 ml) y ácido acético (5 ml) en un reactor Parr. Se añade paladio sobre carbón (10%, 5 g) y la mezcla se agita en hidrógeno a 50 psi durante 2 horas. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentra para obtener el compuesto que figura en el título; MS (MH^+) = 462.

Ejemplo 169

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (X)

Se disuelve sal de ácido acético de N^1-[(1S,2R)-3-amino-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (XVI, ejemplo 168, 76 mg, 0,146 mmol) en etanol absoluto (2 ml). Por medio de una jeringa se agrega 3-furaldehído (20 microl., 0,231 mmol) y trietilamina (30 microl., 0,215 mmol), agitando a 20-25 grados C. Luego de 10 minutos, se adiciona paladio sobre carbón 122 mg, 5 % en peso) y la mezcla se coloca en una atmósfera de hidrógeno (50 psi) y se agita durante 20 minutos. La mezcla resultante se filtra después a través de tierra de diatomeas, con lavados de etanol. El filtrado se purifica por cromatografía de flash (2-10% metanol/cloruro de metileno) para obtener el compuesto purificado que figura en el título, MS (MH^+) = 542,2.

Ejemplo 169a

(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(1S)-2-(etilamino)-1-metil-2-oxoetil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo (VII)

Siguiendo el procedimiento general de los ejemplos 4 y 14-164 y sin hacer variaciones críticas y haciendo reaccionar el (1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-oxiranil]etilcarbamato de ter-butilo (V, ejemplo 3) con (2S)-2-amino-N-etilpropanamida (VI), se obtiene el compuesto que figura en el título.

Ejemplos 170-320

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 y sin hacer variaciones críticas pero comenzando con el alcohol protegido (VII) de la columna A, se obtiene la amina (VIII) de la columna B.

La columna A enumera los alcoholes protegidos (VII) por referencia a un número de ejemplo específico anterior.

Ejemplo	A	Columna B amina (VIII)
170	14	(2R,3S)-3-amino-1-(etilamino)-4-fenil-2-butanol
171	15	(2R,3S)-3-amino-1-(bencilamino)-4-fenil-2-butanol
172	16	(2R,3S)-3-amino-1-(isopropilamino)-4-fenil-2-butanol
173	17	(2R,3S)-3-amino-1-[(4-metilbencil)amino]-4-fenil-2-butanol
174	18	(2R,3S)-3-amino-1-{[2-(4-metoxifenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol
175	19	(2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol

293

176	20	{[(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino}(fenil)acetato de etilo
177	21	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(2-feniletil)amino]-2-butanol
178	22	(2S)-2-{[(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino}-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol
179	23	(2R,3S)-3-amino-1-[(2-clorobencil)amino]-4-fenil-2-butanol
180	24	(2R,3S)-3-amino-1-[(4-clorobencil)amino]-4-fenil-2-butanol
181	25	(2R,3S)-3-amino-1-{[2-(2-hidroxietoxi)etil]amino}-4-fenil-2-butanol
182	26	(2R,3S)-3-amino-1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-4-fenil-2-butanol
183	27	(2R,3S)-3-amino-1-[(2-hidroxipropil)amino]-4-fenil-2-butanol
184	28	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]-2-butanol
185	29	(2R,3S)-3-amino-1-[(2,2-dietoxietil)amino]-4-fenil-2-butanol
186	30	(2R,3S)-3-amino-1-(butilamino)-4-fenil-2-butanol

187	31	(2R,3S)-3-amino-1-(ciclohexilamino)-4-fenil-2-butanol
188	32	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(2-piridinilmetil)amino]-2-butanol
189	33	(2R,3S)-3-amino-1-[(2-aminobencil)amino]-4-fenil-2-butanol
190	34	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(3-piridinilmetil)amino]-2-butanol
191	35	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[2-(1-pirrolidinil)etil]amino}-2-butanol
192	36	(2R,3S)-3-amino-1-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]-4-fenil-2-butanol
193	37	(2R,3S)-3-amino-1-[(3-butoxipropil)amino]-4-fenil-2-butanol
194	38	(2R,3S)-3-amino-1-[(3-isopropoxipropil)amino]-4-fenil-2-butanol
195	39	(2R,3S)-3-amino-1-(isopentilamino)-4-fenil-2-butanol
196	40	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(3-fenilpropil)amino]-2-butanol
197	41	(2R,3S)-3-amino-1-[(2-metoxietil)amino]-4-fenil-2-butanol
198	42	(2R,3S)-3-amino-1-[(2-fenoxietil)amino]-

		4-fenil-2-butanol
199	43	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(2-propoxietil)amino]-2-butanol
200	44	(2R,3S)-3-amino-1-[(3,3-dimetilbutil)amino]-4-fenil-2-butanol
201	45	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(4-fenilbutil)amino]-2-butanol
202	46	(2R,3S)-3-amino-1-[(3-yodobencil)amino]-4-fenil-2-butanol
203	47	(2R,3S)-3-amino-1-[(4-nitrobencil)amino]-4-fenil-2-butanol
204	48	(2R,3S)-3-amino-1-[(3-clorobencil)amino]-4-fenil-2-butanol
205	49	(2R,3S)-3-amino-1-{[2-(4-clorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol
206	50	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[2-(2-piridinil)etil]amino}-2-butanol
207	51	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(4-piidinilmetil)amino]-2-butanol
208	52	(2R,3S)-3-amino-1-{[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol
209	53	(2R,3S)-3-amino-1-[(2,3-dimetilbencil)amino]-4-fenil-2-butanol

210	54	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[2-(trifluorometoxi)bencil]amino}-2-butanol
211	55	(2R,3S)-3-amino-1-[(2-cloro-6-fenoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol
212	56	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[4-(trifluorometil)bencil]amino}-2-butanol
213	57	(2R,3S)-3-amino-1-[(2,3-diclorobencil)amino]-4-fenil-2-butanol
214	58	(2R,3S)-3-amino-1-[(3,5-diclorobencil)amino]-4-fenil-2-butanol
215	59	(2R,3S)-3-amino-1-[(3,5-difluorobencil)amino]-4-fenil-2-butanol
216	60	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[4-(trifluorometoxi)bencil]amino}-2-butanol
217	61	4-({[(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino}metil)bencensulfonamida
218	62	(2R,3S)-3-amino-1-[(4-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol
219	63	(2R,3S)-3-amino-1-[(4-metilbencil)amino]-4-fenil-2-butanol
220	64	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(3,4,5-trimetoxibencil)amino]-2-butanol
221	65	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[3-(trifluorometoxi)bencil]amino}-2-butanol

297

222	66	(2R,3S)-3-amino-1-[(3,5-dimetoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol
223	67	(2R,3S)-3-amino-1-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol
224	68	(2R,3S)-3-amino-1-[([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)amino]-4-fenil-2-butanol
225	69	(2R,3S)-3-amino-1-[(3,4-diclorobencil)amino]-4-fenil-2-butanol
226	70	(2R,3S)-3-amino-1-[(2-fluorobencil)amino]-4-fenil-2-butanol
227	71	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}-2-butanol
228	72	(2R,3S)-3-amino-1-[(2-metilbencil)amino]-4-fenil-2-butanol
229	73	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[(1R)-1-feniletil]amino}-2-butanol
230	74	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[(1S)-1-feniletil]amino}-2-butanol
231	75	(2R,3S)-3-amino-1-{[3,5-bis(trifluorometil)bencil]amino}-4-fenil-2-butanol
232	76	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[2-(trifluorometil)bencil]amino}-2-butanol
233	77	(2R,3S)-3-amino-1-{[(1S)-1-(1-

		naftil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol
234	78	(2R,3S)-3-amino-1-{[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol
235	79	4-({[(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino}metil)-2-metoxifenol
236	80	4-({[(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino}metil)-1,2-bencenodiol
237	81	(2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxipropil)amino]-4-fenil-2-butanol
238	82	(2R,3S)-3-amino-1-{[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}-4-fenil-2-butanol
239	83	(2R,3S)-3-amino-1-{[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}-4-fenil-2-butanol
240	84	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(2-propinilamino)-2-butanol
241	85	(2R,3S)-3-amino-1-{[2-(2-fluorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol
242	86	(2R,3S)-3-amino-1-{[2-(3-fluorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol
243	87	(2R,3S)-3-amino-1-{[2-(4-fluorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol

244	88	(2R,3S)-3-amino-1-{[2-(4-bromofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol
245	89	(2R,3S)-3-amino-1-{[2-(3-metoxifenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol
246	90	(2R,3S)-3-amino-1-{[2-(2,4-diclorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol
247	91	(2R,3S)-3-amino-1-{[2-(3-clorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol
248	92	(2R,3S)-3-amino-1-{[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol
249	93	(2R,3S)-3-amino-1-{[2-(4-metilfenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol
250	94	(2R,3S)-3-amino-1-{[(1R)-1-bencil-2-hidroxietil]amino}-4-fenil-2-butanol
251	95	(2R,3S)-3-amino-1-{[3-(4-morfolinil)propil]amino}-4-fenil-2-butanol
252	96	(2R,3S)-3-amino-1-(isobutilamino)-4-fenil-2-butanol
253	97	(2R,3S)-3-amino-1-{[2-(4-morfolinil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol

254	98	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(2-hidroxibutil)amino]-2-butanol
255	99	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[2-(2-tienil)etil]amino}-2-butanol
256	100	4-{[(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino}-1-butanol
257	101	(2R,3S)-3-amino-1-{[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino}-4-fenil-2-butanol
258	102	(2R,3S)-3-amino-1-[(2,4-diclorobencil)amino]-4-fenil-2-butanol
259	103	(2R,3S)-3-amino-1-{[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]amino}-4-fenil-2-butanol
260	104	(2R,3S)-3-amino-1-[(4-ter-butilbencil)amino]-4-fenil-2-butanol
261	105	(2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(1-feniletil)amino]-2-butanol
262	106	(1R,2S)-1-{[(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol
263	107	(2R,3S)-3-amino-1-[(3,4-dimetilbencil)amino]-4-fenil-2-butanol
264	108	7-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}heptanoato de metilo

265	109	2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-isobutilpropanamida
266	110	(2S)-2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-isobutilpropanamida
267	111	2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-isobutil-2-metilpropanamida
268	112	2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-isobutilacetamida
269	113	(2S)-2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-isobutilbutanamida
270	114	(2R)-2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-isobutilbutanamida
271	115	(2R,3S)-3-amino-1-(bencilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-butanol
272	116	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-(etilamino)-2-butanol
273	117	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-(isobutilamino)-2-butanol

302

274	118	3-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-isobutil-2-metilpropanamida
275	119	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[4-(dimetilamino)bencil]amino}-2-butanol
276	120	(2S)-2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-isobutil-3-fenilpropanamida
277	121	(2S)-2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-isobutil-3-metilbutanamida
278	122	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-butanol
279	123	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-piridinilmetil)amino]-2-butanol
280	124	(2S)-2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-(benciloxi)-N-isobutilpropanamida
281	125	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(1-metil-1-feniletil)amino]-2-butanol
282	126	(2R)-2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-isobutil-3-metilbutanamida

303

283	127	(2S)-2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-isobutilpentanamida
284	128	(2S)-2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-hidroxi-N-isobutilpropanamida
285	129	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(2-feniletil)amino]-2-butanol
286	130	(2S)-2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-bencilpropanamida
287	131	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[(1S)-1-fenilpropil]amino}-2-butanol
287a	169a	(2S)-2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-etilpropanamida
288	132	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-metoxibencil)amino]-2-butanol
289	133	(2S)-2-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-isobutil-2-feniletanamida
290	134	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-(isopentilamino)-2-butanol
291	135	(2R,3S)-3-amino-1-(ciclohexilamino)-4-

		(3,5-difluorofenil)-2-butanol
292	136	(2R,3S)-3-amino-1-(butilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-butanol
293	137	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-metoxipropil)amino]-2-butanol
294	138	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]-2-butanol
295	139	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[(3R,5S)-3,5-dimetoxiciclohexil]amino}-2-butanol
296	140	(1R,3S)-5-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-1,3-ciclohexanedicarboxilato de dimetilo
297	141	ácido (1R,3S)-5-{[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-1,3-ciclohexandicarboxílico
298	142	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[(1R)-1-fenilpropil]amino}-2-butanol
299	143	(2R,3S)-3-amino-1-[(3-clorobencil)amino]-4-(3,5-difluorofenil)-2-butanol
300	144	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-metoxibencil)amino]-2-butanol

301	145	(2R,3S)-3-amino-1-[([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)amino]-4-(3,5-difluorofenil)-2-butanol
302	146	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-yodobencil)amino]-2-butanol
303	147	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-metilbencil)amino]-2-butanol
304	148	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(2-fenilpropil)amino]-2-butanol
305	149	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(1,3-tiazol-5-ilmetil)amino]-2-butanol
306	150	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(2-tienilmetil)amino]-2-butanol
307	151	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)amino]-2-butanol
308	152	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(2-pirazinilmetil)amino]-2-butanol
309	153	(2R,3S)-3-amino-1-[(3,5-difluorobencil)amino]-4-(3,5-difluorofenil)-2-butanol
310	154	(2R,3S)-3-amino-1-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-4-(3,5-difluorofenil)-2-butanol

311	155	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3,5-dimetoxibencil)amino]-2-butanol
312	156	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}-2-butanol
313	157	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(2-furilmetil)amino]-2-butanol
314	158	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)amino]-2-butanol
315	159	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[3-(trifluorometoxi)bencil]amino}-2-butanol
316	160	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-fluorobencil)amino]-2-butanol
317	161	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-isopropoxibencil)amino]-2-butanol
318	162	(2R,3S)-3-amino-1-[(3-bromobencil)amino]-4-(3,5-difluorofenil)-2-butanol
319	163	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(5-metil-2-furilmetil)amino]-2-butanol
320	164	(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-

		naftalenil)amino]-2-butanol

Ejemplo 587

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropil-1,3,5-bencentricarboxamida (X)

A una mezcla de ácido 3-(aminocarbonil)-5-5 [(dipropilamino)carbonil]benzoico (IX, preparación 6, 0,18 g, 0,616 mmol) en DMF seca (16 ml) se agrega EDC (0,182 g, 0,9 mmol), HOBT (0,127 g, 0,9 mmol), trietilamina (0,062 g, 0,616 mol) y (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII, ejemplo 175, 0,185 g, 0,616 mmol). La mezcla se agita a 20-25 grados C durante 3 días. La mezcla se divide entre agua y acetato de etilo. Las fases se separan y la fase orgánica se lava tres veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. La cromatografía en columna (gel de sílice, 75 ml; metanol/cloruro de metileno, 10/90) da como resultado el compuesto que figura en el título, IR (reflectancia difusa) 3306, 3301, 3270, 2962, 1676, 1667, 1663, 1645, 1638, 1627, 1615, 1550, 1537, 1450 y 1439 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 0,645, 0,968, 1,20, 1,43, 5 1,67, 2,8, 2,97, 3,38, 3,47, 3,73, 3,87, 4,31, 6,78, 6,91, 7,23, 7,72, 7,87, 8,22 y 8,43.

Ejemplo 588

(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propilcarbamato de 1-*ter*-butilo (VII)

Se mezcla (1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-oxiranil]etilcarbamato de *ter-butilo* (V, ejemplo 3, 1,75 g, 5,8 mmol) con isopropanol (30 ml). El recipiente de reacción se carga con 3-yodobencilamina (VI). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 45 minutos, el análisis por HPLC indica una desaparición completa del epóxido (V). La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se divide entre acetato de etilo (150 ml) y ácido clorhídrico acuoso (3%, 35 ml). La fase orgánica se separa y se lava con ácido clorhídrico acuoso (3%, 20 ml), bicarbonato, suero fisiológico y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración a presión reducida da como resultado el compuesto que figura en el título, M + H = 535.

Ejemplo 589

Clorhidrato de (2R,3S)-3-(3-t-butiloxicarbonil)amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil(3'-yodobencil)carbamato de 1-9H-fluoren-9-ilmetilo (XXXIV)

Se mezclan (1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propilcarbamato de 1-*ter*-butilo (VII, ejemplo 588, 2,5 g, 4,7 mmol) y trietilamina (0,72 ml, 5,1 mmol) en THF (10 ml). La reacción se enfría a 0 grados y se trata con FMOC-Cl (1,2 g, 4,7 mmol) en THF (2 ml) agregando

por un embudo. Luego de 15 minutos, la HPLC indica la desaparición completa del material inicial. La reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con bisulfato de potasio acuoso, bicarbonato saturado acuoso, suero fisiológico y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración a presión reducida da como resultado un producto crudo que se purifica por cromatografía de flash, eluyendo con acetato de etilo/hexano (20/80) seguido de acetato de etilo para obtener el compuesto que figura en el título, M + H = 757.

Ejemplo 590

Clorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil(3-yodobencil)carbamato de 1-9H-fluoren-9-ilmetilo (XXXV)

Clorhidrato de (2R,3S)-3-(3-tbutiloxicarbonil)amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil(3'-yodobencil)carbamato de 1-9H-fluoren-9-ilmetil (XXXIV, ejemplo 589, 2,9 g) en ácido clorhídrico/dioxano (4N, 10 ml). La mezcla se agita durante 1 hora, lentamente se vierte en éter (200 ml), agitano rápidamente. El producto se filtra y se seca para obtener el compuesto que figura en el título, M + H = 657.

Ejemplo 591

(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-{[5-oxo-5-(1-piperidinil)pentanoil]amino}butil(3-yodobencil)carbamato de 1-

9H-fluoren-9-ilmetil (XXXVI)

Se agregan HOBt (81 mg, 0,6 mmol) y EDC (105 mg, 0,55 mmol) a 1-carboxi-5-piperdinilglutaramida (IX, 100 mg, 0,5 mmol) en DMF (2 ml). El ácido se activa durante 60 minutos, luego se trata con clorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil(3-yodobencil)carbamato de 1-9H-fluoren-9-ilmetilo (XXXV, ejemplo 590, 300 mg, 0,43 mmol) y NMM (0,19 ml, 1,72 mmol). La reacción se agita 3 horas, luego se concentra a presión reducida. El residuo se divide entre acetato de etilo y bicarbonato saturado acuoso. Las fases orgánicas se lavan con bisulfato de potasio acuoso, suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio y finalmente se concentra a presión reducida para obtener un producto crudo. La purificación por medio de cromatografía de flash con acetato de etilo/hexano (50/50), luego metanol/acetato de etilo (10/90) da como resultado el compuesto que figura en el título, M + H = 838.

Ejemplo 592

Trifluroacetato de 1-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-5-oxo-5-(1-piperidinil)pentanamida (X)

Se disuelve trifluoroacetato de 1-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-5-oxo-5-(1-piperidinil)pentanamida (XXXVI, ejemplo 591, 240 mg,

0,29 mmol en dietilamina (10%, 9 ml) en cloruro de metileno. La reacción se agita a 20-25 grados durante toda la noche. A la mañana siguiente, la reacción se concentra a presión reducida y el residuo se vuelve a disolver en cloruro de metileno y se purifica por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones apropiadas se reúnen y se concentran a presión reducida y se dividen entre acetato de etilo y suero fisiológico. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para obtener el compuesto que figura en el título, M + H = 614.

Ejemplo 593

5-(aminosulfonil)-N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N-dipropilisoftalamida (X)

Se agrega hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametiluronio (HATU, 0,0928 g, 0,244 mmol) a una mezcla de ácido 3-(aminosulfonil)-5-[(dipropilamino)-carbonil]benzoico (XXXIX, preparación 13, 0,0800 g, 0,244 mmol) y (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)-amino]-4-fenil-2-butanol (VIII, ejemplo 175, 0,0732 g, 0,244 mmol) en DMF seca (3 ml). La mezcla se agita durante 18 horas a 20-25 grados y luego se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa y se lava con suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. El concentrado se somete a cromatografía en columna (gel de

sílice; metanol/diclorometano, 5/95) para obtener el compuesto que figura en el título, MS (ESI+) para $C_{32}H_{42}N_4O_6S$ *m/z* $(M+H)^+$ = 611,5; HRMS (FAB) calculado para $C_{32}H_{42}N_4O_6S$ $+H_1$ = 611,2903, hallado = 611,2904.

Ejemplo 620

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-etil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (X)

Se agrega cianofosfonato dietílico (0,132 ml, 0,870 mmol) a una mezcla de ácido 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-etilbenzoico (IX, preparación 21, 0,200 g, 0,720 mmol), (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII, ejemplo 175, 0,216 mg, 0,720 mmol) y trietilamina (0,121 ml, 0,870 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó durante una hora a 20-25 grados C. Luego se eliminó el diclorometano a presión reducida. El residuo se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa y se lava con suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. El concentrado se somete a cromatografía en columna (gel de sílice; metanol/diclorometano, 5/95) para obtener el compuesto que figura en el título, MS (ESI+) para $C_{34}H_{45}N_3O_4$ *m/z* $(M+H)^+$ = 560,4; HOURMS (FAB) calculado para $C_{34}H_{45}N_3O_4+H$ = 560,3488, hallado = 560,3487.

313

Ejemplo 629

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[butiril(propil)amino]-5-metilbenzamida (X)

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 570 y sin hacer variaciones críticas, se agrega cianofosfonato dietílico (0,0760 ml, 0,550 mmol) a una mezcla de ácido 3-[butiril(propil)amino]-5-metilbenzoico (IX, 0,120 g, 0,460 mmol), (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII, 0,137 g, 0,460 mmol) y trietilamina (0,0760 ml, 0,550 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agita durante una hora a 20-25 grados C. Luego se elimina el diclorometano a presión reducida. El residuo se divide entre acetato de etilo y agua. la fase orgánica se separa, se lava con suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. El concentrado se somete a cromatografía (gel de sílice; metanol/diclorometano, 5/95) para obtener el compuesto que figura en el título, NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09, 4,15, 3,80, 3,79, 3,60, 3,02, 2,84, 2,36, 1,94, 1,56, 1,49, 0,87 y 0,81; MS (ESI+) para $C_{33}H_{43}N_3O_4$ *m/z* $(M+H)^+$ = 546,3; HRMS (FAB) calculado para $C_{33}H_{43}N_3O_4+H$ = 546,3331, hallado = 546,3331.

314

Ejemplo 631

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-1-propil-1H-indol-6-carboxamida (X)

Ejemplo 682

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida, $(M+H)^+$ = 590

Ejemplo 739

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-(cianometil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (X)

Paso 1. Una mezcla de 1,3,5-bencentricarboxilato de dietilo (5,2 g) y un complejo de borano-sulfuro de metilo (6,1 g) se agita en THF (150 ml) a 20-25 grados C durante toda la noche. La mezcla es luego se trata con metanol, se concentra hasta sequedad y se cromatografía (gel de sílice) para obtener 5-(hidroximetil)isoftalato de dietilo. Se hidroliza el 5-(hidroximetil)isoftalato de dietilo (3,4 g) en etanol y agua con hidróxido de litio monohidratado (0,57 g) a 20-25 grados C durante 3,5 horas tiempo durante el cual se eliminan los solventes a presión reducida. Se agrega agua (100 ml) y la mezcla se acidifica hasta un pH = 4 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrae con acetato de etilo y se

seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para obtener ácido 3-(etoxicarbonil)-5-(hidroximetil)benzoico, MS de alta resolución MH+ = 225,0769. Se agitan ácido 3-(etoxicarbonil)-5-(hidroximetil)benzoico (2,3 g), EDC (3,0 g), 1-HOBT (2,1 g), diisopropiletilamina (2,7 ml), dipropilamina (2,8 ml) y DMF (50 ml) a 20-25 grados C durante toda la noche. La mezcla se divide luego entre acetato de etilo, agua y suero fisiológico. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. La cromatografía (gel de sílice) da como resultado 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(hidroximetil)benzoato de etilo, NMR ($CDCl_3$) δ 0,77, 1,0, 1,4, 1,6, 1,7, 3,2, 3,5, 4,4, 4,8, 7,6, 8,0 y 8,1.

Paso 2. Una mezcla de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(hidroximetil)benzoato de etilo (1,5 g) y tribromuro de fósforo (0,95 ml) se agita en diclorometano (10 ml) y se calienta a 50 grados C durante 4 horas y luego se enfría y se divide entre diclorometano y agua. La fase orgánica se separa y se lava con bicarbonato de sodio acuoso y posteriormente se seca sobre sulfato de magnesio y se extrae hasta sequedad para obtener 3-(bromometil)-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de etilo, MS de alta resolución MH+ = 370,1020. Se agitan 3-(bromometil)-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de etilo (1,4 g) y cianuro de sodio (0,2 g) en DMSO seco (25 ml) a 20-25 grados C durante 3,5 horas y la mezcla se divide

posteriormente entre acetato de etilo, agua y suero fisiológico. La capa orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio y se extrae hasta sequedad a presión reducida para obtener 3-(cianometil)-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de etilo. Se hidroliza el 3-(cianometil)-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de etilo (0,6 g) con hidróxido de litio monohidratado (0,1 g) en etanol y agua a 20-25 grados C durante toda la noche y luego se adiciona al agua (50 ml). El pH se ajusta a 4 empleando ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se divide entre acetato de etilo, agua y suero fisiológico. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio y se extrae hasta sequedad a presión reducida para obtener ácido 3-(cianometil)-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoico, MS M+H = 287,2.

Paso 3. Una mezcla de ácido 3-(cianometil)-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoico (IX, 0,13 g), (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII, 0,14 g), HATU (0,17 g) y diclorometano (10 ml) se agita a 40 grados C durante toda la noche. Tras enfriar, la mezcla se lava con agua y la fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio y se extrae hasta sequedad a presión reducida. La cromatografía (gel de sílice) da como resultado el compuesto que figura en el título, M + H = 571,2.

317

Ejemplo 740

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-(hidroximetil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (X)

Siguiendo el procedimiento de la figura P y el ejemplo 739 y sin hacer variaciones críticas, pero usando ácido 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(hidroximetil)benzoico (IX) y (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII), se obtiene el compuesto que figura en el título, HRMS (FAB) = 615,3571.

Ejemplo 741

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (X)

Paso 1: Una mezcla de 3-bromo-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de metilo (XXI, 200 mg, 0,58 mmol), $PdCl2(F_3P)_2$ (16 mg, 0,03 mol %) y yoduro de cobre (I) (6 mg, 0,05 mol %) en trietilamina (1,2 ml) se calienta a reflujo. Se agrega (trimetilsilil)acetileno (100 microlitros, 0,7 mmol) y la mezcla se agita durante 3 horas, se enfría a 20-25 grados, se diluye con agua (20 ml) y se extrae con cloroformo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con suero fisiológico (20 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida para obtener 3-

[(dipropilamino)carbonil]-5-etinilbenzoato de metilo (XXXII, 185,5 mg), NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95, 7,75, 7,43, 3,74, 3,25, 2,95, 1,49, 1,34, 0,79, 0,56 y 0,06.

Paso 2: A una mezcla agitada del 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-etinilbenzoato de metilo protegido (XXXII, paso 1, 185,3 mg, 0,49 mmol) en metanol (2,5 ml) se agrega una mezcla de hidróxido de potasio (2,9 ml de una mezcla en agua 1 M, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 4 horas, se diluye con cloroformo (40 ml), las fases se separan y la fase orgánica se concentra a presión reducida para obtener ácido 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-etinilbenzoico, NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,22, 8,05, 7,71, 3,48, 3,17, 3,16, 1,71, 1,55, 1,00 y 0,78.

Paso 3: A una mezcla agitada de ácido 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-etinilbenzoico (70 mg, 0,24 mmol) en DMF (2,5 ml) se agrega diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII, 81 mg, 0,24 mmol), HOBt (36 mg, 0,26 mmol) y diisopropiletilamina (170 microlitros, 0,96 mmol). A esta mezcla de reacción se agrega EDC (51 mg, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (30 ml), se lava con agua (3 x 50 ml), ácido clorhídrico (1 N, 30 ml), bicarbonato de sodio saturado (30 ml), suero fisiológico (30 ml), se seca sobre sulfato de sodio

y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de flash (sílice, acetato de etilo respecto de metanol/cloroformo, 1/10) da como resultado el compuesto que figura en el título, IR (KBr): 3276, 2956, 2921, 1610, 1450 y 1264 cm^{-1}; ESI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 556.

Ejemplo 742

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropil-5-prop-1-inilisoftalamida (X)

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 741 y sin hacer variaciones críticas, pero usando propina en lugar de (trimetilsilil)acetileno y usando diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3-yodobencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII) en lugar de diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII), se obtiene el compuesto que figura en el título, IR (ATR): 3305, 2930, 2872, 1613 y 1537 cm^{-1}; ESI-MS (*m/z*) $[M+H]^+$ = 666.

Ejemplo 743

N^1-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (X)

Paso 1: Una mezcla de (1S)-1-[(2S)-oxiranil]-2-feniletilcarbamato de ter-butilo (V, 2,3 g, 8,7 mmol) y 3-(trifluorometil)bencilamina (VI, 1,9 ml, 13,1 mmol) en 2-

320

propanol (70 ml) se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a 20-25 grados y se concentra a presión reducida para obtener (1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propilcarbamato de ter-butilo (VII, 3,1 g) como un sólido, ESI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 439.

Paso 2: Una mezcla de (1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propilcarbamato de ter-butilo (VII, paso 1, 2,5 g, 5,7 mmol) y ácido clorhídrico (29 ml de una mezcla 4,0 M en dioxano, 114 mmol) se agita a 20-25 grados. Se forma un precipitado y se recoge por filtración, se lava con éter y se seca a presión reducida para obtener diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}-2-butanol (VIII, 2,13 g), ESI-MS (*m/z*) $[M+]^+$ = 339.

Paso 3: Una mezcla de ácido 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-etinilbenzoico (IX, 231 mg, 0,8 mmol), diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}-2-butanol (VIII, paso 2, 493,5 mg, 1,2 mmol) HOBt (162 mg, 1,2 mmol) y diisopropiletilamina (832 microlitros, 4,8 mmol) se agita en cloruro de metileno (4 ml) durante 15 minutos, se agrega EDC (206 mg, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno (3 x 25 ml). La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico (1N, 25 ml), bicarbonato de sodio saturado (25 ml), suero fisiológico, se

seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 100% acetato de etilo respecto de metanol/cloroformo, 1/9) da como resultado el compuesto que figura en el título, IR (ATR): 3302, 2963, 2932 y 1615 cm^{-1}; MS (m/z) $[M + H]^+$ = 549.

Ejemplo 744

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (X)

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 744 y sin hacer variaciones críticas, pero usando sal de clorhidrato de 3-yodobencilamina (VI), se obtiene el compuesto que figura en el título, IR (ATR) 3295, 2960, 2927 y 1616 cm^{-1}, APCI-MS (m/z) $[M + H]^+$ = 652.

Ejemplo 745

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-fluorobencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (X)

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 744 y sin hacer variaciones críticas, pero usando 3-fluorobencilamina (VI), se obtiene el compuesto que figura en el título, IR (ATR): 3217, 2961, 2918 y 1615 cm^{-1}; APCI-MS (m/z) $[M + H]^+$ = 544.

Ejemplo 746

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropil-5-(8-quinolinil)isoftalamida (X)

Paso 1: Una mezcla de 3-bromo-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de metilo (XLVIII, 200 mg, 0,58 mmol), ácido 8-quinolinborónico (200,6 mg, 1,2 mmol), carbonato de sodio (870 microlitros de una mezcla 2 M en agua, 1,74 mmol) en tolueno (6 ml) se desgasifica a presión reducida durante 15 minutos y se purga con argón. Se agrega tetrakis(trifenilfosfin)paladio (139 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se desgasifica a presión reducida durante 15 minutos y se purga con argón. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante toda la noche, se enfría a 20-25 grados C y se diluye con cloroformo. La fase orgánica se separa y se lava con agua (3 x 50 ml) y suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, acetato de etilo/hexanos, 1,3/1) da como resultado 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(8-quinolinil)benzoato de metilo (XLIX, 176 mg), NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta 8,91, 8,42, 8,21, 8,09, 7,95, 7,86, 7,77, 7,64, 3,94, 3,49, 3,34, 1,64, 0,99 y 0,84.

Paso 2: A una mezcla de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(8-quinolinil)benzoato de metilo (XLIX, paso 1, 175,5 mg, 0,45

mmol) en metanol (2 ml) se agrega hidróxido de litio (32,3 mg, 1,4 mmol) y agua (500 microlitros). Tras agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se divide entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separa y se acidifica con ácido clorhídrico (1N) y se extrae con cloroformo (3 x 40 ml). La fase orgánica se lava con suero fisiológico, se seca (sulfato de sodio) y se concentra a presión reducida para obtener ácido 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(8-quinolinil)benzoico (IX - L, 130 mg), NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,84, 8,39, 8,35, 8,05, 7,96, 7,90, 7,87, 7,79, 7,68, 3,50, 3,37, 1,76-1,61, 0,99 y 0,84.

Paso 3: Una mezcla de ácido 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(8-quinolinil)benzoico (IX - L, paso 2, 130 mg, 0,35 mmol), diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII, 117 mg, 0,35 mmol), HOBt (70 mg, 0,52 mmol) y diisopropiletilamina (241 microlitros, 1,4 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se agita durante 15 minutos, se agrega EDC (89 mg, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno (3 x 25 ml). La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico (1N, 25 ml), bicarbonato de sodio saturado (25 ml), suero fisiológico, se seca (sulfato de sodio) y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice; metanol/cloroformo, 1/9) da como resultado el compuesto que

figura en el título, IR (NaCl): 3301, 2916, 2365 y 1613 cm^{-1}; APCI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 659.

Ejemplo 747

Clorhidrato de N^3-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-4'-metoxi-N^5,N^5-dipropil[1,1'-bifenil]-3,5-dicarboxamida (X)

Paso 1: Una mezcla de ácido 4-metoxifenilborónico (463 mg, 3,05 mmol), ácido 3-bromo-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoico (XLVIII, 1,02 g, 3,05 mmol) y fosfato de potasio (1,29 g, 6,10 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y agua (5 ml) se desgasifica con argón durante 15 minutos. Se agrega cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (21 mg, 0,03 mmol), la mezcla de reacción se desgasifica nuevamente con argón y se calienta a 85 grados C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfría a 20-25 grados C y se pasa a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se acidifica hasta un pH = 4 con ácido clorhídrico (1N) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y suero fisiológico y se seca (sulfato de magnesio). El producto se purifica por cromatografía de flash en columna (gel de sílice; acetato de etilo/ácido acético, 99/1) para obtener ácido 5-[(dipropilamino)carbonil]-4'-metoxi[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (IX - L, 667 mg), ESI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 356.

Paso 2: Una mezcla de ácido 5-[(dipropilamino)carbonil]-

325

4'-metoxi[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (IX - L, paso 1, 316 mg, 0,89 mmol), diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII, 332 mg, 0,89 mmol), HOBt (181 mg, 1,34 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,37 g, 3,56 mmol) en cloruro de metileno (8 ml) y dimetilformamida (2 ml) se agita a 20-25 grados durante 15 minutos, se agrega EDC (257 mg, 1,34 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se divide entre cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico (1N), agua y suero fisiológico, se seca (sulfato de magnesio) y se concentra. El concentrado se disuelve en un mínimo de metanol, se trata con ácido clorhídrico (3 ml de una mezcla 1,0 M en éter, 3 mmol) y se agita durante 10 minutos. Se agrega más éter para precipitar el resto del producto. El precipitado se recoge por filtración y se seca en en un horno al vacío a 50 grados C para obtener el compuesto que figura en el título, punto de fusión = 205-209 grados C; IR (ATR): 2964 y 1649 cm^{-1}; APCI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 638.

Ejemplo 748

Clorhidrato de N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropil[1,1'-bifenil]-3,5-dicarboxamida (X)

Paso 1: Una mezcla de (1S)-2-(3,5-25 difluorofenil)-1-[(2S)-oxiranil]etilcarbamato de ter-butilo (V, 500 mg, 1,67

326

mmol) y 3-metoxibencilamina (VI, 0,34 g, 2,51 mmol) en 2-propanol (3 ml) se calienta a reflujo durante toda la noche, se deja enfriar a 20-25 grados C y se concentra a presión reducida. El residuo se cristaliza a partir de acetato de etilo/hexanos y se recoge por filtración para obtener (1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo (VII, 575 mg) como un sólido: ESI-MS (*m/z*): 437 $[M + H]^+$.

Paso 2: Una mezcla de (1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo (VII, paso 1, 535 mg, 1,23 mmol) en metanol (2 ml) se trata con ácido clorhídrico (3,2 ml de una mezcla 1,0 M en éter, 3,2 mmol) y se agita a 20-25 grados C durante 30 minutos. Se agrega éter hasta que se forme un precipitado. El precipitado que se recoge por filtración es diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-metoxibencil)amino]-2-butanol (VIII).

Paso 3: Una mezcla de ácido 5-[(dipropilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-3-carboxílico (IX, 188 mg, 0,56 mmol), diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-metoxibencil)amino]-2-butanol (VIII, paso 2, 230 mg, 0,56 mmol), HOBt (114 mg, 0,84 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,23 g, 2,24 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) y dimetilformamida (1 ml) se agita a 20-25 grados C durante 15 minutos; se agrega EDC (161 mg, 0,84 mmol) y la

mezcla de reacción se agita a 20-25 grados C durante toda la noche. La mezcla de reacción se lava con agua, ácido clorhídrico 1 N, agua y suero fisiológico, se seca (sulfato de sodio) y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título, punto de fusión 230-233 grados C; IR (ATR): 2965, 1651, 1596 y 1267 cm1; ESI-MS (m/z) $[M + H]^+$ = 644.

Ejemplo 749

Clorhidrato de N^3-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropil[1,1'-bifenil]-3,5-dicarboxamida (X)

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 748 y sin hacer variaciones críticas, pero usando diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII) en lugar de diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-metoxibencil)amino]-2-butanol (VIII), se obtiene el compuesto que figura en el título, punto de fusión = 214-219 grados C; IR (KBr): 3227, 2961, 1632 y 1605 cm^{-1}; ESI-MS (m/z) $[M + H]^+$ = 608.

Ejemplo 750

N^3-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-4'-[(dimetilamino)sulfonil]-N^5,N^5-dipropil-1,1'-bifenil-3,5-dicarboxamida (X)

328

Paso 1: Se carga un recipiente con un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio 1:1 (37 mg, 0,05 mmol), acetato de potasio (492 mg, 4,5 mmol) y bis(pinacolato)diboro (408 mg, 1,6 mmol) y se desgasifica a presión reducida durante 15 min y se purga con argón. A esta mezcla se agrega una mezcla de 3-bromo-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de metilo (XXI, 500 mg, 1,5 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (9 ml) y la mezcla de reacción se agita a 80 grados C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a 20-25 grados C, se diluye con tolueno (50 ml), se lava con agua (3 x 150 ml), suero fisiológico, se seca (sulfato de magnesio) y se concentra a presión reducida para obtener 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo, ESI-MS (m/z) $[M + H]^+ = 390$.

Paso 2: Una mezcla de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (paso 1, 20 534 mg, 1,4 mmol), 4-bromobencendimetil-sulfonamida (363 mg, 1,4 mmol) y carbonato de sodio (2 ml de una mezcla 2 M en agua, 4,1 mmol) en tolueno (10 ml) se desgasifica a presión reducida durante 15 minutos y luego se purga con argón. Se agrega tetrakis(trifenilfosfin)paladio (40 mg, 0,025 mmol) y la mezcla de reacción se desgasifica a presión reducida durante 15 minutos y posteriormente se purga con argón. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante

4 horas, se enfría a 20-25 grados C, se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y sulfato de sodio y el filtrado se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice; acetato de etilo/hexanos, 1/1) da como resultado 4'-[(dimetilamino)sulfonil]-5-[(dipropilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (XXXVIII), ESI-MS (*m/z*) $[M + H]^+ = 447$.

Paso 3: Una mezcla de 4'-[(dimetilamino)sulfonil]-5-[(dipropilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (XXXVIII, paso 2, 555 mg, 1,24 mmol) en metanol (6 ml) e hidróxido de sodio (2 ml de una mezcla 6,0 M en agua, 12 mmol) se agita a 20-25 grados C durante 4 horas. La mezcla de reacción se divide entre acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se acidifica hasta un pH = 4 con ácido clorhídrico (1N), se extrae con éter (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentran a presión reducida para obtener ácido metil-4'-[(dimetilamino)sulfonil]-5-10 [(dipropilamino)carbonil][1,1'-bifenil]-3-carboxílico (IX - XXXIX), NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,37, 8,12, 7,89, 7,80, 3,51, 3,22, 2,76, 1,74, 1,59, 1,02 y 0,79.

Paso 4: Una mezcla del ácido (IX - XXXIX, paso 3, 150 mg, 0,35 mmol), diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII, 129 mg, 0,35 mmol), HOBt (47 mg, 0,35 mmol) y *N*-metilmorfolina (122 µl, 1,1

mmol) se agita en cloruro de metileno (4 ml) durante 15 minutos; se agrega EDC (107 mg, 0,62 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno (3 x 25 ml). La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico (1N, 25 ml), bicarbonato de sodio saturado (25 ml), suero fisiológico, se seca (sulfato de sodio) y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice; 100% acetato de etilo respecto de metanol/cloroformo, 1/9) da como resultado el compuesto que figura en el título, IR (ATR): 2932, 2837 y 1593 cm^{-1}; APCI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 715.

Ejemplo 751

N^3-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4'-[(dimetilamino)sulfonil]-N^5,N^5-dipropil-1,1'-bifenil-3,5-dicarboxamida (X)

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 750 y sin hacer variaciones críticas, pero usando diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3--218-yodobencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII), se obtiene el compuesto que figura en el título, IR (ATR): 3303, 2930, 2872 y 1614 cm^{-1}; APCI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 811.

Ejemplo 752

Clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-5

metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropil-5-(3-tienil)isoftalamida (X)

Paso 1: A una mezcla enfriada con hielo de 3-amino-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato de metilo (XLVIII, 1,0 g, 3,60 mmol) en tetrafluoroborato de hidrógeno acuoso (48 % en peso en H_2O, 12,9 mmol) se agrega por goteo una mezcla helada de nitrito de sodio acuoso (0,25 g, 3,60 mmol). La mezcla se agita durante 10 min y luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener una sal de diazonio que se emplea sin una nueva purificación, NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 9,26, 8,86, 8,71, 4,03, 3,50, 3,22, 1,75, 1,60, 1,01 y 0,79.

Paso 2: A una mezcla de ácido tiofen-3-borónico (1,0 g, 7,82 mmol) en metanol se agrega por goteo una mezcla acuosa concentrada de difluoruro de potasio e hidrógeno (2,01 g, 25,8 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos y se concentra a presión reducida. El sólido resultante que se extrae con acetona y se concentra a presión reducida da como resultado un material crudo que se recristaliza a partir de acetona/éter para obtener sal de trifluoro(3-tienil)borato de potasio, ESI-MS (m/z) $[M + H]^+$ = 151.

Paso 3: Una mezcla de sal de trifluoro(3-tienil)borato de potasio (paso 2, 0,69 g, 1,82 mmol), sal de diazonio de XLVIII (paso 1, 0,42 g, 2,19 mmol) y el acetato de plomo (0,02 g,

0,09 mmol) se purga en la oscuridad con argón durante 15 minutos. Se agrega dioxano (8 ml) y la mezcla de reacción se desgasifica con argón y se agita a 20-25 grados C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con éter, se lava con suero fisiológico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para obtener 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(3-tienil)benzoato de metilo (XLIX) que se purifica por cromatografía de flash (sílice; acetato de etilo/hexanos, 1/1), ESI-MS (*m/z*) $[M + H]^+ = 346$.

Paso 4: Una mezcla de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(3-tienil)benzoato de metilo (XLIX, paso 3, 0,31 g, 0,88 mmol) en TF/metanol/hidróxido de sodio (3/1/1, 5 ml) se agita a 40 grados C durante 2 horas. La reacción se enfría a 20-25 grados C, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica hasta un pH = 4 y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y suero fisiológico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para obtener ácido 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(3-tienil)benzoico (IX - L), ESI-MS (*m/z*) $[M + H]^+ = 332$.

Paso 5: Una mezcla de ácido 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(3-tienil)benzoico (IX - L, paso 4, 0,26 g, 0,79 mmol), diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII, 0,26 g, 0,71 mmol), HOBt (0,16 g, 1,18 mmol) y trietilamina (0,44 ml, 3,15 mmol) en DMF (4 ml) se

agita a 20-25 grados C durante 10 minutos, se agrega EDC (0,23 g, 1,18 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico (1 N), agua y suero fisiológico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. La recristalización (cloruro de metileno/hexanos, 1/1) da como resultado el compuesto que figura en el título, punto de fusión = 199-201 grados C; IR (KBr): 3278, 2961, 2874 y 2837 cm^{-1}; ESI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 614.

Ejemplo 753

N-{(1R,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-metil-5-pentanoilbenzamida (X)

Paso 1: A una mezcla agitada enfriada con hielo de cloruro de oxalilo (733 mg, 5,77 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se agregan 3 gotas de dimetilformamida. Luego de 10 minutos se añade ácido 3-(metoxicarbonil)-5-metilbenzoico (LXXIII, 560 mg, 2,89 mmol). La mezcla de reacción se agita durante una hora y se concentra a presión reducida para proveer un cloruro de ácido (LXXIV), que se emplea sin una nueva purificación.

Paso 2: A una mezcla agitada a -78 grados C de haluro de ácido (LXXIV, paso 1, 612 mg, 2,89 mmol) y bromuro de cobre (I) (415 5 mg, 2,89 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agrega cloruro de butilmagnesio (1,44 ml de una mezcla 2,0 M en

tetrahidrofurano, 2,89 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 20-25 grados C, se neutraliza por medio de la adición de cloruro de amonio saturado y se diluye con éter. La fase orgánica se separa, se lava con suero fisiológico, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice; hexanos/acetato de etilo, 6,5/1) da como resultado 3-metil-5-pentanoilbenzoato de metilo (LXXVI), NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,43, 8,05, 15 3,96, 3,01, 1,77, 1,55 y 1,22.

Paso 3: Una mezcla de 3-metil-5-pentanoilbenzoato de metilo (LXXVI, paso 2, 133 mg, 0,605 mmol) en metanol (1 ml) se agita con tetrahidrofurano/metanol/hidróxido de sodio (2 N) (3/1/1, 3 ml) durante 3 días. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La fase acuosa se separa y se acidifica con ácido clorhídrico (1 N) y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra a presión reducida para obtener ácido 3-metil-5-pentanoilbenzoico (IX - LXXVII), NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,44, 8,03, 3,10, 2,33, 1,78, 1,64 y 1,34.

Paso 4: A una mezcla de ácido 3-metil-5-pentanoilbenzoico (IX - LXXVII, 112 mg, 0,589 mmol), diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-metoxibencil)amino]-2-butanol (VIII, 239 mg, 0,589 mmol), HOBt (80 mg, 0,589 mmol) y

N-metilmorfolina (250 mg, 2,47 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) se agrega EDC (203 mg, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche y posteriormente se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico (1 N), bicarbonato de sodio saturado, suero fisiológico, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice; cloruro de metileno/metanol, 12/1) da como resultado el compuesto que figura en el título, IR (ATR): 3297, 2957, 1687 y 1628 cm^{-1}; APCI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 539.

Ejemplo 754

N^1-(4-hidroxibutil)-N^3-{(1S)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^1-propilisoftalamida (X)

Paso 1: A una mezcla de (2S)-3-[4-(benciloxi)fenil]-2-(ter-butoxicarbonil)aminopropanoato de metilo (1,79 g, 4,65 mmol) en TF/metanol/agua (1/2/1, 16 ml) se agrega hidróxido de litio (340 mg, 13,9 mmol) y la mezcla se agita a 20-25 grados C durante 12 horas. La mezcla se neutraliza con ácido cítrico (10%). La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan tres veces con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida para obtener ácido (2S)-3-[4-

(benciloxi)fenil]-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanoico que se gue usando son una purificación. A una mezcla agitada a -78 grados C de ácido (2S)-3-[4-(benciloxi)fenil]-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanoico (10,0 g, 27,0 mmol) en THF (200 ml) se agrega NMM (3,20 ml, 29,0 mmol) y cloroformato de isobutilo (3,8 ml, 29,0 mmol). Se retira el baño helado, la mezcla de reacción se agita durante una hora y luego se filtra. El filtrado se mantiene frío y se usa en el siguiente paso. A una mezcla agitada enfriada con hielo de éter (110 ml) e hidróxido de potasio (40%, 35 ml) se agrega lentamente 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (8,40 g, 57,0 mmol). La mezcla de reacción se agita hasta que finalice la evolución del gas. La fase orgánica se separa y se agrega lentamente una mezcla agitada enfriada con hielo del filtrado de anhídrido mezclado del paso 2. Tras agitar la mezcla de reacción durante 1 hora, se introduce nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos. La mezcla resultante se concentra a presión reducida, se diluye con acetato de etilo (200 ml) y se lava con agua (100 ml). La fase orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado y suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener la diazocetona que se sigue utilizando sin una posterior purificación o caracterización. A una mezcla agitada enfriada con hielo de diazocetona en éter (100 ml) se agrega ácido hidrobromoso (48%, 4 ml, 73 mmol). Se retira el baño de hielo,

la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos y se divide entre éter y agua. La fase orgánica se separa y se lava con bicarbonato de sodio saturado y suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener (1S)-1-[4-(benciloxi)bencil]-3-bromo-2-oxopropilcarbamato de ter-butilo (IV) que se emplea sin una nueva purificación o caracterización. A una mezcla agitada enfriada a -78 grados de (1S)-1-[4-(benciloxi)bencil]-3-bromo-2-oxopropilcarbamato de ter-butilo (IV) en isopropanol/THF (2/1, 150 ml) se agrega lentamiento borhidruro de sodio (1,15 g, 30,0 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos seguido de la adición de agua (30 ml). La mezcla resultante se calienta a 20-25 grados C y se concentra a presión reducida en baño de agua sin superar los 30 grados C. El residuo crudo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua y suero fisiológico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener la bromhidrina como un sólido. A una mezcla agitada enfriada con hielo de bromhidrina en etanol (150 ml) y acetato de etilo (100 ml) se agrega una mezcla etanólica de hidróxido de potasio (1 N) (36 ml, 36 mmol). Se retira el baño de hielo y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. La mezcla resultante se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa y se lava con suero fisiológico, se seca sobre sulfato de magnesio, se

filtra y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de flash (sílice; hexanos/acetato de etilo, 5/1) da como resultado (1S)-2-[4-(benciloxi)fenil]-1-[(2S)-oxiranil]etilcarbamato de ter-butilo (V, como una mezcla 8/1 de diastereómeros), NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,32, 7,14, 6,93, 5,07, 4,45, 3,61, 3,00-2,60 y 1,39.

Paso 2: Una mezcla de ácido 4-benciloxibutírico (2,69 g, 13,8 mmol), propilamina (0,82 g, 13,8 mmol), HOBt (2,05 g, 15,2 mmol), *N*-metilmorfolina (1,68 g, 16,6 mmol) y EDC (2,91 g, 15,2 mmol) en DMF (6 ml) se agita a 20-25 grados C durante 18 horas. La mezcla se diluye con acetato de etilo (40 ml) y se lava con agua (10 ml), ácido clorhídrico (1 N, 10 ml), bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y suero fisiológico (10 ml). La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener 4-(benciloxi)-N-propilbutanamida (2,59 g), APCI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 236.

Paso 3: A una mezcla agitada enfriada con hielo de 4-(benciloxi)-N-propilbutanamida (2,59 g, 11,0 mmol) en THF (8 ml) se agrega hidruro de litio y aluminio (0,54 g, 14,3 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 40-50 grados C durante 5 horas. Te La mezcla de reacción enfriada se neutraliza con agua (0,5 ml), hidróxido de sodio (2 N, 1,0 ml) y suero fisiológico (0,5 ml), luego se diluye con éter (30 ml). El precipitado formado se filtra, y la fase del éter se seca

sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener N-[4-(benciloxi)butil]-N-propilamina (2,41 g), APCI-MS (*m/z*): 222 $[M + H]^+$.

Paso 4: Una mezcla de N-[4-(benciloxi)butil]-N-propilamina (2,31 g, 10,44 mmol), ácido 3-(etoxicarbonil)-5-metilbenzoico (2,18 g, 10,44 mmol), HOBt (1,56 g, 11,49 mmol), *N*-metilmorfolina (1,37 ml, 12,52 mmol) y EDC (2,20 g, 11,49 mmol) en DMF (12 ml) se agita a 20-25 grados C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (80 ml) y se lava con agua (2 x 20 ml), ácido clorhídrico (1 N, 20 ml), bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y suero fisiológico (20 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de flash (sílice; hexanos/acetato de etilo, 1/1) da como resultado 3-{[[4-(benciloxi)butil](propil)amino]carbonil}-5-metilbenzoato de etilo (1,79 g), NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,80, 7,64, 7,40, 7,38-7,16, 4,50-4,43, 4,34-4,29, 3,53-3,30, 3,20-3,06, 2,41-2,36, 1,70- 1,40, 1,36-1,29, 0,94-0,84 y 0,82-0,72; APCI-MS (*m/z*) $[M + 10\ H]^+$ = 412.

Paso 5: A una mezcla de 3-{[[4-(benciloxi)butil](propil)-amino]carbonil}-5-metilbenzoato de etilo (1,75 g, 4,25 mmol) en TF/etanol/agua (1/2/1, 30 ml) se agrega hidróxido de litio (0,31 g, 12,76 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 2 h y luego se acidifica hasta un pH = 3 con ácido clorhídrico

concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener ácido 3-{[[4-(benciloxi)butil](propil)-amino]carbonil}-5-metilbenzoico (IX, 1,63 g), ESI-MS (*m/z*) $[M + H]^+ = 384$.

Paso 6: Una mezcla de (1S)-2-[4-(benciloxi)fenil]-1-[(2S)-oxiranil]etilcarbamato de ter-butilo (V, 1,58 g, 4,28 mmol) y 3-metoxibencilamina (VI, 825 microlitros, 6,42 mmol) en isopropanol (45 ml) se calienta a 90 grados C durante 4 horas. Enfriando a 20-25 grados C, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de flash (sílice; cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 98/1/1 respecto de 95/:4/1) da como resultado (1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo (VII, 1,97 g), NMR (300 MHz, MeOH-d_4): δ 7,41-6,79, 5,05, 4,33-3,33, 3,74, 3,54, 3,03-2,46 y 1,29; ESI-MS (*m/z*) $[M + H]^+ = 507$.

Paso 7: Se trata (1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de ter-butilo (VII, paso 6, 2,34 g, 4,62 mmol) en dioxano (10 ml) con ácido clorhídrico (12 ml de una mezcla 4,0 M en dioxano, 48 mmol) durante 2 horas. El precipitado formado se recoge por filtración, se lava con éter y se seca a presión reducida durante toda la noche para obtener clorhidrato de (2R,3S)-3-

341

amino-4-[4-(benciloxi)fenil]-1-[(3-metoxibencil)amino]-2-butanol (VIII), NMR (300 MHz, MeOH-d_4): δ 7,44-6,96, 5,05, 4,21, 3,83, 3,65) y 3,21-2,77; ESI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 407.

Paso 8: A una mezcla agitada enfriada con hielo de ácido 3-{[[4-(benciloxi)butil](propil)amino]carbonil}-5-metilbenzoico (IX, 310 mg, 0,809 mmol), clorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-[4-(benciloxi)fenil]-1-[(3-metoxibencil)amino]-2-butanol (VIII, 359 mg, 0,809 mmol) y hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (415 mg, 0,890 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se agrega por goteo diisopropiletilamina (285 microl., 1,62 mmol). La mezcla resultante se agita a 0 grados C durante 30 minutos y luego se calienta a 20-25 grados C. Después de transcurridas 4 horas, la reacción se concentra a presión reducida y se divide entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (3 x 15 ml), las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El concentrado se purifica por cromatografía de flash (sílice; cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 96/3/0,5) para obtener N^1-{(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-[4-(benciloxi)butil]-5-metil-N^3-propilisoftalamida (X) NMR (300 MHz, acetona-d_6): δ 7,99-6,74), 5,01 4,51-4,29, 4,36, 4,01, 3,80, 3,55-3,16, 2,98-2,82, 2,65-

2,62, 2,36, 1,85-1,29, 1,01 y 0,68; ESI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 772.

Paso 9. Una mezcla de N^1-{(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-[4-(benciloxi)butil]-5-metil-N^3-propilisoftalamida (X, 100 mg, 0,130 mmol) y paladio sobre carbón (10%, 100 mg) en ácido acético glacial absoluto (5 ml) se agita en una atmósfera de hidrógeno a 35 psi durante 5 horas. La mezcla resultante se filtra a través de tierra de diatomeas y se lava con metanol. Los filtrados combinados se concentran a presión reducida. El concentrado se purifica por cromatografía de flash en columna (sílice; gradiente de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio 97/3/0,05 respecto de 93/7/0,05) para obtener el compuesto que figura en el título: NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,55-6,64, 4,19, 3,99-3,72, 3,63-3,36, 3,21-3,09, 2,79-2,69, 2,39, 1,90-1,40, 1,29 y 1,02-0,6; ESI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 592.

Ejemplo 756

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (X)

Paso 1. A una mezcla agitada de ácido 3-[(dipropilamino)-carbonil]-5-metilbenzoico (IX, 150 mg, 0,570 mmol), clorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-[4-(benciloxi)fenil]-1-[(3-metoxibencil)amino]-2-butanol (VIII, 274 mg, 0,571 mmol), *N*,

N-diisopropiletilamina (400 microlitros, 2,28 mmol) y HOBt (116 mg, 0,857 mmol) en diclorometano (10 ml) se agrega EDC (165 mg, 0,857 mmol). La mezcla resultante se agita a 20-25 grados C durante 16 horas. La mezcla de reacción se divide entre diclorometano y agua. La fase acuosa se separa y se extrae con diclorometano (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan (sulfato de magnesio) y se concentran a presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice; diclorometano/metanol/hidróxido de amonio, 97/3/0,05) da como resultado N^1-{(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida, ESI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 652.

Paso 2. Una mezcla de N^1-{(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (140 mg, 0,215 mmol) y paladio sobre carbón (10%, 140 mg) en ácido acético glacial absoluto (5 ml) se agita en una atmósfera de hidrógeno a 35 psi durante 5 horas. La mezcla resultante se filtra a través de tierra de diatomeas y se lava con metanol. Los filtrados combinados se concentran a presión reducida. El concentrado se purifica por cromatografía de flash en columna (sílice; cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio, gradiente de 97/3/0,05 respecto de 93/7/0,05) para obtener el compuesto que figura en el título, IR (KBr) 2962, 2931, 1611, 1594 y 1263 cm^{-1}; ESI-MS

(m/z) $[M + H]^+$ = 562.

Ejemplo 757

N^1-((1S,2R)-1-bencil-3-{[3-(2,4-dimetilfenil)propil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (X)

Paso 1: Una mezcla agitada de (1S)-1-[(2S)-oxiranil]-2-feniletilcarbamato de ter-butilo (V, 247 mg, 0,939 mmol), carbonato de sodio (299 mg, 2,82 mmol) y 3-(2,4-dimetilfenil)propilamina (VI, 628 mg, 2,82 mmol) se calienta a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfría a 20-25 grados C y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice; cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio, 98/2/1) da como resultado (1S,2R)-1-bencil-3-{[3-(2,4-dimetilfenil)propil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo (VII), NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,22-7,16, 3,81, 3,18, 2,77, 2,54, 2,15, 2,13, 1,89 y 1,23.

Paso 2: A una mezcla agitada de (1S,2R)-1-bencil-3-{[3-(2,4-dimetilfenil)propil]amino}-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo (VII, 180 mg, 0,423 mmol) en dioxano (2 ml) se agrega ácido clorhídrico (0,32 ml de una mezcla 4 N en dioxano, 1,27 mmol). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche y se concentra a presión reducida para obtener clorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[3-(2,4-dimetilfenil)propil]amino}-4-fenil-2-butanol (VIII), NMR (300

345

MHz, $CDCl_3$): δ 7,14, 3,73, 2,70, 2,32 y 1,86.

Paso 3: A una mezcla agitada de clorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[3-(2,4-dimetilfenil)propil]amino}-4-fenil-2-butanol (VIII, 163 mg, 0,411 mmol), ácido 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoico (IX, 108 mg, 0,411 mmol), HOBt (55 mg, 0,411 mmol) y *N*-metilmorfolina (133 mg, 1,32 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se agrega EDC (142 mg, 0,740 mmol). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche y posteriormente se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico (1 N), bicarbonato de sodio saturado, suero fisiológico, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice; cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio, 95/5/1) da como resultado el compuesto que figura en el título, IR (ATR): 3299, 2930 y 1614 cm^{-1}; APCI-MS (*m/z*) $[M + H]^+$ = 572.

Ejemplo 765

N^3-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-4-metil-N^1,N^1-dipropilisoftalamida (X)

Se calientan ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (10,94 g, 43,25 mmol), cianuro de cobre (I) (7,75 g, 86,5 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (75 ml) a 160 grados C durante toda la noche. La mezcla se enfría y se destila al vacío para obtener un residuo

que se agita en ácido clorhídrico (6N, 60 ml) durante 10 minutos. El sólido resultante se recoge por filtración, se lava con agua, éter y se seca. El sólido se calienta a 90 grados C en hidróxido de sodio (2N, 250 ml) durante 3 horas y posteriormente la mezcla se enfría y se agita durante toda la noche a 20-25 grados C. La reacción se acidifica hasta un pH aproximado de 3 con ácido clorhídrico concentrado que da como resultado un precipitado. Los sólidos se recogen por filtración y se lavan con agua, luego se trituran en agua hirviendo, se filtran y se secan en un horno al vacío a 60 grados C. El sólido se disuelve en metanol (75 ml) y se agrega ácido clorhídrico concentrado (5 ml) y la mezcla se mantiene a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfría y se concentra a presión reducida. La cromatografía (gel de sílice; metanol/cloruro de metileno, 8/92) da como resultado ácido 5-(metoxicarbonil)-2-metilbenzoico.

Al ácido 5-(metoxicarbonil)-2-metilbenzoico (250 mg, 1,3 mmol) y trietilamina (0,72 ml, 5,2 mmol) en cloruro de metileno (14 ml) se agrega dietilcianopirocarbonato (90%, 0,24 ml, 1,4 mmol) con agitación. Luego de 1 minuto, se agrega diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3-metoxibencil)amino]-4-fenil-2-butanol (VIII, 485 mg, 1,3 mmol) y la reacción se agita durante toda la noche. La mezcla se concentra seguido de cromatografía (gel de sílice; metanol/cloruro de metileno 8/92) para obtener 3-[({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-

347

metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]-4-metilbenzoato.

Se trata el 3-[({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]-4-metilbenzoato (200 mg, 0,42 mmol) con hidróxido de litio (39 mg, 0,96 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (2/1/1, 2 ml) y la mezcla se agita durante toda la noche a 20-25 grados C. La mezcla se decanta y el supernadante se concentra para obtener ácido 3-[({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]-4-metilbenzoico.

Se disuelve ácido 3-[({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]-4-metilbenzoico (124 mg, 0,27 mmol) en trietilamina (0,07 ml, 0,54 mmol) y cloruro de metileno (3 ml) y se trata con dietilcianopirocarbonato (90%, 0,06 ml, 0,32 mmol) agitando durante 2 minutos. Se adiciona dipropilamina (0,04 ml, 0,32 mmol) y se continúa agitando durante toda la noche. La fase orgánica se diluye con cloruro de metileno y se lava con bicarbonato de sodio saturado (2 X 50 ml) y suero fisiológico (50 ml), posteriormente se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra. La cromatografía (gel de sílice; metanol/cloruro de metileno, 8/92) da como resultado el compuesto que figura en el título, MS $[M+H]^+$ = 546,3.

Ejemplo 766

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-

348

metoxibencil)amino]propil}-3-(2-furil)-5-metilbenzamida (X)

Se combinan la N-{(1R,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-bromo-5-metilbenzamida (X, ejemplo 761, 295 mg, 0,59 mmol), el ácido 2-furanilborónico (133 mg, 1,19 mmol) y el carbonato de sodio (366 mg, 2,95 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y se rocían con una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. Se agrega tetrakis(trifenilfosfino)paladio (136 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se calienta a 100 grados C durante toda la noche. La mezcla se enfría a 20-25 grados C, se diluye con cloroformo (50 ml) y se extrae con agua (3 x 100 ml). La fase orgánica se separa y se lava con bicarbonato de sodio saturado (2 x 100 ml) y suero fisiológico (100 ml), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se cromatografía (gel de sílice; metanol/cloruro de metileno, 20 8/92) para obtener el compuesto que figura en el título, MS $[M+H]^+$ = 485,3.

Ejemplo 792

Clorhidrato de 2-butilciclopropilamina (VI)

Una solución de trietilfosfonoacetato (22,4 g, 0,1 mol) en 13 ml de diglime se agrega a una mezcla de 13 ml de diglime e hidruro de sodio (60%, 5,7 g, 0,12 mol) en aceite mineral. Cuando cesó la evolución de hidrógeno, se adicionó 1,2-epoxihexano (12 g, 0,12 mol) en diglime (12 ml). La mezcla se

agita durante 1 día a 25 grados C y 3 horas a 140 grados C. Se agrega una mezcla de hidróxido de sodio (15 g en 25 ml de agua) en frío. La mezcla se mantiene a reflujo durante 15 horas, se diluye con agua fría (100 ml) y se lava con éter (3 x 50 ml). La acidificación hasta un pH = 2 con ácido sulfúrico (25%), la extracción con éter (5 x 25 ml), el secado del éter sobre sulfato de sodio anhidro, la filtración y la concentración dan como resultado ácido 2-butilciclopropancarboxílico. El ácido (5,0 g, 0,035 mmol) en diclorometano (15 ml) se calienta con cloruro de tionilo (5,1 g, 3,1 ml) durante 15 horas a 60 grados C. La mezcla de reacción se destila (76 grados C - 80 grados C) para obtener el cloruro de ácido que se disuelve en acetona (15 ml), se enfría a -10 grados C y se trata con azida sódica (2,2 g, 33,8 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agita a -10 grados C durante otra hora más y luego se vierte en hielo/agua, se extrae con éter (3x10 ml), se seca y se evapora cuidadosamente hasta sequedad a 20-25 grados C a presión reducida. El residuo se disuelve en tolueno (15 ml) y se calienta cuidadosamente a 100 grados C mientras se agita con vigor durante 1 hora. Se agrega ácido clorhídrico concentrado (7 ml) y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 15 minutos. La capa ácida se evapora hasta sequedad para obtener el compuesto que figura en el título, MH^+ = 114,2.

Ejemplo 793

2-aminometil-3-metilfurano (VI)

Se disuelve ácido 3-metilfuroico (4,0 g, 32 mmol) en DMF (10 ml) a 20-25 grados C y se añade 1,1-carbonildiimidazol (5,7 g, 35 mmol). Luego de 15 minutos, se introduce amoníaco en la mezcla durante aproximadamente 2 minutos. Esta mezcla se agita a 20-25 grados C durante 2 horas, luego la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se divide entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10 %. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo adicional (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavan con bicarbonato de sodio saturado, suero fisiológico y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. Los cristales se formaron por reposo, los cuales se aíslan por filtración y lavado con una pequeña cantidad de acetato de etilo/hexanos (80/20), MS(ESI): MH^+: 126,1. Se disuelve amida 3-metilfuroica (317 mg, 2,5 mmol) en THF seco (5 ml). Se agrega hidruro de litio y aluminio (230 mg, 6,0 mmol) en una porción y la mezcla se calienta a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfría a 0 grados C y se neutraliza por adición de TF/agua (50/50). La mezcla se diluye luego con THF y se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentra para obtener el compuesto que figura en el título, MS(ESI): (M-H)+: 109,1.

351

Ejemplo 794

4-aminometil-3,5-dimetilisoxazol (VI)

Se suspende 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol (700 mg, 4,8 mmol) en amoníaco acuoso concentrado a 20-25 grados C y se agita vigorosamente durante toda la noche. La mezcla de reacción se extrae con alcohol isopropílico/cloroformo (10/90, 2 x). Las fases orgánicas combinadas se concentran en un flujo de nitrógeno. El residuo se purifica por cromatografía de flash - metanol/cloruro de metileno (5-20%, 1% trietilamina) para obtener el compuesto que figura en el título, MR ($CDCl_3$, 300 MHz) delta 3,62, 2,37, 2,29 y 1,44.

Ejemplo 795

5-hidroximetil-2-(2-metilpropil)tiazol (VI)

Se sintetiza la isovalerotioamida de acuerdo con el procedimiento en *J. Med. Chem.* 41, 602-617 (1998). La isovaleramida (10 g, 9,9 mmol) se suspende en éter seco (400 ml), luego se adiciona sulfuro de fósforo (V) (4,4 g, 0,99 mmol) en porciones. Esto se agita vigorosamente a 20-25 grados C durante 2 horas y posteriormente se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se emplea sin una nueva purificación: MS(ESI): MH^+: 118,1.

Se disuelven la isovalerotioamida (6,0 g, 51 mmol) y el formilcloroacetato de etilo (*Heterocycles* 32 (4), 693-701, (1991), 5,0 g, 33 mmol) en DMF seca (20 ml) y se calientan a

95 grados C durante 4 horas. La reacción se enfría subsiguientemente a 0 grados C y se agrega agua fría (50 ml). La mezcla se basifica hasta un pH = 8 con bicarbonato de sodio sólido, luego se extrae con éter (3 x 35 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, luego con suero fisiológico y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía de flash (acetato de etilo/hexanos - elusión del 4-10%) para obtener el producto deseado. NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,27, 4,45-4,30, 3,70-3,50, 3,00-2,80, 2,30-2,10, 1,40-1,20 y 1,10-0,90.

Una solución de 2-(2-metilpropil)tiazol-5-carboxilato de etilo (2,05 g, 9,6 mmol) en THF (10 ml) se agrega por goteo con agitación a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (730 mg, 19 mmol) en THF seco (50 ml) a 0 grados C. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agita a 20-25 grados C. La mezcla de reacción se enfría a 0 grados C y se añaden agua (0,75 ml), hidróxido de sodio acuoso (15%, 0,75 ml) y agua (2,25 ml) en forma sucesiva. Esta mezcla se agita a 0 grados C durante 1 hora, luego se filtra a través de tierra de diatomeas (THF y cloroformo). El filtrado se concentra para obtener 5-hidroximetil-2-(2-metilpropil)tiazol, MS(ESI): MH+: 172,1.

Ejemplo 796

3-(2-metilpropil)-5-aminometilisoxazol (VI)

Se agitan vigorosamente isovaleraldehído (5,4 ml, 50 mmol) y el clorhidrato de hidroxilamina (3,5 g, 50,4 mmol) en agua (6 ml). A esto se agrega una solución de carbonato de sodio (2,65 g, 25 mmol) en agua (15 ml). Esto se agita vigorosamente durante toda la noche. La mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava con agua, luego se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Esto se usa en posteriores reacciones sin una nueva purificación: MS(ESI): MH^+: 102,1.

Se disuelve propargilamina (8,0 ml, 117 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) y se agrega dicarbonato de di-*ter*-butilo (25 g, 114 mmol). Esto se agita durante toda la noche y se concentra para obtener la propargilamina BOC-protegida que se emplea sin una nueva purificación: MS(ESI): MNa^+: 178,0.

Se disuelven BOC-propargilamina (6,2 g, 39,7 mmol) y isovaleroxima (3,97 g, 39,3 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) y se agrega trietilamina (0,55 ml, 3,95 mmol). Esto se enfría a 0 grados C y se agrega por goteo blanqueador (solución acuosa al 5 %, 59,1 g) agitando vigorosamente. Una vez que se completa la adición, la mezcla se deja calentar a 20-25 grados C durante 22 horas. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con cloruro de metileno (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con suero fisiológico, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 5-10%) para obtener compuesto

BOC-protegido que figura en el título, MS(ESI): MH^+: 255,3.

El 3-(2-metilpropil)-5-aminometilisoxazol BOC-protegido (2,4 g, 9,3 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (10 ml) y se trata con ácido trifluoroacético (10 ml) a 20-25 grados C. Esto se agita a 20-25 grados C durante 70 minutos, luego se concentra. El producto se disuelve en cloruro de metileno y se lava con carbonato de potasio acuoso (1 M) hasta basificarse (f = 11). Se aísla la capa orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra para obtener el compuesto que figura en el título: MS(ESI): MH^+: 155,2.

Ejemplo 797

(3R)-2-oxo-1-propilazepanilcarbamato de ter-butilo (VI)

A N-t-Boc-D-Lis-OH (10 g, 41,4 mmol) en DMF (4 litros) se agrega hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio (BOP, 18,3 g, 41,4mmol) y bicarbonato de sodio (17,4 g, 206,8mmol); la reacción se agita a 20-25 grados C durante 12 horas. La reacción se concentra luego hasta un volumen de 50 ml y se diluye con acetato de etilo y se lava con bicarbonato de sodio 3x, agua, bisulfato de potasio 1 M y salmuera, se seca y se concentra. La purificación por cromatografía en gel de sílice da como resultado 5,05 g de (3R)-2-oxoazepanilcarbamato de ter-butilo como un sólido; el procedimiento empleado es similar al descripto en *J. Med. Chem.* 1999, 4193. $M+H^-$ (t-Boc) (m/e =

355 95R

129,2), M+Na (m/e = 251,1).

A la lactama anterior (2 g, 8,77 mmol) en THF seco (20 ml) se agrega n-butil-litio/hexano (2,5 M, 5,3 ml, 13,2 mmol) a -78 grados C, la reacción se agita durante una hora y se agrega 1-bromopropano (3,2 ml, 35,1 mmol). La reacción se agita durante una hora y se separa el baño de hielo y se continúa con la agitación durante otras 16 horas. Se agrega yoduro de tetrabutilamonio (0,49 g, 2,63 mmol) y la reacción se agita durante otras 16 horas. La reacción se divide entre acetato de etilo/ácido clorhídrico + hielo + agua, la mezcla se lava con agua y suero fisiológico y se concentra. La purificación por cromatografía en gel de sílice da como resultado el compuesto que figura en el título, MS ($M+Na^+$) 293,3.

Ejemplo 798

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (X)

Siguiendo el procedimiento descripto en *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 3150, la sal de ácido trifluoroacético de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (92,9 mg, 0,117 mmol) se disuelve en trietilamina (0,2 M, 0,6 ml) antes de adicionar $PdCl_2(PF_3)_2$ (3,3 mg, 0,005 mmol) y yoduro de cobre (I) (1,1 mg, 0,006 mmol). La reacción se calienta a reflujo. Mientras la reacción se mantiene a reflujo, se agrega con una jeringa

356

trimetilsililacetileno (0,02 ml, 0,14 mmol). La reacción se mantiene a reflujo durante 3 horas en N_2 (g) y la reacción se enfría a 20-25 grados C antes de dividir entre bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. El producto se extrae con acetato de etilo (3 x), se lava con suero fisiológico, se seca sobre sulfato de $sodio_4$ y se filtra antes de separar el solvente a presión reducida.

El acetileno TMS-protegido (0,117 mmol) se disuelve en metanol (0,2 M, 0,5 ml) antes de adicionar hidróxido de potasio (1M, 0,7 ml, 0,7 mmol). La reacción se agita a 20-25 grados C durante 6 horas, en cuyo momento la mezcla se divide entre bicarbonato de sodio y acetato de etilo. El producto se extrae con acetato de etilo (3 x), se lava con suero fisiológico, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra antes de eliminar el solvente a presión reducida. La cromatografía en columna (gel de sílice; 1,5-2 % isopropanol/cloroformo en condiciones básicas; algunas gotas de hidróxido de amonio por 100 ml de solvente de elución) da como resultado el compuesto que figura en el título, MS *m/z* $(M+H)^+$ = 576,3.

Ejemplo 799

1-fenilciclopropilamina (VI)

Siguiendo el procedimiento descripto en N. W. Werner *et. al.*, *J. Org. Sin.* Coll. Vol. 5, 273-276, se agrega lentamente azida sódica (0,915 g, 14,1 mmol) a una solución de ácido 1-

357

fenilciclopropancarboxílico (1,0 g, 6,1 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (5 ml) y diclorometano (10 ml). El sulfato de sodio se precipitó de la solución. La mezcla de reacción se calienta a 50 grados C durante 17 horas y luego se enfría a 0 grados C. La mezcla se basifica a un pH = 11 con hidróxido de sodio (1N) y se extrae con diclorometano (2 x). Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice; isopropil alcohol/cloroformo/ hidróxido de amonio 4/95/1) para obtener el compuesto que figura en el título, MS (ESI+) para $C_9H_{11}N$ *m/z* $(M+H)^+$ = 134.

Ejemplo 800

7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (VI)

Se suspenden 7-metoxi-1-tetralona (2,0 g, 11,3 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,56 g, 22,6 mmol) y acetato de sodio (1,8g, 22,6 mmol) en etanol/agua (3/1, 40 ml). La mezcla se calienta durante 45 min. a 100 grados C. La mezcla se deja enfriar durante toda la noche y se filtra el precipitado obtenido y se lava con agua para obtener una oxima intermediaria, MS (ES) (M+H): 192,1. La oxima se disuelve en ácido acético glacial (25 ml) y se agrega paladio/carbón (500 mg) y la mezcla se hidrogena a 50 psi a 20-25 grados C durante toda la noche. Se filtra el catalizador sobre tierra de diatomeas y se lava con metanol. Los filtrados combinados se

concentran. El concentrado se tritura con éter para obtener el compuesto que figura en el título, MS (CI) $(M+H)^+$: 178,2.

Ejemplos 1208-1214 y 1226

1.208 N^1-(ter-butil)-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida

1.209 5-bromo-N^1-(ter-butil)-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoftalamida

1.210 3-ter-butoxi-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida

1.211 3-ter-butoxi-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilbenzamida

1.212 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzamida

1.213 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(trifluorometoxi)benzamida

1.214 N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(trifluorometoxi)benzamida

1.226 N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(4-metil-1,3-oxazol-2-

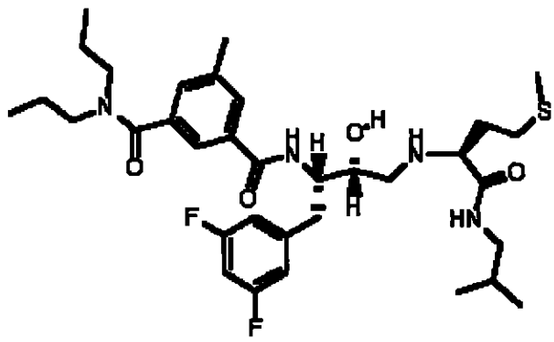
359

il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida $(M+H)^+$ = 647,5.

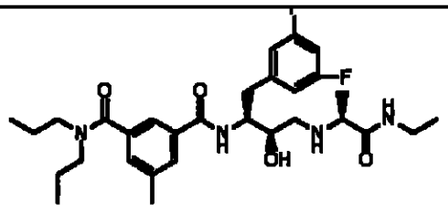
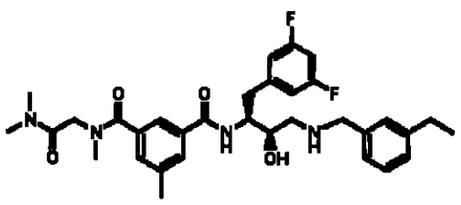
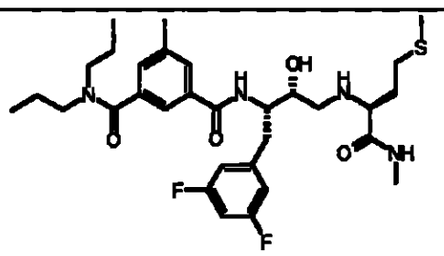
360

Los compuestos de la tabla que figura inmediatamente a continuación se prepararon esencialmente utilizando los métodos descriptos con anterioridad y que se ilustran más abajo en los esquemas.

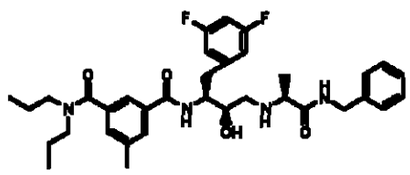
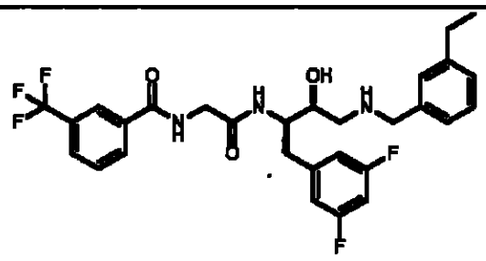
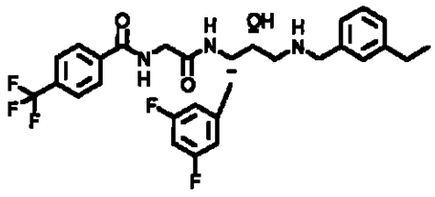
Todos los compuestos en esta solicitud fueron denominados según Chemdraw Ultra versión 6.0.2, del que se dispone a través de Cambridgesoft.co, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140, Namepro versión 5.09, del que se dispone a través de ACD labs, 90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H, 3V9, Canadá o que se derivan de los mismos.

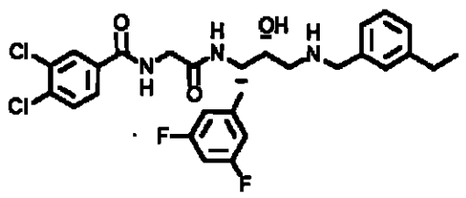
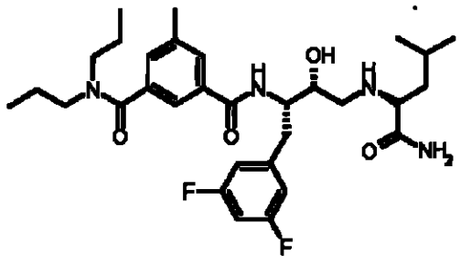
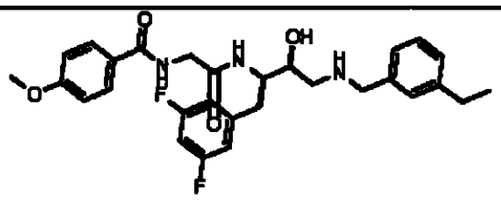
1260	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(1-isobutilcarbamoil-3-metilsulfanil-propilamino)-propil]-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida

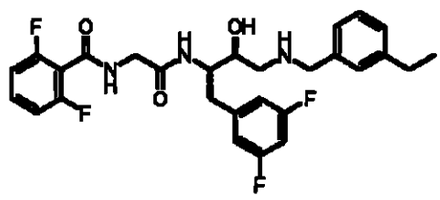
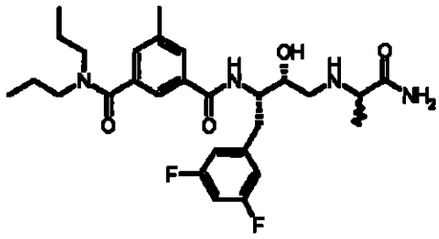
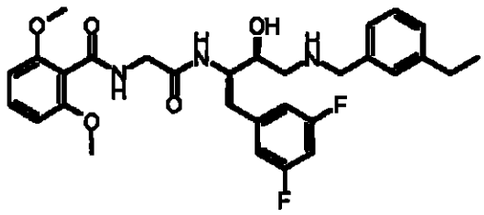
361

1261	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(1-etilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida
1262	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-N'-dimetilcarbamoilmetil-5,N'-dimetilisoftalamida
1263	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(1-metilcarbamoil-3-metilsulfanil-propilamino)-propil]-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida

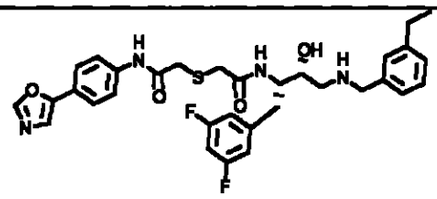
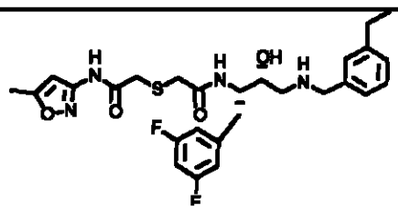
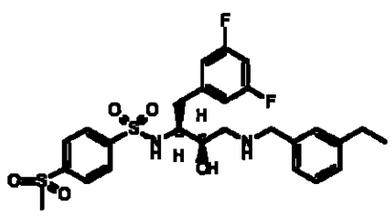
362

1264	 N-[3-(1-bencilcarbamoil-etilamino)-1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-propil]-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida
1265	 N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-3-trifluorometil-benzamida
1266	 N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-4-trifluorometil-benzamida

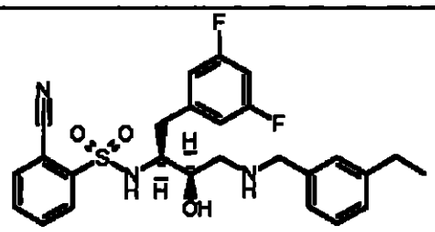
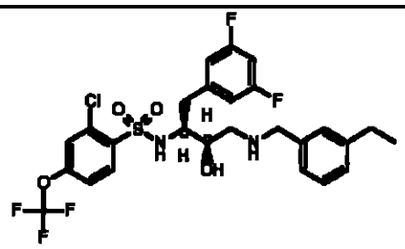
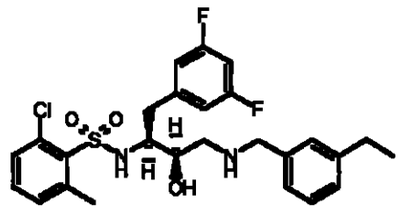
1267	 3,4-dicloro-N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-benzamida
1268	 N-[3-(1-carbamoil-3-metil-butilamino)-1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-propil]-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida
1269	 N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-4-metoxi-benzamida

1270	 N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-2,6-difluoro-benzamida
1271	 N-[3-(1-carbamoil-etilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-propil]-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida
1272	 N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-2,6-dimetoxi-benzamida

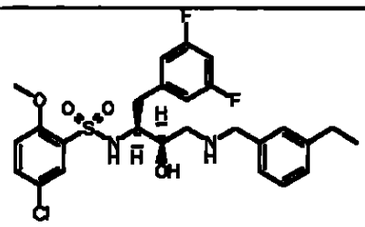
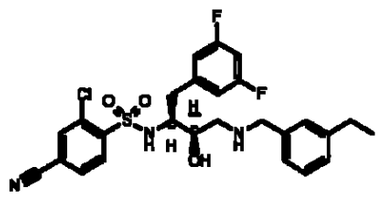
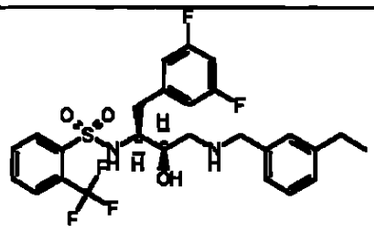
365

1273	 2-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metilsulfanil}-N-(4-oxazol-5-il-fenil)-acetamida
1274	 2-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metilsulfanil}-N-(5-metil-isoxazol-3-il)-acetamida
1275	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-metansulfonil-bencensulfonamida

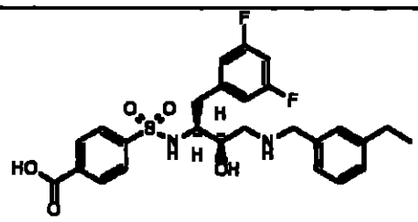
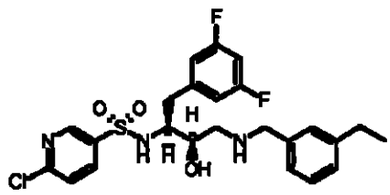
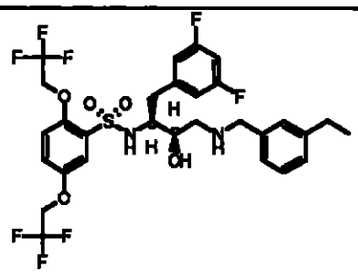
366

1276	 2-ciano-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-bencensulfonamida
1277	 2-cloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida
1278	 2-cloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-6-metilbencensulfonamida

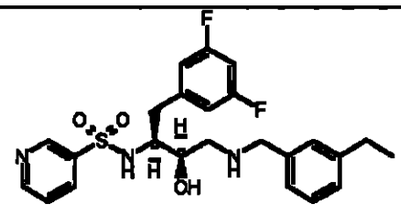
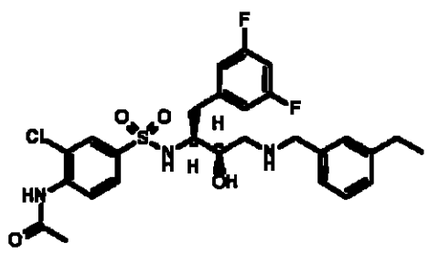
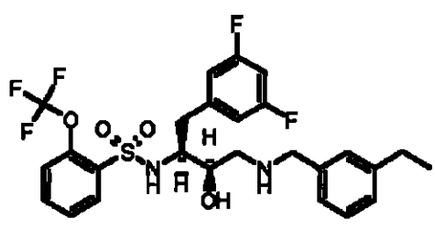
367

1279	 5-cloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-metoxibencensulfonamida
1280	 2-cloro-4-ciano-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-bencensulfonamida
1281	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-trifluorometil-bencensulfonamida

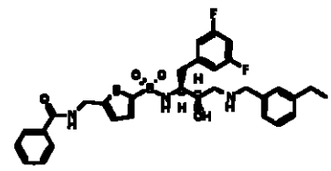
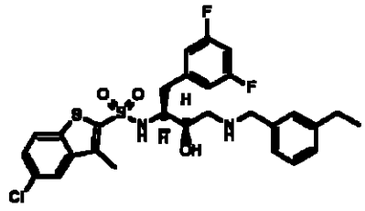
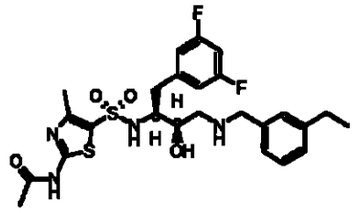
368

1282	 ácido 4-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propilsulfamoil]-benzoico
1283	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 6-cloro-piridin-3-sulfónico
1284	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2,5-bis-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencensulfonamida

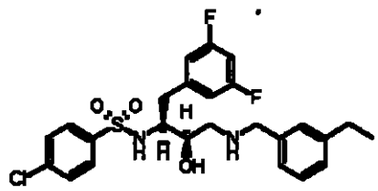
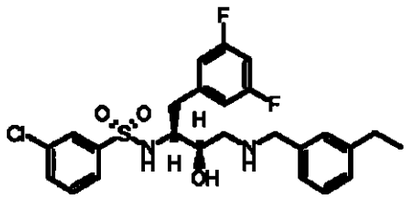
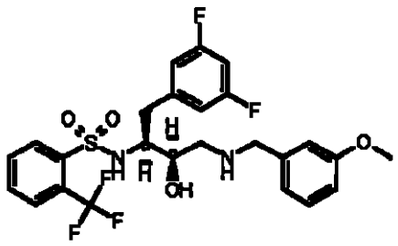
369

1285	 [1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido piridin-3-sulfónico
1286	 N-{2-cloro-4-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propilsulfamoil]-fenil}-acetamida
1287	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-trifluorometoxi-bencensulfonamida

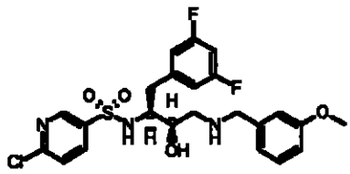
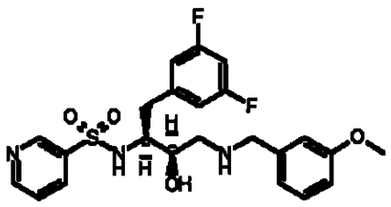
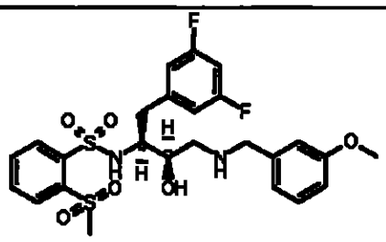
370

1288	 N-{5-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilsulfamoil]-tiofen-2-ilmetil}-benzamida
1289	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
1290	 N-{5-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilsulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida

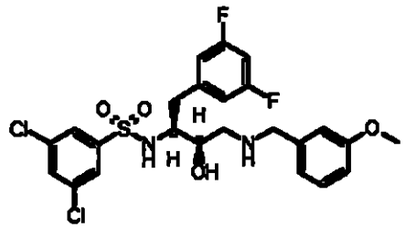
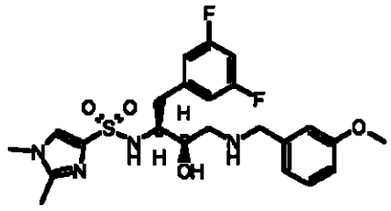
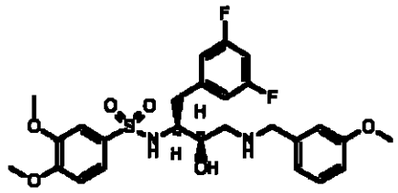
371

1291	 4-cloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-bencensulfonamida
1292	 3-cloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-bencensulfonamida
1293	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-2-trifluorometilbencensulfonamida

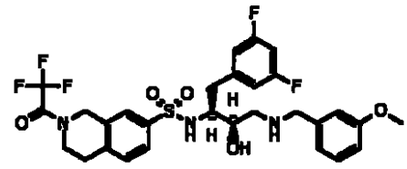
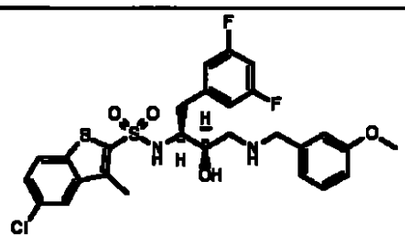
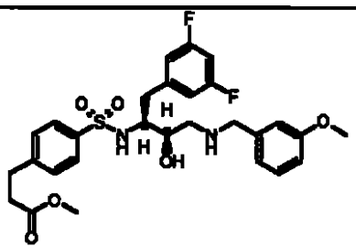
372

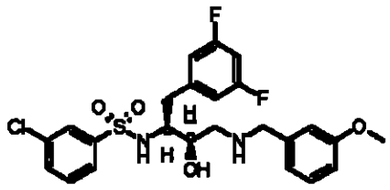
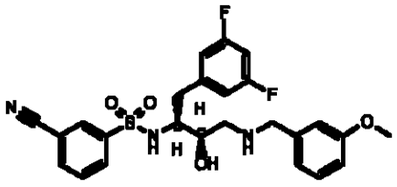
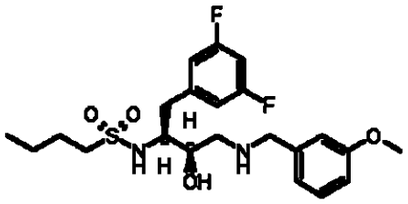
1294	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-amida de ácido 6-cloro-piridin-3-sulfónico ácido
1295	 [1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-amida de ácido piridin-3-sulfónico
1296	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-2-metansulfonilbencensulfonamida

373

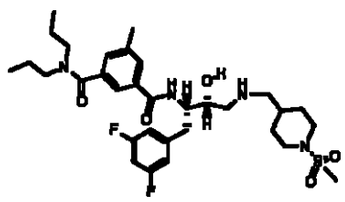
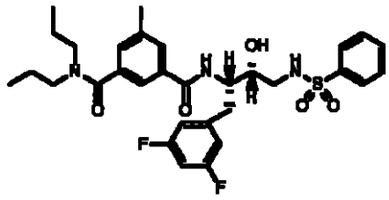
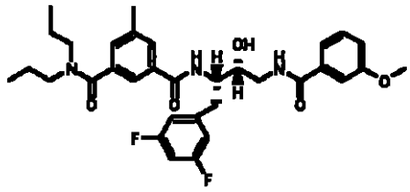
1297	 3,5-dicloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-bencensulfonamida
1298	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-amida de ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico
1299	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-3,4-dimetoxibencensulfonamida

374

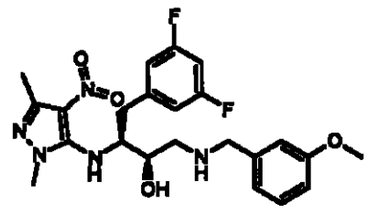
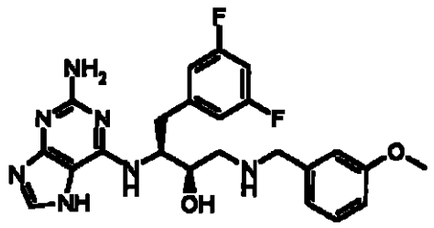
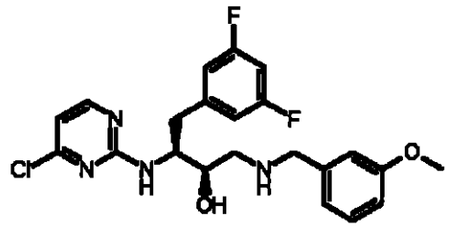
1300	 [1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-amida de ácido 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfónico
1301	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-amida de ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
1302	 éster metílico del ácido 3-{4-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propilsulfamoil]-fenil}-propiónico

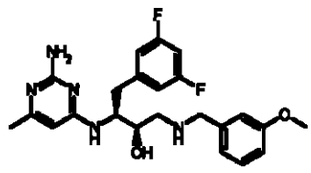
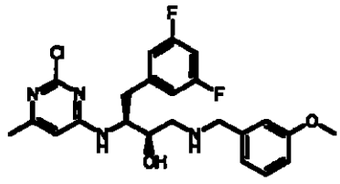
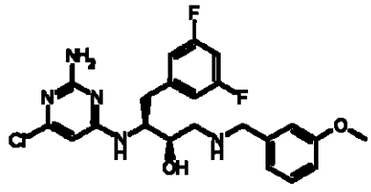
1303	 3-cloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-bencensulfonamida
1304	 3-ciano-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-bencensulfonamida
1305	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-amida de ácido butan-1-sulfónico

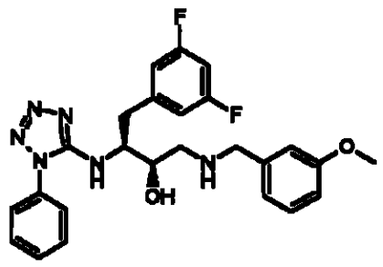
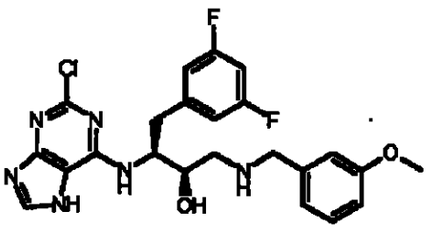
376

1306	 N-{1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-[(1-metansulfonil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-propil}-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida
1307	 N-[3-bencensulfonilamino-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-propil]-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida
1308	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-benzoilamino)-propil]-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida

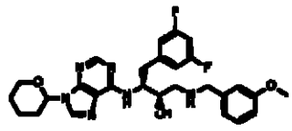
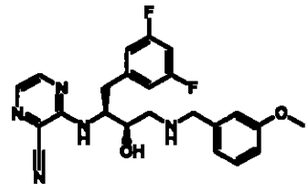
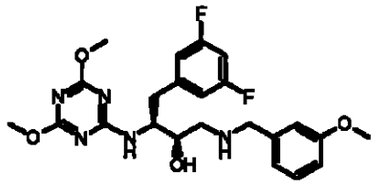
377

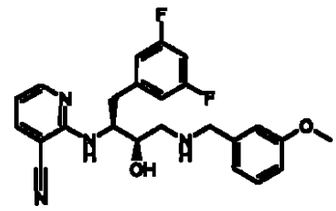
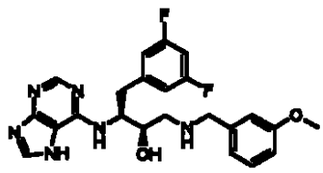
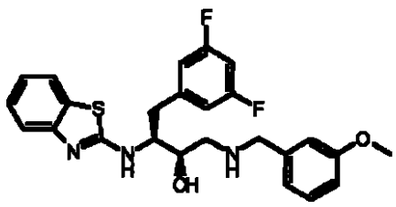
1309	 4-(3,5-difluoro-fenil)-3-(2,5-dimetil-4-nitro-2H-pirazol-3-ilamino)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol
1310	 3-(2-amino-7H-purin-6-ilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol
1311	 3-(4-cloro-pirimidin-2-ilamino)-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol

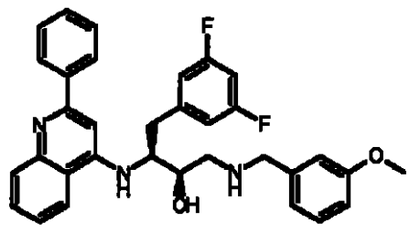
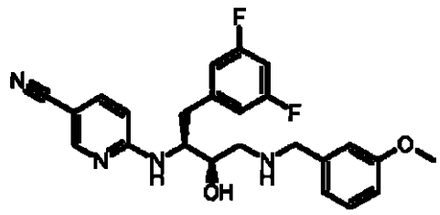
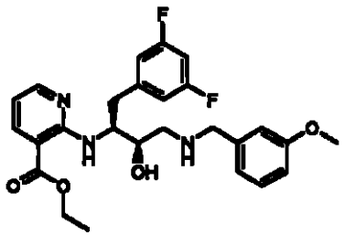
1312	 3-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol
1313	 3-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol
1314	 3-(2-amino-6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol

1315	 4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxibencilamino)-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-ilamino)-butan-2-ol
1316	 3-(2-cloro-7H-purin-6-ilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol

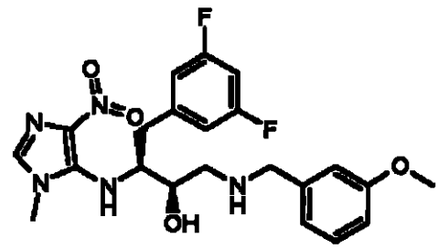
380

1317	 4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxibencilamino)-3-[9-(tetrahidro-piran-2-il)-9Hpurin-6-ilamino]-butan-2-ol
1318	 3-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propilamino]-pirazin-2-carbonitrilo
1319	 4-(3,5-difluoro-fenil)-3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-1-(3-metoxibencilamino)-butan-2-ol

1320	 2-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propilamino]-nicotinonitrilo
1321	 4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxibencilamino)-3-(7H-purin-6-ilamino)-butan-2-ol
1322	 3-(benzotiazol-2-ilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol

1323	 4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxibencilamino)-3-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-butan-2-ol
1324	 6-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propilamino]-nicotinonitrilo
1325	 éster etílico del ácido 2-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propilamino]-nicotínico

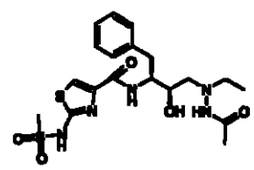
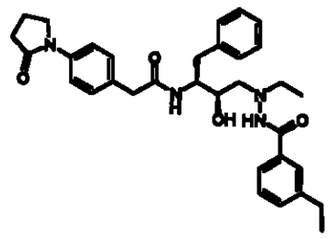
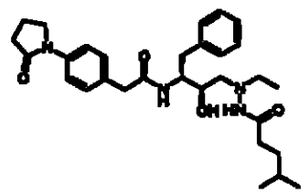
383

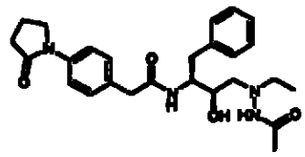
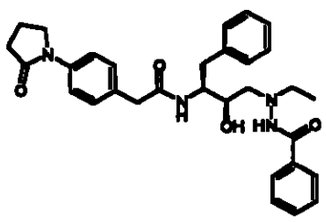
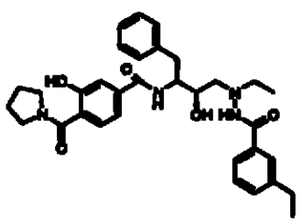


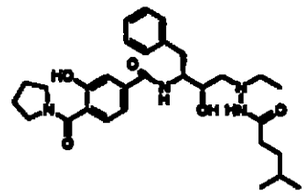
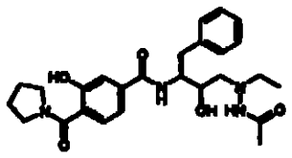
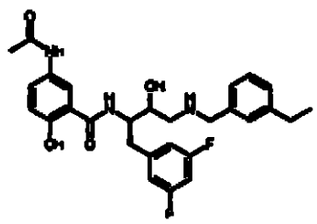
4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxibencilamino)-3-(3-metil-5-nitro-3H- encilam-4-ilamino)-butan-2-ol

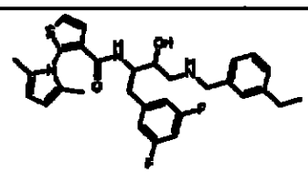
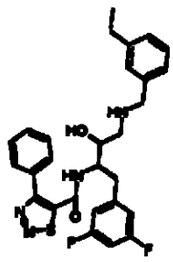
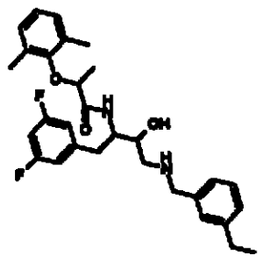
1326

384

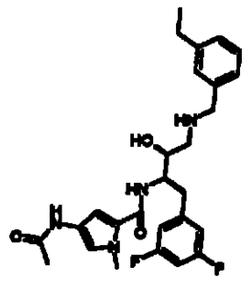
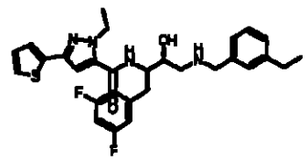
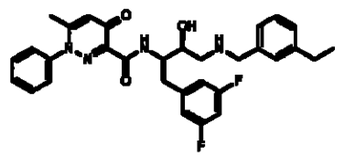
1350	 [3-(N'-acetil-N-etil-hidrazino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-metansulfonilamino-tiazol-4-carboxílico
1351	 N-{1-bencil-3-[N-etil-N'-(3-etil-benzoil)-hidrazino]-2-hidroxi-propil}-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida
1352	 N-{1-bencil-3-[N-etil-N'-(4-metil-pentanoil)-hidrazino]-2-hidroxi-propil}-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida

1353	 N-[3-(N'-acetil-N-etil-hidrazino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida
1354	 N-[3-(N'-benzoil-N-etil-hidrazino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida
1355	 N-{1-bencil-3-[N-etil-N'-(3-etil-benzoil)-hidrazino]-2-hidroxi-propil}-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-carbonil)-benzamida

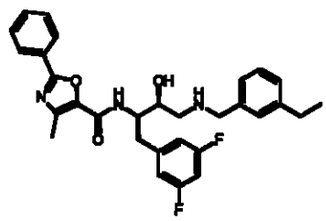
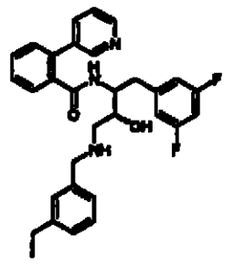
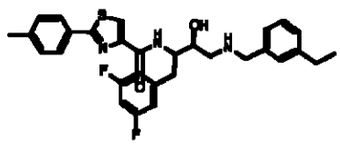
1356	 N-{1-bencil-3-[N-etil-N'-(4-metil-pentanoil)-hidrazino]-2-hidroxi-propil}-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-carbonil)-benzamida
1341	 N-[3-(N'-acetil-N-etil-hidrazino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-carbonil)-benzamida
1342	 5-acetilamino-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxibenzamida

1343	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-tiofen-3-carboxílico
1344	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 4-fenil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
1345	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(2,6-dimetilfenoxi)-propionamida

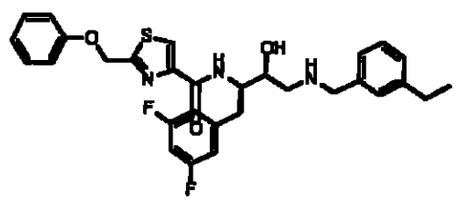
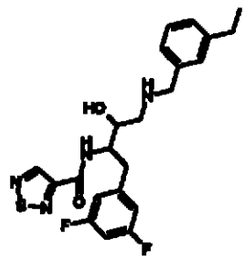
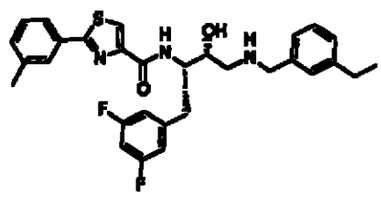
388

1346	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 4-acetilamino-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
1347	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-etil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-carboxílico
1348	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 6-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-piridazin-3-carboxílico

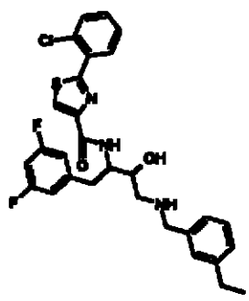
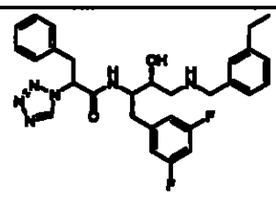
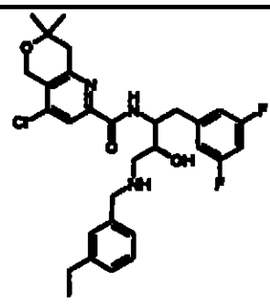
389

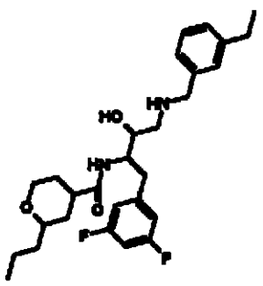
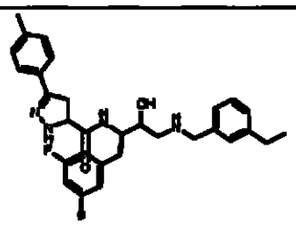
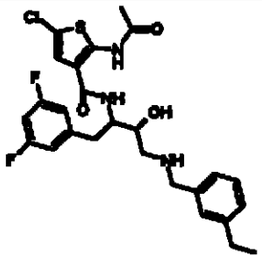
1349	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 4-metil-2-fenil-oxazol-5-carboxílico
1350	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-piridin-3-ilbenzamida
1351	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-p-tolil-tiazol-4-carboxílico

390

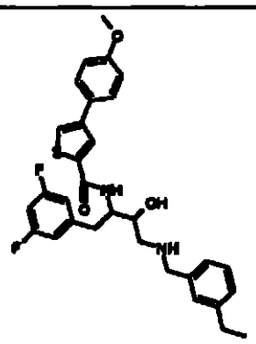
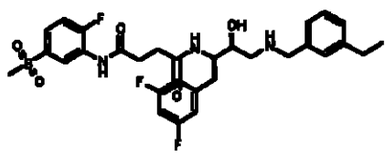
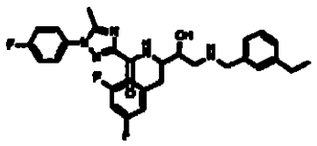
1352	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-fenoximetil-tiazol-4-carboxílico
1353	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido [1,2,5]tiadiazol-3-carboxílico
1354	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

391

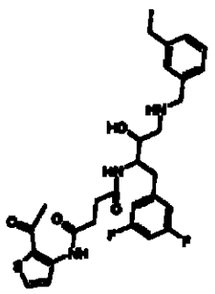
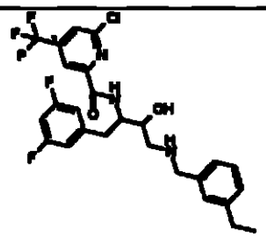
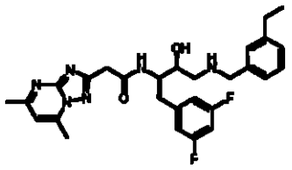
1355	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-(2-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico
1356	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-fenil-2-tetrazol-1-il-propionamida
1357	 [1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 4-cloro-7,7-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-2-carboxílico

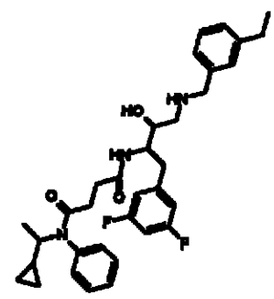
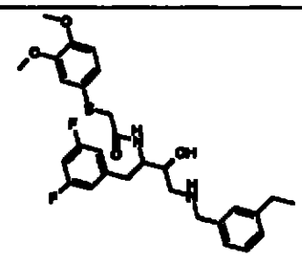
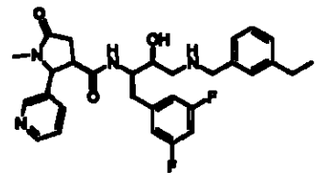
1358	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-propil-tetrahidro-piran-4-carboxílico
1359	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 5-p-tolil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-carboxílico
1360	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-acetilamino-5-cloro-tiofen-3-carboxílico

393

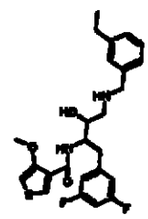
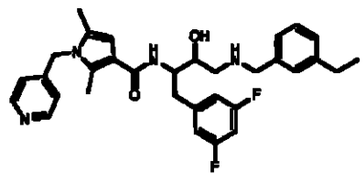
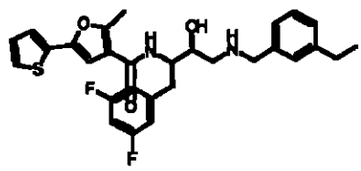
1361	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 4-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-carboxílico
1362	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-N'-(2-fluoro-5-metansulfonil-fenil)-succinamida
1363	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico

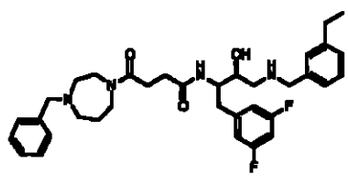
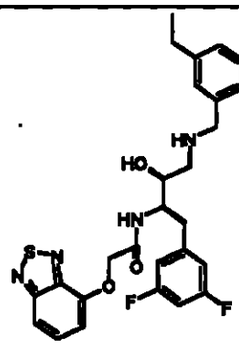
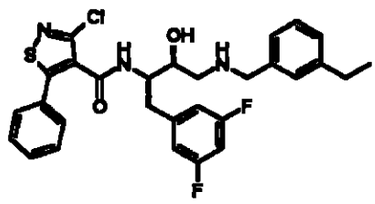
394

1364	 N-(2-acetil-tiofen-3-il)-N'-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-succinamida
1365	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico
1366	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-acetamida

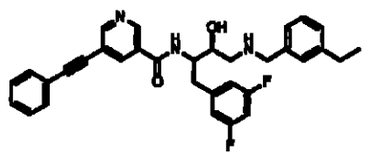
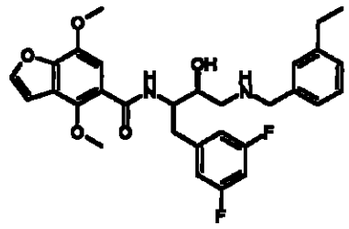
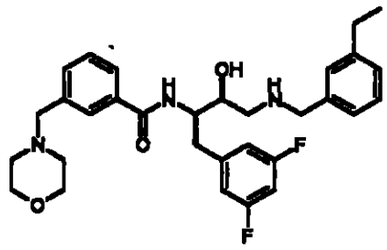
1367	 N-(1-ciclopropil-etil)-N'-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-N-fenil-succinamida
1368	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(3,4-dimetoxifenilsulfanil)-acetamida
1369	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 1-metil-5-oxo-2-piridin-3-il-pirrolidin-3-carboxílico

396

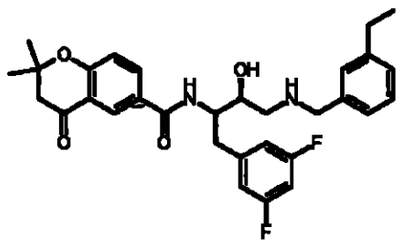
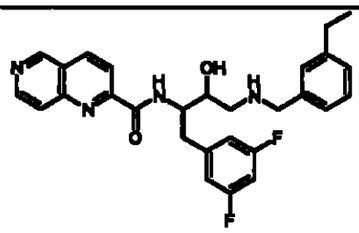
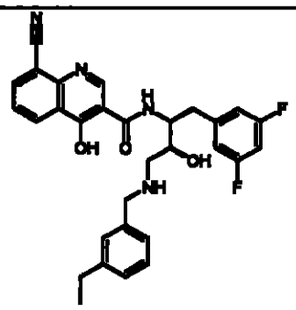
1370	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 4-metoxi-tiofen-3-carboxílico
1371	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico
1372	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-metil-5-tiofen-2-il-furan-3-carboxílico

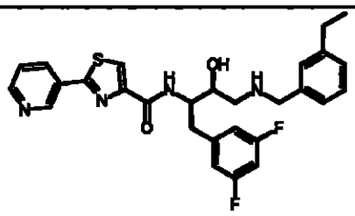
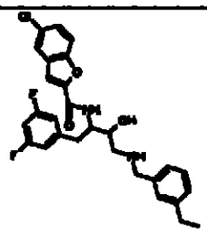
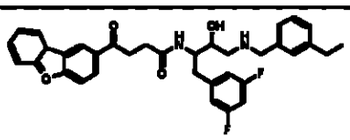
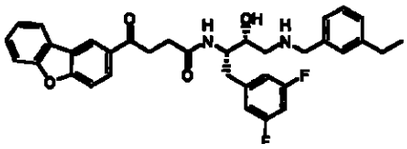
1373	 4-(4-bencil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-oxo-butiramida
1374	 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-iloxi)-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-acetamida
1375	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 3-cloro-5-fenil-isotiazol-4-carboxílico

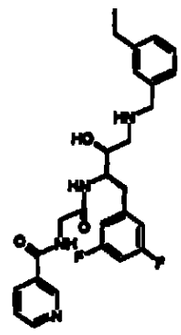
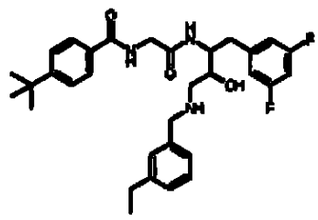
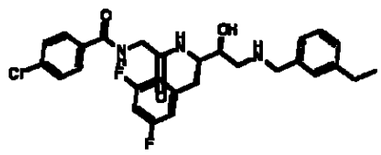
398

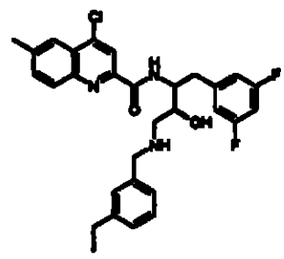
1376	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-5-feniletinilnicotinamida
1377	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 4,7-dimetoxi-benzofuran-5-carboxílico
1378	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida

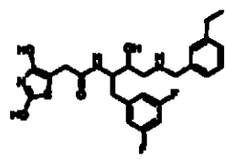
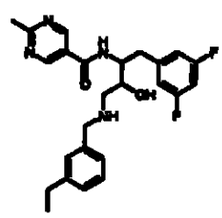
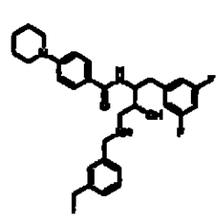
399

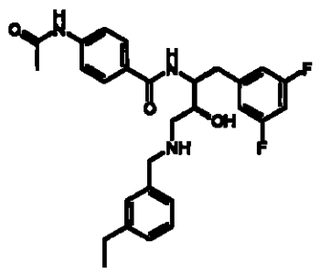
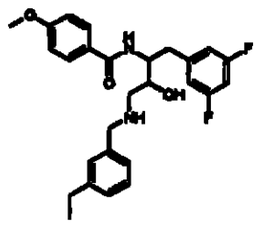
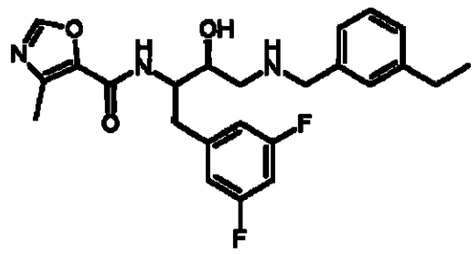
1379	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2,2-dimetil-4-oxo-croman-6-carboxílico
1380	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido [1,6]naftiridin-2-carboxílico
1381	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 8-ciano-4-hidroxi-quinolin-3-carboxílico

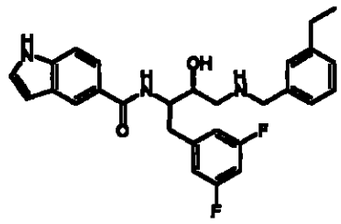
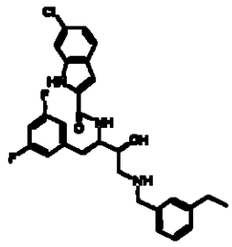
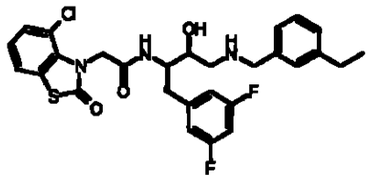
1382	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-piridin-3-il-tiazol-4-carboxílico
1383	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 5-cloro-benzofuran-2-carboxílico
1384	  4-dibenzofuran-2-il-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-oxobutiramida

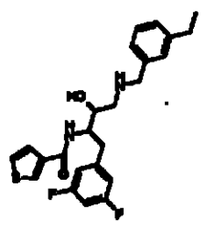
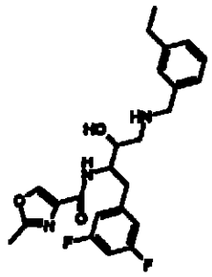
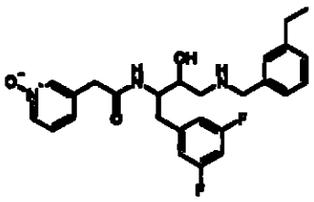
1385	 N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-nicotinamida
1386	 4-ter-butil-N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-benzamida
1387	 4-cloro-N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-benzamida

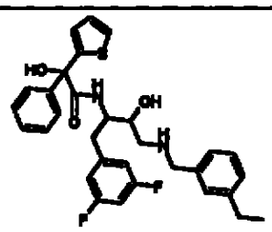
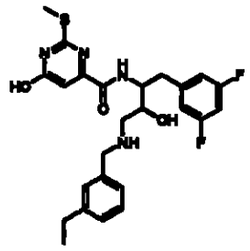
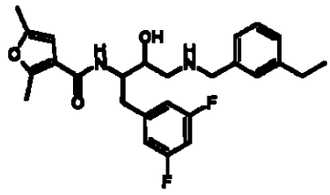
1388	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 4-cloro-6-metil-quinolin-2-carboxílico

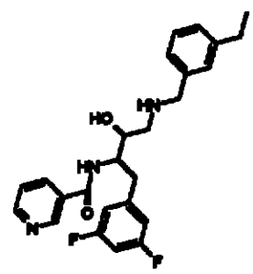
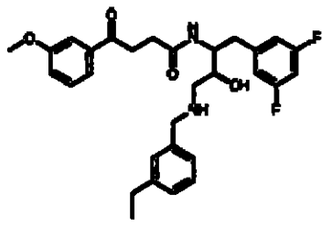
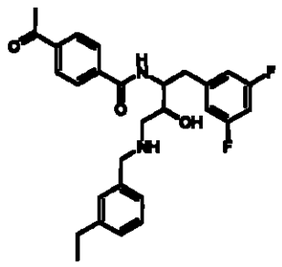
1389	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(2,4-dihidroxitiazol-5-il)-acetamida
1390	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico
1391	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-piperidin-1-ilbenzamida

1392	 4-acetilamino-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-benzamida
1393	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-metoxibenzamida
1394	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 4-metil-oxazol-5-carboxílico

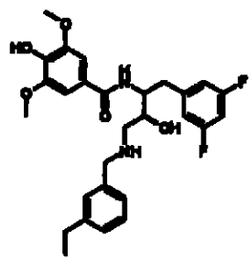
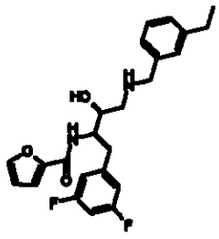
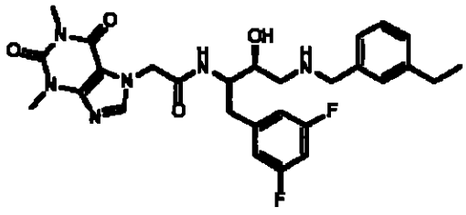
1395	 [1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 1H-indol-5-carboxílico
1396	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico
1397	 2-(4-cloro-2-oxo-benzotiazol-3-il)-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-acetamida

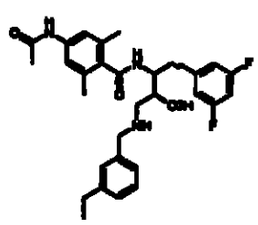
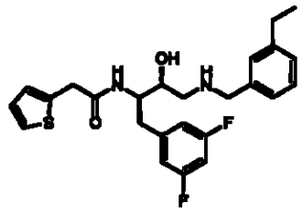
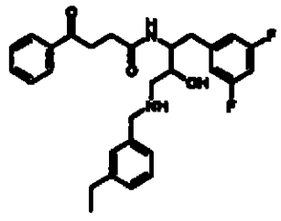
1398	 [1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico
1399	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico
1400	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(1-oxi-piridin-3-il)-acetamida

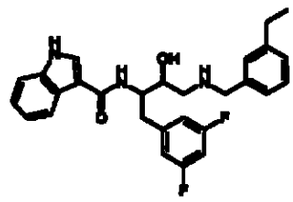
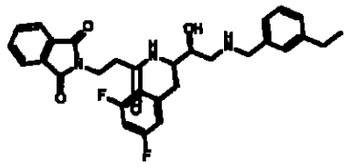
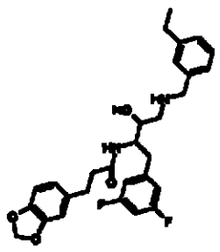
1401	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-2-fenil-2-tiofen-2-il-acetamida
1402	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 6-hidroxi-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico
1403	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2,5-dimetil-furan-3-carboxílico

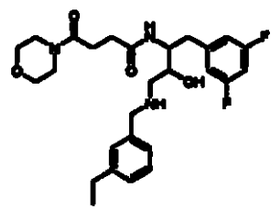
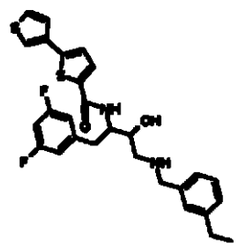
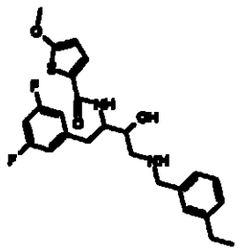
1404	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-nicotinamida
1405	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-(3-metoxifenil)-4-oxo-butiramida
1406	 4-acetil-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-benzamida

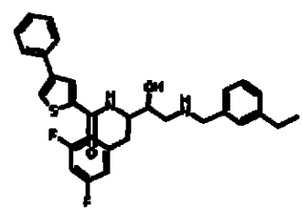
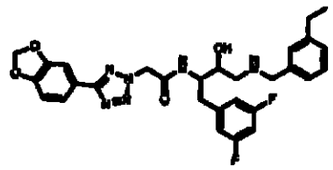
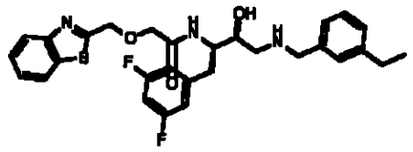
409

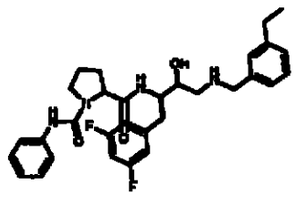
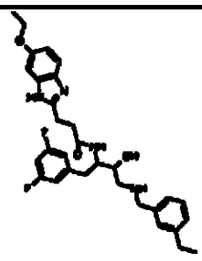
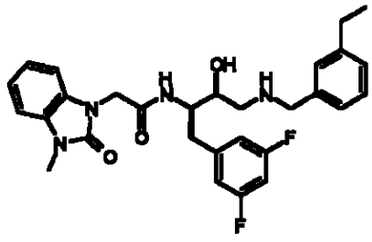
1407	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzamida
1408	 [1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido furan-2-carboxílico
1409	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-purin-7-il)-acetamida

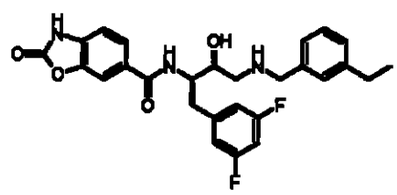
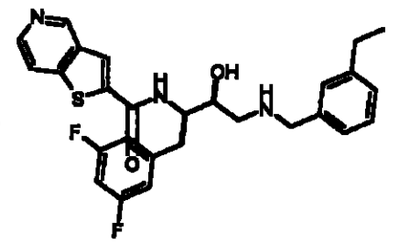
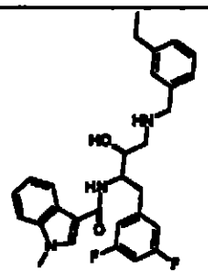
1410	 4-acetilamino-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2,6-dimetil-benzamida
1411	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-tiofen-2-ilacetamida
1412	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-oxo-4-fenilbutiramida

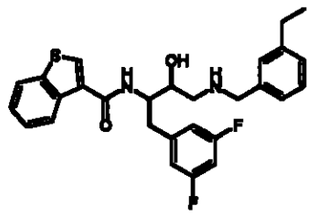
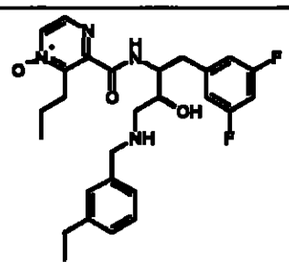
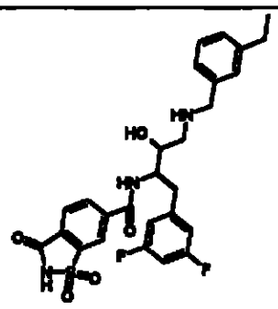
1413	 [1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 1H-indol-3-carboxílico
1414	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida
1415	 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-propionamida

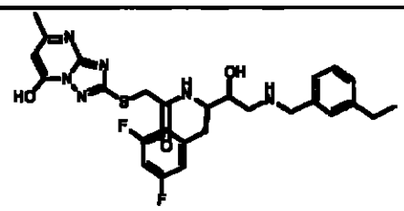
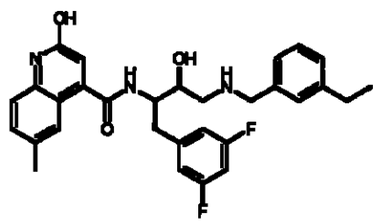
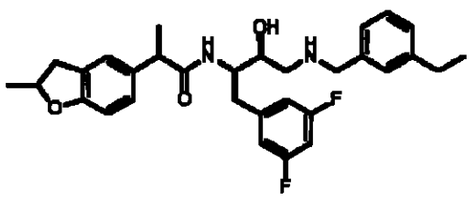
1416	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-morfolin-4-il-4-oxo-butiramida
1417	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido [2,3']bitiofenil-5-carboxílico
1418	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 5-metoxi-tiofen-2-carboxílico

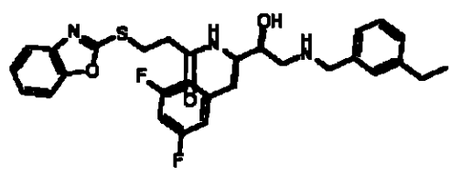
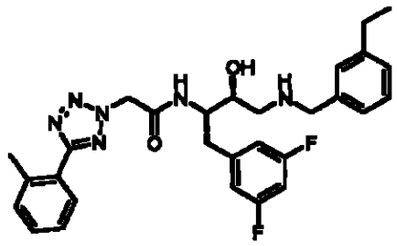
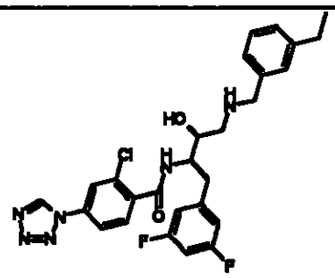
1419	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 4-fenil-tiofen-2-carboxílico
1420	 2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-tetrazol-2-il)-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-acetamida
1421	 2-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-acetamida

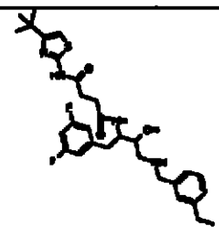
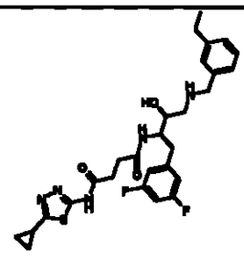
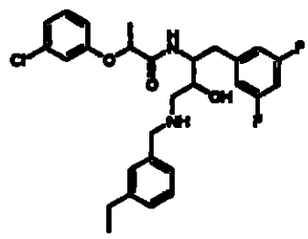
1422	 1-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida} 2-fenilamida de ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico
1423	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(6-etoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propionamida
1424	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-acetamida

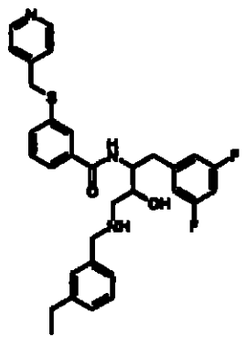
1425	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carboxílico
1426	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico
1427	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico

1428	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido benzo[b]tiofen-3-carboxílico
1429	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 4-oxi-3-propil-pirazin-2-carboxílico
1430	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1H-116-benzo[d]isotiazol-6-carboxílico

1431	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(7-hidroxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilsulfanil)-acetamida
1432	 [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-hidroxi-6-metil-quinolin-4-carboxílico
1433	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-propionamida

1434	 3-(benzooxazol-2-ilsulfanil)-N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-propionamida
1435	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(5-o-toliltetrazol-2-il)-acetamida
1436	 2-cloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-tetrazol-1-ilbenzamida

1437	 N-(4-ter-butil-tiazol-2-il)-N'-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-succinamida
1438	 N-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N'-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-succinamida
1439	 2-(3-cloro-fenoxi)-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-propionamida

1440	 N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(piridin-4-ilmetilsulfanil)-benzamida

421

Los compuestos en la tabla que figuran inmediatamente a continuación se prepararon esencialmente utilizando los métodos descriptos con anterioridad y que se ilustran más abajo en los esquemas.

Los siguientes compuestos fueron denominados usando el programa de nomenclatura "Advanced Chemistry Development Inc." (ACD), IUPAC Name Batch Version 4.5. El sitio en la red para el ACD es www.acdlabs.com.

	Nombre del compuesto (nombre IUPAC)
1441	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxietil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1442	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)metil]amino}propil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1443	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1444	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1445	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1446	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1447	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)metil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1448	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(3-hidroxipropil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1449	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-propilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1450	N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1,5-dimetilisoftalamida
1451	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1452	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3-isobutilisoxazol-5-il)metil]amino}propil)-5-etinil-

423

	N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1453	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(dimetilamino)sulfonil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1454	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1455	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(5-formiltien-2-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1456	5-bromo-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1457	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1458	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isobutilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1459	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1460	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-

424

	[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida
1461	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1462	N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^1-propilisoftalamida
1463	N^1,N^1-dibutil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida
1464	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(3-hidroxiprop-1-inil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1465	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1466	N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1-etil-5-metilisoftalamida
1467	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

425

	etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1468	N^1-ciclohexil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1,5-dimetilisoftalamida
1469	N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(ciclopropilamino)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1470	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-tien-3-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1471	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1472	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(piperazin-1-ilsulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1473	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-yodofenil)ciclopropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1474	N^1-[(1S,2R)-3-[(3-sec-butilbencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1475	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-

1476	[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(3-metilisoxazol-4-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1477	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1478	N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida
1479	N^1-(ciclopropilmetil)-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^1-propilisoftalamida
1480	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1481	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1482	5-(aminosulfonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1483	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-

	[(1Z)-prop-1-enil]bencil}amino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1484	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-(1H-pirazol-4-il)isoftalamida
1485	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1486	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1487	N^1-[(1S,2R)-3-[(3-alilbencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1488	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1489	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1490	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-5-metil-N^3-propilisoftalamida
1491	N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(ciclopropilamino)bencil]amino}-1-

428

	(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1492	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1493	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1494	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(5-formil-4-metiltien-2-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1495	N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpiridin-3,5-dicarboxamida
1496	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(metilsulfonil)amino]bencil}amino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1497	N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida
1498	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopentilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1499	N^1-[(1S,2R)-3-[(1,1'-bifenil-3-ilmetil)amino]-1-

	(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1500	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1501	diclorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[2-(metilamino)etil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1502	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1503	N^1,N^1-dialil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida
1504	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1505	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1506	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-

	hidroxietil)amino]sulfonil}-N^3-propilisoftalamida
1507	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,5-dimetil-N^3-propilisoftalamida
1508	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(fenilsulfonil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida
1509	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dietil-5-(1,3-oxazol-2-il)isoftalamida
1510	N^2-[(bencilamino)carbonil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida
1511	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-piridin-3-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1512	N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpiridin-3,5-dicarboxamida 1-óxido
1513	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(3-formil-2-furil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

1514	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1515	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dietil-5-metilisoftalamida
1516	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(etilsulfinil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1517	3-{[butil(etil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida
1518	N^1-[(1S,2R)-3-[(3-cianobencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1519	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]propanamida
1520	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-isobutil-N^3,5-dimetilisoftalamida
1521	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-piridin-2-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

1522	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(metilsulfonil)amino]-1,3-oxazol-4-carboxamida
1523	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1524	trifluoroacetato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(3-fenilpropanoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida
1525	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(etilsulfonil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1526	N^2-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida
1527	N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(5-acetiltien-2-il)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1528	N^1-(sec-butil)-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida
1529	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-

	[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,3-oxazol-2-il)benzamida
1530	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,5-dimetil-N^3-(2-feniletil)isoftalamida
1531	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1532	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,5-dimetil-N^3-prop-2-inilisoftalamida
1533	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-N^3,5-dimetilisoftalamida
1534	3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil dimetilcarbamato
1535	N^1-bencil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1,5-dimetilisoftalamida
1536	N^1-(sec-butil)-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^1-propilisoftalamida
1537	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-

434

1538	(4-metiltien-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida 3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil(metil)carbamato de metilo
1539	N^1-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(2,3,5-trifluorobencil)-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1540	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-diisobutil-5-metilisoftalamida
1541	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,5-dimetil-N^3-(2-piridin-2-iletil)isoftalamida
1542	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-5-hidroxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1543	N^1-{(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1544	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-hidroxi-3-(pirrolidin-1-

435

	ilcarbonil)benzamida
1545	clorhidrato de 5-oxo-D-prolil-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida
1546	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzamida
1547	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-piridin-4-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1548	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({3-[(dimetilamino)sulfonil]bencil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1549	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1550	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(fenilacetil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida
1551	3-(azepan-1-ilcarbonil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilbenzamida
1552	3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-

436

1553	[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenilcarbamato de metilo clorhidrato de 5-oxo-L-prolil-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida
1554	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-isobutil-5-metilisoftalamida
1555	trifluoroacetato de ácido 4-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-4-oxo-3-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}butanoico
1556	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[metil(metilsulfonil)amino]benzamida
1557	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-N^3-isopropil-5-metilisoftalamida
1558	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(tien-2-ilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1559	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-

437

	hidroxietil)(propil)amino]sulfonil}propanamida
1560	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-isopropil-N^3,5-dimetilisoftalamida
1561	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3--297-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(metilsulfonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida
1562	N^1-alil-N^1-ciclopentil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida
1563	N-(3-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-3-oxo-2-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}propil)benzamida
1564	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(isopentilsulfonil)propanamida
1565	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(5-metiltien-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1566	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1567	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-metilhexil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-

438

	dipropilisoftalamida
1568	N^1-[(1S,2R)-3-{[1-(aminocarbonil)ciclohexil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1569	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2E)-hex-2-enilamino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1570	N^1-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1571	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxiisoxazol-5-carboxamida
1572	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({3-[(1E)-hex-1-enil]bencil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1573	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-isopropil-5-metilisoftalamida
1574	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(tien-2-ilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1575	2-[3-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-

439

	yodobencil)amino]propil}acetamida
1576	N^1-{(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1577	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-etilhexil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1578	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(6-metoxipiridin-3-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1579	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1580	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-etilbutanoil)benzamida
1581	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metilbenzamida
1582	N^1-{(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1583	4'-[4-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}amino)-4-oxobutanoil]-

340

	1,1'-bifenil-2-carboxamida
1584	1-{3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-5-metilbenzoil}-L-prolinamida
1585	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(3-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metilbenzamida
1586	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-1-fenilpropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1587	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-[2-(dimetilamino)etil]-N^3-etil-5-metilisoftalamida
1588	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metil-4H,6H-pirrolo[1,2-a][4,1]benzoxazepin-4-carboxamida
1589	2-(5-acetiltien-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida
1590	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1591	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-

441

	diisopropil-5-metilisoftalamida
1592	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(metilsulfonil)amino]benzamida
1593	N^1-{(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1594	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]acetamida
1595	N-{(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
1596	N^1-[(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1597	triclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino}benzamida
1598	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(pentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1599	N^1-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-

	metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1600	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1601	N^1-ciclohexil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1-etil-5-metilisoftalamida
1602	2-{[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}etil 2,4-difluorofenilcarbamato
1603	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida
1604	N^1-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1605	N^1-[(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1606	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,8-dimetilquinolin-3-carboxamida

1607	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-hidroxihexil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1608	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2R)-2-hidroxipropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1609	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]propanamida
1610	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}benzamida
1611	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-fenilbutil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1612	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-7-(1H-imidazol-1-il)-5,6-dihidronaftalen-2-carboxamida
1613	3-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metilbenzamida
1614	N^1-[(1S,2R)-3-{[2-(aminosulfonil)etil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

444

1615	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(etiltio)etil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1616	N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1617	N^1-[(1S,2R)-3-[bencil(cianometil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1618	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxipropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1619	N^1-[(1S,2R)-3-[(3-butoxipropil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1620	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida
1621	N-[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3--301-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]-betaalaninato de metilo
1622	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1-hidroxi-2-

445

	propilpentil)benzamida
1623	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1624	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metilsulfonil)amino]butanamida
1625	N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(1-benzotien-2-il)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1626	3-(benciloxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoxazol-5-carboxamida
1627	trifluoroacetato de 2-{[(benciloxi)carbonil]amino}-7-[(ciclopropilmetil)amino]-1,2,4,5,7-pentadesoxi-5-(3,5-difluorobencil)-1-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-treo-hept-3-ulosa
1628	1-{3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-5-metilbenzoil}-D-prolinamida
1629	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1H-pirazol-1-il)pentanamida
1630	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

446

1631	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(2-furilmetil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-etilhexanamida
1632	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(5-hidroxipentil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1633	3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-metil-1-feniletil)amino]propil}amino)sulfonil]-N,N-dipropilbenzamida
1634	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilpiperidin-1,3-dicarboxamida
1635	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dietilpiperidin-1,3-dicarboxamida
1636	5-bromo-N^1-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(pentafluorobencil)-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1637	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metilsulfonil)amino]benzamida
1638	N-{(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-

446

447

	[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
1639	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(tien-2-ilmetil)propil]propanamida
1640	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etoxipropil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1641	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(tien-2-ilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1642	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(fenilsulfonil)butanamida
1643	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1644	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1645	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1646	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida

448

1647	N^1-[(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1648	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1,3-difenilpropil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1649	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-(hidroximetil)propil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1650	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3S)-2-oxoazepan-3-il]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1651	N^1-ciclohexil-N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pentandiamida
1652	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(3-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1653	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-[(2-propilpentil)sulfonil]-beta-alaninamida
1654	diclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,3-tiazol-2-il)benzamida
1655	N^1-{(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-

449

	metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1656	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[metil(fenil)amino]propil}amino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1657	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1658	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-oxo-1-(tien-2-ilmetil)pirrolidin-3-carboxamida
1659	4-[(butiltio)metil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-2-furamida
1660	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-hidroxietil)amino]sulfonil}benzamida
1661	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metilciclohexil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1662	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzamida
1663	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

450

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida
1664	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1665	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3,4,5-tetrahidrotiopirano[4,3-b]indol-8-carboxamida
1666	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-[2-(trifluorometil)fenil]succinamida
1667	N^1-[(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1668	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dimetil-2-(1H-pirrol-1-il)tiofen-3-carboxamida
1669	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1670	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2S)-2-hidroxipropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1671	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-

451

1672	{[(1R)-1-metilpropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida 2-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(metilsulfonil)benzamida
1673	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxietil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1674	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida
1675	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{metil[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzamida
1676	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)piridin-2-carboxamida
1677	N^1-[(1S,2R)-3-[(1,3-diciclohexilpropil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1678	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2'-bitiofen-5-carboxamida
1679	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

452

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1H-imidazol-1-il)butanamida
1680	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dihidroxi-N^4-(4-metoxifenil)succinamida
1681	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1682	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1683	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(tien-2-ilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1684	N^1-[(1S,2R)-3-{[2-(aminocarbonil)-1H-indol-6-il]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1685	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1686	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)butanamida
1687	3-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-

453

	(metilsulfonil)tiofen-2-carboxamida
1688	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1-etilpropil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1689	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(5R)-3-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1690	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida
1691	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^2-[(metiltio)acetil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida
1692	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1693	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dimetoxi-1-benzotiofen-2-carboxamida
1694	N^1-[(1S,2R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1695	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(5S)-3-etil-

454

1696	2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida N^1-{(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1697	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-il)benzamida
1698	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-3-[(3-metoxifenil)sulfonil]propanamida
1699	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metilciclohexil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1700	N^1-[(1S,2R)-3-[(2-{4-[(3-clorobencil)oxi]fenil}etil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1701	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-3-ilbutanamida
1702	N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida

1703	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida
1704	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1705	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(hidroximetil)-3-(metiltio)propil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1706	2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}hexanamida
1707	N^1-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1708	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}propanamida
1709	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}butanamida
1710	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-metil-1,3-

456

	dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetamida
1711	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxipropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1712	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(hidroximetil)propil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1713	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1714	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(2-hidroxietil)(propil)amino]sulfonil}propanamida
1715	5-(benciltio)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}nicotinamida
1716	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-pirazol-5-carboxamida
1717	6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carboxamida
1718	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-benzimidazol-2-carboxamida

1719	N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1720	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-hidroxi-4,7-dimetoxi-1-benzofuran-5-carboxamida
1721	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-metilciclohexil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1722	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida
1723	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida
1724	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1725	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-oxobutanamida
1726	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenoxibenzamida

458

1727	4-[(aminocarbonil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida
1728	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-(hidroximetil)-3-(metiltio)propil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1729	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-7-hidroxi-4-oxocroman-2-carboxamida
1730	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1731	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-1-(hidroximetil)propil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1732	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1733	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida
1734	N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-

459

	dipropilisoftalamida
1735	N-{(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
1736	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-pentilmalonamida
1737	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(trifluorometoxi)benzamida
1738	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida
1739	N-[(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
1740	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}propanamida
1741	N^1-[4-(acetilamino)fenil]-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida
1742	3-(1-cianoetil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-

460

	3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida
1743	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)succinamida
1744	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1745	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1746	N^1-[(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1747	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,1-dioxidotetrahidrotien-2-il)acetamida
1748	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1749	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-hex-1-inilnicotinamida
1750	N-[(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida

461

1751	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metoxiisoxazol-5-carboxamida
1752	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida
1753	4-(3-clorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxobutanamida
1754	N^1-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1755	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida
1756	N^1-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1757	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]propanamida
1758	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida

462

1759	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[5-(4-metilfenil)-2H-tetraazol-2-il]acetamida
1760	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
1761	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(tien-2-ilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1762	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxamida
1763	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1764	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[(metilsulfonil)acetil]-N^2-pentilglicinamida
1765	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1H-indol-3-il)-4-oxobutanamida
1766	N^1-(5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida
1767	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

463

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxobutanamida
1768	4-{[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}piperidin-1-carboxilato de etilo
1769	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-fluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida
1770	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1771	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1772	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1773	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida
1774	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}propanamida
1775	N^1-bencil-N-1~-(1-ciclopropiletil)-N^4-{(1S,2R)-1-

	(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida
1776	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(2,5-dimetilbenzoil)-5-metilbenzamida
1777	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-(2-metoxi-5-metilfenil)succinamida
1778	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-hidroxifenil)acetamida
1779	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-5-metilbenzamida
1780	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(etiltio)nicotinamida
1781	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-4-oxobutanamida
1782	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1783	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-oxoisoindolin-1-carboxamida
1784	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(etiltio)benzamida
1785	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tieno[2,3-b]quinolin-2-carboxamida
1786	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)benzamida
1787	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1788	N-{2-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]fenil}-N-metil-2-furamida
1789	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-4-oxobutanamida
1790	N^1-[(1S,2R)-3-(cicloheptilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

1791	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1792	1 3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-5-hidroxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida
1793	clorhidrato de 3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-5-hidroxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida
1794	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida
1795	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2-dimetilcroman-8-carboxamida
1796	6-bencil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pirazin-2-carboxamida 4-óxido
1797	2-{[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]amino}-N,N-dipropiletansulfonamida
1798	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-1-(hidroximetil)-2-

467

	metilpropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1799	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
1800	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamida
1801	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1802	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-carboxamida
1803	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-carboxamida
1804	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)fenoxi]acetamida
1805	N^1-{(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1806	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida
1807	N^1-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1808	N^1-{(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
1809	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-fluoro-2-hidroxiquinolin-4-carboxamida
1810	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida
1811	N^3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]-N^1,N^1-dipropil-beta-alaninamida
1812	N^1-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[(feniltio)metil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1813	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

1814	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1815	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(fenoximetil)benzamida
1816	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-(2,4-difluorofenil)pentandiamida
1817	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)pentandiamida
1818	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(3-metoxibenzoil)-5-metilbenzamida
1819	N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1820	4-(3,4-diclorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida
1821	4-{(2R,3R)-2-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-3-hidroxi-4-[(3-

	metoxibencil)amino]butil}benzoato de metilo
1822	N^1-(4-acetilfenil)-N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pentandiamida
1823	N^1-{(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1824	N^1-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[(feniltio)metil]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1825	2-{[3-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-3-oxopropil]tio}-N-metilbenzamida
1826	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(1-propilbutil)tio]propanamida
1827	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-(4-etoxifenil)succinamida
1828	N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1829	2-{[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-

	hidroxibutil]amino}etil 3-metoxifenilcarbamato
1830	3-(benciloxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida
1831	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1832	N^1-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(pentafluorobencil)-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1833	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-hidroxifenil)-4-oxobutanamida
1834	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[3--315-(trifluorometil)bencil]propil}propanamida
1835	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(piperidin-3-ilsulfonil)benzamida
1836	6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxiquinolin-2-carboxamida
1837	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(tien-2-ilmetil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
1838	N^1-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-

	metoxibencil)amino]etil}-3-metilbutil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1839	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)acetamida
1840	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}propanamida
1841	N^1-{(1S,2R)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1842	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1843	3-(2-clorofenoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}propanamida
1844	N^1-[(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1845	La estructura contiene posiblemente péptidos que no son soportados en la versión actual.
1846	clorhidrato de 1 N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-

	metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
1847	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
1848	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-metilfenil)-4-oxobutanamida
1849	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-[3-(trifluorometil)fenil]succinamida
1850	N^1-{(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1851	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-piridin-2-il-2H-tetraazol-2-il)acetamida
1852	N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenceil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-2-oxo-1-(hidroximetil)-2-(metilamino)etil]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida
1853	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(3-

	metilbencil)propil]propanamida
1854	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoxazol-5-carboxamida
1855	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3,5-dimetoxifenoxi)acetamida
1856	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-3-hidroxibenzamida
1857	N^1-{(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
1858	N^1-[5-(ciclopentilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida
1859	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1860	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxo-1,2-benzisotiazol-2(3H)-il)acetamida
1861	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-metil-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-pirrol-3-

	il]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1862	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-4-oxobutanamida
1863	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-naftil)-4-oxobutanamida
1864	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,6-dietoxipiridin-2-carboxamida
1865	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-4-oxobutanamida
1866	diclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-({[2-(metilamino)etil]amino}sulfonil)benzamida
1867	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-metil-5-(4-metilbenzoil)benzamida
1868	N^1-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(bencilamino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1869	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(piperazin-1-

476

	ilsulfonil)benzamida
1870	N^1-[(1S,2R)-3-({2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil}amino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1871	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1872	N^1-[(1S,2R)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1873	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(3-oxo-2,1-benzisotiazol-1(3H)-il)propanamida
1874	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,6-dihidroxipirimidin-4-il)acetamida
1875	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
1876	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
1877	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

477

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-4-oxobutanamida
1878	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-(2-piridin-2-iletil)pentandiamida
1879	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[2-(4-fluorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il]acetamida
1880	N^2-(anilinocarbonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}glicinamida
1881	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-ditian-2-il)-3-furamida
1882	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3--318-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[2-oxo-2-(propilamino)etil]benzamida
1883	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
1884	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-(2-fluorofenil)propanamida
1885	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metiltiofen-2-carboxamida
1886	2-[4-(benciloxi)fenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida
1887	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)tio]acetamida
1888	N^1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-7-il)-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida
1889	N^1-(3-acetilfenil)-N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pentandiamida
1890	3-(4-clorofenoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxipropanamida
1891	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1892	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida

1893	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-7-carboxamida
1894	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1895	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzamida
1896	N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
1897	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}propanamida
1898	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1899	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1900	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[1-metil-3-

	(metiltio)-1H-indol-2-il]acetamida
1901	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1902	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-furil)-4-oxobutanamida
1903	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida
1904	2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida
1905	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-2-fenilacetamida
1906	N^1-[(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1907	4-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida
1908	N^1-(3-cloro-4-fluorofenil)-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

	hidroxipropil}succinamida
1909	N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1910	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(2-oxo-2,3-dihidroquinazolin-4-il)tio]acetamida
1911	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-metil-5-(2-metilbenzoil)benzamida
1912	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
1913	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1914	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-propoxibenzamida
1915	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-indol-2-carboxamida
1916	5-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-metil-4H-

	1,2,4-triazol-4-il)benzamida
1917	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-2-metoxi-4-oxobutanamida
1918	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-tien-2-il-1H-pirazol-1-il)acetamida
1919	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-fenilpentandiamida
1920	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-tioxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acetamida
1921	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1922	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1923	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-hidroxi-4-metilfenil)acetamida
1924	N^1-[(1S,2R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

1925	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-7-fluoro-4H-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-3-carboxamida
1926	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-4-oxobutanamida
1927	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzofuran-3-carboxamida
1928	N^1-(3,4-diclorofenil)-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}malonamida
1929	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1930	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1931	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1932	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-piridin-3-ilpentandiamida

1933	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-4-oxo-4H-cromen-6-carboxamida
1934	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1935	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida
1936	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-3-(isopentilamino)propil]propanamida
1937	N^1-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1938	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(tien-2-ilmetil)propil]propanamida
1939	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-hidroxibenzamida
1940	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metoxibencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

1941	N-((1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida
1942	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1943	N-[6-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-6-oxohexil]-2-furamida
1944	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(1-fenil-4,5-dihidro-1H-tetraazol-5-il)tio]acetamida
1945	4-acetil-4-amino-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}ciclohexa-1,5-dien-1-sulfonamida
1946	N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida
1947	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-4-oxobutanamida
1948	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metoxibencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida

1949	N^1-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
1950	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}indolizin-2-carboxamida
1951	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1952	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}nicotinamida 1-óxido
1953	N-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
1954	2-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}amino)-2-oxoetil carbamato
1955	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolin-9-carboxamida
1956	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida
1957	N-[5-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-5-oxopentil]benzamida
1958	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metoximetil)tio]benzamida
1959	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metoxipropanamida
1960	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(metilamino)carbonil]amino}-3-tien-3-ilpropanamida
1961	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-piridin-2-iltiofen-2-carboxamida
1962	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1963	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5,6-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-il)acetamida
1964	N^1-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

1965	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-isobutil-1,3-dioxoisoindolin-5-carboxamida
1966	ácido 3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)sulfonil]benzoico
1967	5-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-furamida
1968	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[(4-metoxifenil)acetil]glicinamida
1969	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoquinolin-4-carboxamida
1970	N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1971	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetamida
1972	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]acetamida
1973	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3,5-dimetoxifenil)acetamida
1974	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1975	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-etil-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]benzimidazol-4-il)acetamida
1976	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
1977	7-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzofuran-2-carboxamida
1978	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida
1979	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-oxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il)propanamida
1980	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(pirimidin-2-iltio)acetamida
1981	N^1-[3-(aminocarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-

	3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida
1982	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tio]acetamida
1983	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}quinolin-6-carboxamida
1984	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
1985	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxobutanamida
1986	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1H-indol-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida
1987	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-{[(metilamino)carbonotioil]amino}benzamida
1988	6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}nicotinamida
1989	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-hidroxifenil)-4-oxobutanamida

1990	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(ftalazin-1-iltio)acetamida
1991	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(1-oxidopiridin-2-il)tio]acetamida
1992	3-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida
1993	N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}benzamida
1994	N^1-{(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1995	N^1-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(bencilamino)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida
1996	4-(3,4-diclorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-3-metil-4-oxobutanamida
1997	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}propanamida

1998	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)succinamida
1999	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)acetamida
2000	N-{(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2001	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)propanamida
2002	N-[(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2003	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-(6-metilpiridin-2-il)succinamida
2004	(4R)-4-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de etilo
2005	diclorhidrato de N-{(1R,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-glicilbenzamida

2006	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzamida
2007	4-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida trifluoroacetato
2008	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-{[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-D-leucinamida
2009	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(pirrolidin-3-ilsulfonil)benzamida
2010	diclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)metil]benzamida
2011	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2012	N^1-[(1S,2R)-3-[ter-butil(ciclohexil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2013	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-

	dipropilisoftalamida
2014	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2015	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2016	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(diisopropilamino)etil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2017	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2018	N^1-[(1S,2R)-3-[(1-bencilpirrolidin-3-il)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2019	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2020	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2021	N^1-[(1S,2R)-3-{[2-(acetilamino)etil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-

	dipropilisoftalamida
2022	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2023	N^1-[(1S,2R)-3-[7-cloro-1-(2-hidroxi-3-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2024	N^1-[(1S,2R)-3-{[4-(1-cianociclopentil)fenil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2025	N^1-[(1S,2R)-3-({4-[4-(acetilamino)fenoxi]fenil}amino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2026	N^1-[(1S,2R)-3-[(4-benzoil-2,3-dimetilfenil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2027	N^1-[(1S,2R)-3-[(2-amino-2-oxo-1-feniletil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2028	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]piperazin-1-

	il}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2029	N^1-((1S,2R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2030	(1S,2R)-N^1-[2-(ter-butiltio)etil]-N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}ciclopropan-1,2-dicarboxamida
2031	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dihidronafto[2,1-d]isoxazol-3-carboxamida
2032	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida
2033	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida
2034	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metoxi-1H-pirrol-3-carboxamida
2035	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-9-oxo-1,2,3,9-tetrahidrociclopenta[b]cromen-7-carboxamida
2036	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-oxo-2,3-

	dihidro-1H-benzimidazol-5-il)acetamida
2037	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida
2038	2-[2-(1,3-benzoxazol-2-il)fenoxi]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida
2039	5-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-morfolin-4-ilbenzamida
2040	3-(3-cloroisoxazol-5-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida
2041	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(6-metoxi-1,1'-bifenil-3-il)-4-oxobutanamida
2042	4-(1-benzofuran-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida
2043	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-carboxamida
2044	2-(1-benzofuran-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

	hidroxipropil}-2-metilpropanamida
2045	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metoxi-1-benzofuran-2-carboxamida
2046	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]propanamida
2047	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-6-carboxamida
2048	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)tio]acetamida
2049	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metoxi-4-(metiltio)benzamida
2050	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(propionilamino)benzamida
2051	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-{[(4-metilfenil)sulfonil]amino}-4-oxohexanamida
2052	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-benzimidazol-

	5-carboxamida
2053	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida
2054	7-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metilquinolin-5-carboxamida
2054A	*N*^{3}-(*ter*-butoxicarbonil)-*N*^{1}-{(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-b-alaninamida
2055	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-3-propilhexanamida
2056	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-2-(1H-pirrol-1-il)acetamida
2057	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida
2058	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetamida
2059	4-[2-(acetilamino)-4,5-dimetilfenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

	hidroxipropil}-4-oxobutanamida
2060	6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pirazin-2-carboxamida 4-óxido
2061	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metoxipirazin-2-carboxamida 4-óxido
2062	2-(1H,1'H-2,2'-biimidazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida
2063	5-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxamida
2064	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-iltio)acetamida
2065	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-1-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
2066	2-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-carboxamida
2067	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(7-metoxi-1-

601

	benzofuran-2-il)-4-oxobutanamida
2068	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]propanamida
2069	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pirazin-2-carboxamida 4-óxido
2070	7-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}quinolin-2-carboxamida
2071	2-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpropanamida
2072	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-5-(propionilamino)benzamida
2073	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]propanamida
2074	5-(4-clorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-furamida
2075	4-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1H-pirrol-1-il)tiofen-2-carboxamida

2076	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,5-bis(metiltio)isotiazol-4-carboxamida
2077	2-cloro-4-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida
2078	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(metoxiacetil)amino]-3-fenilpropanamida
2079	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fluoro-4-morfolin-4-ilbenzamida
2080	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1-oxidotiomorfolin-4-il)butanamida
2081	4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida
2082	N-{2-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]fenil}-5-metil-2-furamida
2083	1-(cianometil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-pirrol-2-carboxamida

2084	N^1-(2-cloropiridin-3-il)-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida
2085	3-(ciclopentiloxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metoxibenzamida
2086	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-pirrolidin-1-il-2H-tetraazol-2-il)acetamida
2087	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
2088	1-(4-acetilfenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}piperidin-4-carboxamida
2089	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamida
2090	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(piperidin-1-ilmetil)-2-furamida
2091	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-2,3-dihidro-1-benzotiofen-2-carboxamida 1,1-dióxido

504

2092	2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-tiazol-4-carboxamida
2093	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dihidrofuro[2,3-g][2,1]benzisoxazol-8-carboxamida
2094	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)tio]acetamida
2095	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(2-furoil)-4-hidroxiprolinamida
2096	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-carboxamida
2097	4,5-dicloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isotiazol-3-carboxamida
2098	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-(1,3-tiazol-2-il)pentandiamida
2099	N-acetil-4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}fenilalaninamida

505

2100	8-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxicinnolin-3-carboxamida
2101	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,6-dioxohexahidropirimidin-4-carboxamida
2102	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5-metil-4-fenil-1,3-oxazol-2-il)benzamida
2103	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
2104	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida
2105	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida
2106	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
2107	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanamida

506

2108	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida
2109	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida
2110	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)isoxazol-4-carboxamida
2111	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(dimetilamino)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2112	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(2-metilmorfolin-4-il)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2113	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{2-[hidroxi(fenil)metil]-4-metilpiperazin-1-il}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2114	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2R)-2-metilbutil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2115	N^1-[(1S,2R)-3-{[4-(dietilamino)-1-metilbutil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

2116	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2117	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2118	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2119	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-3lambda4-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2120	N^1-[(1S,2R)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-1-(1H-pirazol-1-ilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2121	3,5-bis(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida
2122	N^1-[4-(aminosulfonil)fenil]-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida
2123	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-

	[metil(metilsulfonil)amino]benzamida
2124	1-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}piperidin-4-carboxamida
2125	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4-metoxifenoxi)propanamida
2126	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-metilsuccinamida
2127	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-(2,6-dimetilfenil)succinamida
2128	N-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-D-fenilalaninamida
2129	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metilfenil)sulfonil]acetamida
2130	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-{[(etilamino)carbonil]amino}benzamida
2131	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-fenil-1,4,5,6-

509

	tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida
2132	4-(ciclopentiloxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida
2133	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-piridin-3-ilsuccinamida
2134	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-fenilsuccinamida
2135	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidroxibenzamida
2136	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pentanamida
2137	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida
2138	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxamida
2139	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{4-

	[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxobutanamida
2140	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-7-metoxi-1-benzofuran-5-carboxamida
2141	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-7-metoxi-1-benzotiofen-5-carboxamida
2142	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-2-carboxamida
2143	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxamida
2144	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-tiazol-4-carboxamida
2145	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-piridin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida
2146	N^1-[5-(aminosulfonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida
2147	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-6-

	neopentilpiridin-2-carboxamida
2148	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(4-fluorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida
2149	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-carboxamida
2150	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-3-furamida
2151	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-furamida
2152	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-hidroxietoxi)benzamida
2153	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tiofen-2-carboxamida
2154	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2,N^2-dimetilftalamida
2155	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-2-fenil-

512

	1,3-oxazol-4-carboxamida
2156	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3--336-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-hidroxibutanamida
2157	2-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida
2158	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indazol-3-carboxamida
2159	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxiquinoxalin-2-carboxamida
2160	2-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dimetiltiofen-3-carboxamida
2161	N^1-(2-cianofenil)-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida
2162	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-etil-1H-indol-2-carboxamida
2163	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzofuran-2-

513

	carboxamida
2164	1-bencil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida
2165	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[(4-metilfenil)sulfonil]glicinamida
2166	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,8-dihidroxiquinolin-2-carboxamida
2167	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)acetamida
2168	5-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-1H-benzimidazol-2-ilcarbamato de metilo
2169	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida
2170	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[etil(metil)amino]-4-hidroxipirimidin-5-carboxamida
2171	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-piridin-4-

514

	il-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida
2172	4-[2-(dietilamino)etoxi]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida
2173	3-(aminosulfonil)-4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida
2174	2-(dietilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxipirimidin-5-carboxamida
2175	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[c]isoxazol-3-carboxamida
2176	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4,N^4-difenilsuccinamida
2177	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-hidroxi-4-metilpiridin-2-carboxamida
2178	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida
2179	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}quinolin-4-

	carboxamida
2180	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-9H-purin-9-il)acetamida
2181	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metoxi-1H-indol-2-carboxamida
2182	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzamida
2183	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoxazol-3-carboxamida
2184	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metilisoxazol-5-carboxamida
2185	2-(1-benzotien-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida
2186	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxamida
2187	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzotiofen-2-carboxamida
2188	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-hidroxinicotinamida
2189	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-[(4-metilfenil)sulfonil]-beta-alaninamida
2190	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxiquinolin-4-carboxamida
2191	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-fenil-1H-tetraazol-1-il)acetamida
2192	4-{[(ciclobutilcarbonil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida
2193	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)butanamida
2194	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dioxooctahidro-2H-isoindol-2-il)butanamida
2195	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)ftalamida
2196	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-4-oxobutanamida
2197	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida
2198	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)tio]acetamida
2199	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida
2200	2-(1H-benzimidazol-2-iltio)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida
2201	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(2,4-difluorobencil)oxi]propanamida
2202	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5,6-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida
2203	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida
2204	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5-metil-1H-tetraazol-1-il)benzamida
2205	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)tiofen-3-carboxamida
2206	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida
2207	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida
2208	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(piridin-2-iltio)metil]-2-furamida
2209	5-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-carboxamida
2210	5-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida
2211	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

519

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida
2212	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,1,3-benzoxadiazol-5-carboxamida
2213	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)tio]acetamida
2214	2-(acetilamino)-N-{(1R,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-1,3-oxazol-4-carboxamida
2215	N-{(1S,2R)-1-[3-(ciclohexilmetil)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}acetamida
2216	clorhidrato de 1 2-{[({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]amino}-N,N-dipropiletansulfonamida
2217	2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida
2218	2-(4-benzoilfenoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}propanamida
2219	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-

520

	yodobencil)amino]propil}-4-(7-metoxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4-oxobutanamida
2220	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-[3-(ciclohexilmetil)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzamida
2221	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-[3-(ciclohexilmetil)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2222	3-cloro-N-((1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida
2223	3-cloro-N-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}benzamida
2224	3-cloro-N-((1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida
2225	3-cloro-N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}benzamida
2226	N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-clorobenzamida
2227	N-{(1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-clorobenzamida
2228	3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-((1S,2R)-1-(4-

~~515~~
521

	fluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida
2229	3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}benzamida
2230	3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-((1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida
2231	3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}benzamida
2232	N-{(1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}benzamida
2233	N-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida
2234	N-((1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida
2235	N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida
2236	N-{(1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-

546
522

	metoxibencil)amino]propil}-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida
2237	N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2238	N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2239	N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2240	N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2241	N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2242	N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2243	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]propanamida
2244	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]propanamida

2245	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2246	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2247	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2248	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metilbencil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2249	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]propanamida
2250	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(4,5-dimetil-2-furoil)-5-metilbenzamida
2251	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-3-(isopentilsulfonil)propanamida
2252	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(2-metoxietil)(propil)amino]sulfonil}propanamida
2253	N^1-{(1R,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[(feniltio)metil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida

~~548~~
524

2254	N^1-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[(feniltio)metil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2255	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2256	N^1-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2257	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(1-naftilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2258	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(1-naftilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2259	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(1-naftilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2260	N^1-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2261	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida

2262	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2263	N^1-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3--343-metoxibencil)amino]etil}but-3-inil)-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2264	N^1-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]but-3-inil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2265	N^1-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]but-3-inil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2266	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2267	N^1-[(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2268	N^1-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}-3-metilbutil)-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2269	N^1-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]-3-metilbutil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2270	N^1-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]-

	3-metilbutil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2271	N^1-{(1R,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[(feniltio)metil]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2272	N^1-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[(feniltio)metil]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2273	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2274	N^1-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2275	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(1-naftilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2276	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(1-naftilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2277	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(1-naftilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2278	N^1-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-

	dipropilisoftalamida
2279	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2280	N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2281	N^1-[(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2282	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(tien-2-ilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2283	N^1-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}but-3-inil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2284	N^1-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]but-3-inil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2285	N^1-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]but-3-inil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2286	N^1-[(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2287	N^1-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]-3-metilbutil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

2288	N^1-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]-3-metilbutil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2289	N^1-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[(feniltio)metil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2290	N^1-{(1R,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[(feniltio)metil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2291	N^1-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[(feniltio)metil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2292	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2293	N^1-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2294	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(1-naftilmetil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2295	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(1-naftilmetil)propil]-N^5,N^5--dipropilpentandiamida
2296	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(1-naftilmetil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2297	N^1-{(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2298	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2299	N^1-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-

	(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2300	N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2301	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2302	N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2303	N^1-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2304	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2305	N^1-[(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2306	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(tien-2-ilmetil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2307	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(tien-2-ilmetil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2308	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2309	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2310	N^1-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-

	metoxibencil)amino]etil}but-3-inil)-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2311	N^1-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]but-3-inil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2312	N^1-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]but-3-inil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2313	N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2314	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2315	N^1-[(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2316	N^1-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}-3-metilbutil)-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2317	N^1-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]-3-metilbutil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2318	N^1-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]-3-metilbutil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2319	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[(feniltio)metil]propil}propanamida

2320	N-{(1R,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[(feniltio)metil]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2321	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[(feniltio)metil]propil}propanamida
2322	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2323	N-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2324	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(1-naftilmetil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2325	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(1-naftilmetil)propil]propanamida
2326	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2327	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]propanamida

526
532

2328	N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2329	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2330	N-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2331	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2332	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]propanamida
2333	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(tien-2-ilmetil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2334	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}but-3-inil)propanamida
2335	N-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]but-3-inil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2336	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S)-1-[(1R)-1-

524
533

	hidroxi-2-(isopentilamino)etil]but-3-inil}propanamida
2337	N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2338	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2339	N-[(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2340	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}-3-metilbutil)propanamida
2341	N-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]-3-metilbutil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2342	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]-3-metilbutil}propanamida
2343	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2344	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-

	1,3,5-tricarboxamida
2345	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2346	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-isopropilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2347	N^1-{(1S,2R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2348	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2349	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metoxibencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2350	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2351	N^1-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2352	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-

	dipropilisoftalamida
2353	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-isopropilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2354	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2355	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2356	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metoxibencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2357	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2358	N^1-[(1S,2R)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2359	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2360	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-

	dipropilisoftalamida
2361	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2362	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2363	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2364	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2365	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metoxibencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2366	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2367	N^1-[(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2368	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2369	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida

2370	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2371	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2311	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2312	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-isopropilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2313	N^1-{(1S,2R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2314	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2315	N^1-[(1S,2R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2316	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2317	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida

538

2318	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2319	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2320	N^1-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2321	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2322	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2323	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metoxibencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2324	N^1-{(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2325	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2326	N^1-[(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2327	N^1-{(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-

539

	dipropilpentandiamida
2328	N^1-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(bencilamino)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2329	N^1-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2330	N^1-{(1S,2R)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2331	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2332	N^1-[(1S,2R)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2333	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2334	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2335	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(3-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2336	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-

540

	metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2337	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2338	N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2339	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2340	N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2341	N^1-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2342	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2343	N^1-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2344	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2345	N^1-[(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida

541

2346	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2347	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metoxibencil)propil]propanamida
2348	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2349	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida
2350	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2351	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-isopropilbencil)propil]propanamida
2352	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2353	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]propanamida

2354	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2355	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2356	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]propanamida
2357	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida
2358	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2359	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metoxibencil)propil]propanamida
2360	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2314	N-[(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida

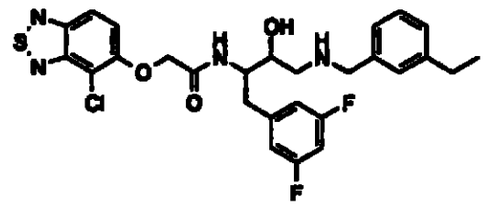
543

2315	N-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(bencilamino)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2316	N-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2317	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida
2318	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2319	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]propanamida
2320	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2321	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}propanamida
2322	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metilbencil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida

2323	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metilbencil)propil]propanamida
2324	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2325	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida
2326	N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2327	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]propanamida
2328	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-2-(4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamida
2329	1-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-feniL-prolinamida

Un compuesto de la fórmula:

545

Compuesto #	Estructura del compuesto
2330	

Los compuestos en la tabla que figuran inmediatamente a continuación se prepararon esencialmente usando los métodos que se describieron con anterioridad y se ilustraron más abajo en los esquemas.

Los siguientes compuestos se denominaron usando el programa de nomenclatura "Advanced Chemistry Development Inc." (ACD), IUPAC Name Batch Version 4.5. El sitio en la red es www.acdlabs.com.

2331	*N'*-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(4*S*)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida
2332	*N'*-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-

546

	metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida
2333	*N'*-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*R*,4*S*)-6-isopropil-3-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida
2334	*N'*-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*R*,4*S*)-6-isopropil-2,2-dióxido-3-propil-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida
2335	*N'*-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*R*,4*S*)-6-isopropil-2,2-dióxido-3-propil-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida
2336	*N'*-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*S*,4*R*)-3-(hidroximetil)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida
2337	*N'*-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*S*,4*R*)-3-(2-hidroxietil)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida
2338	*N'*-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*S*,4*S*)-3-(2-hidroxietil)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-

540

	il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida
2339	*N'*-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*S*,4*S*)-6-isopropil-2,2-dióxido-3-propil-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida
2340	*N'*-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*S*,4*S*)-6-isopropil-3-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida
2341	*N'*-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(4*R*)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida

Los compuestos en la tabla que figuran inmediatamente a continuación se prepararon esencialmente usando los métodos descriptos con anterioridad y se ilustraron más abajo en los esquemas.

Los siguientes compuestos se denominaron usando el programa de nomenclatura "Advanced Chemistry Development Inc." (ACD), IUPAC Name Batch Version 4.5. El sitio en la red para el ACD es www.acdlabs.com.

2342	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(3-metoxipropil)(metilsulfonil)amino]benzamida
2343	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(3-metoxipropil)(metilsulfonil)amino]benzamida
2344	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]benzamida
2345	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida
2346	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-[(3-hidroxipropil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida
2347	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida
2348	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida
2349	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]isonicotinamida
2350	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida
2351	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3--356-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3-hidroxipropil)(metilsulfonil)amino]isonicotinamida
2352	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]isonicotinamida
2353	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida
2354	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(3-hidroxipropil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida
2355	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3-metoxipropil)(metilsulfonil)amino]isonicotinamida
2356	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(3-metoxipropil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida
2357	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(metilsulfonil)-1H-indol-5-carboxamida
2358	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(metilsulfonil)indolin-5-carboxamida
2359	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(metilsulfonil)indolin-4-carboxamida
2360	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(metilsulfonil)indolin-6-carboxamida
2361	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(metilsulfonil)-1H-indol-4-carboxamida
2362	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]benzamida
2363	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]benzamida
2364	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(etilsulfonil)benzamida
2365	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(propilsulfonil)benzamida
2366	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(pentilsulfonil)benzamida
2367	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(2-hidroxietil)sulfonil]benzamida
2368	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(2-metoxietil)sulfonil]benzamida
2369	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(2-etoxietil)sulfonil]benzamida
2370	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(3-hidroxipropil)sulfonil]benzamida
2371	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-carboxamida; 1,1-dióxido
2372	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzotiofen-5-carboxamida; 1,1-dióxido
2373	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzotiofen-5-carboxamida; 1,1-dióxido
2374	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dihidro-1-benzotiofen-6-carboxamida; 1,1-dióxido
2375	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzotiofen-6-carboxamida; 1,1-dióxido
2376	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-6-carboxamida; 1,1-dióxido
2377	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-carboxamida; 1,1-dióxido
2378	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1,3-dihidro-2,1-benzisotiazol-6-carboxamida; 2,2-dióxido
2343	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1,3-dihidro-2,1-benzisotiazol-5-carboxamida; 2,2-dióxido
2344	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida

553

2345	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2-dimetilcroman-7-carboxamida

Los compuestos en la tabla que figuran inmediatamente a continuación se prepararon esencialmente usando los métodos descriptos con anterioridad y se ilustraron más abajo en los esquemas. Los siguientes compuestos se denominaron usando el programa de nomenclatura "Advanced Chemistry Development Inc." (ACD), IUPAC Name Batch Version 4.5. El sitio en la red para el ACD es www.acdlabs.com.

	Nombre(s) de los compuestos
2346	(3R)-4-({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)-2,2,3-trimetil-4-oxobutanoato de bencilo
2347	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-4-(fenilsulfonil)butanamida
2348	(3S)-tetrahidrofuran-3-il-(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato
2349	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-(fenilsulfonil)-beta-alaninamida

EX

2350	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-[(4-metilfenil)sulfonil]-beta-alaninamida
2351	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-beta-alaninamida
2352	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-[(4-metoxifenil)sulfonil]-beta-alaninamida
2353	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^2-[(4-metilfenil)sulfonil]glicinamida
2354	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^2-[(4-fluorofenil)sulfonil]glicinamida
2355	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^2-[(4-metoxifenil)sulfonil]glicinamida
2356	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(4-clorofenil)sulfonil]propanamida
2357	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^2-(bencilsulfonil)glicinamida

578

555

2358	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]propanamida
2359	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-[(4-clorofenil)sulfonil]-beta-alaninamida
2360	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-(bencilsulfonil)-beta-alaninamida
2361	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(4-metoxifenil)sulfonil]propanamida
2362	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(4-metilfenil)sulfonil]propanamida
2363	N^1-bencil-N^4-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2,2-dimetilsuccinamida
2364	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(1,1-dióxido-3-oxo-1,2-benzisotiazol-2(3H)-il)propanamida
2365	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida
2366	(2R)-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-

544

	metoxibencil)amino]propil}-2-metil-3-(fenilsulfonil)propanamida
2367	(2S)-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-metil-3-(fenilsulfonil)propanamida
2368	N^1-bencil-N^5-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}pentandiamida
2369	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-[(fenilsulfonil)metil]acrilamida
2370	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-[(isopentilsulfonil)metil]acrilamida
2371	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-[(dipropilamino)carbonil]-beta-alaninamida
2372	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^2-[(dipropilamino)carbonil]glicinamida
2373	(4R)-4-{[((1S,2R)-1-bencil-3-{[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino}-2-hidroxipropil)amino]carbonil}-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo - compuesto con hidroperóxido de metilo (1:2)

567

2374	(2R,3S)-2-hidroxi-3-({2-hidroxi-3-[(3-metoxifenil)sulfonil]propanoil}amino)-4-fenilbutil(3-metoxibencil)carbamato de ter-butilo
2375	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-3-[(3-metoxifenil)sulfonil]propanamida
2376	N-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2377	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2378	N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2379	clorhidrato de 1 N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida o clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2380	N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-

51

	dipropilpentandiamida
2381	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2382	N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2383	N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2384	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2385	N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2386	N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2387	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2388	N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-

	dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2389	N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2390	N-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2391	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2392	N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2393	N-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2394	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2395	N-{(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida
2396	N^1-[(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida

560

2397	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2398	N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2399	N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2400	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2401	N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2402	N^1-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2403	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2404	N^1-{(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2405	N^1-[(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2406	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

2407	N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2408	N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2409	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2410	N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2411	N^1-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2412	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2413	N^1-[(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2414	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2415	N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-

562

	1,3,5-tricarboxamida
2416	N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2417	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2418	N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2419	N^1-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2420	N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2421	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-5-metilbenzamida
2422	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]propanamida
2423	3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-

56

563

	metilbencil)propil]propanamida
2424	N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2425	N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2426	N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2427	N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2428	N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2429	N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida
2430	N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida
2431	N-((1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida
2432	N-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-

564

	metoxibencil)amino]propil}-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida
2433	N-((1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida
2434	3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}benzamida
2435	3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-((1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida
2436	3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}benzamida
2437	3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-((1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida
2438	3-cloro-N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}benzamida
2439	3-cloro-N-((1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida
2440	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(fenilsulfonil)butanamida

578

2441	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(fenilsulfonil)butanamida
2442	(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-[(3-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}propanoil)amino]-2-hidroxibutil(3-etilbencil)carbamato de bencilo
2443	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(7-metoxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4-oxobutanamida
2444	2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida
2445	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-7-(1H-imidazol-1-il)-5,6-dihidronaftalen-2-carboxamida
2446	clorhidrato de 2-{[({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]amino}-N,N-dipropiletansulfonamida
2447	(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-({N-(3-fenilpropanoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alanil}amino)butil(3-etilbencil)carbamato de bencilo

2448	N^1-[(1S,2R)-3-[[(benciloxi)carbonil](3-etilbencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-N^2-{[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-D-leucinamida
2449	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-([1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-iltio)acetamida
2450	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)tio]acetamida
2451	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)tio]acetamida
2452	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolin-9-carboxamida
2453	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida
2454	1817 o N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-dioxoisoindolin-5-carboxamida
2455	1-bencil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-imidazol-2-carboxamida
2456	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)tiofen-3-carboxamida
2457	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-isobutil-1,3-dioxoisoindolin-5-carboxamida
2458	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-oxo-2-fenilpirazolidin-3-carboxamida
2459	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5,6-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida
2460	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(2,4-difluorobencil)oxi]propanamida
2461	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida
2462	N^1-[3-(aminocarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida
2463	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-4-oxobutanamida
2464	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-4-metilbenzamida
2465	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida
2466	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-4-oxobutanamida
2467	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)ftalamida
2468	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dioxooctahidro-2H-isoindol-2-il)butanamida
2469	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-[(4-metilfenil)sulfonil]-beta-alaninamida
2470	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1H-indol-3-il)-4-oxobutanamida
2471	N^4-(anilinocarbonotioil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-

	difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}glicinamida
2472	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxamida
2473	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[c]isoxazol-3-carboxamida
2474	4-[2-(dietilamino)etoxi]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida
2475	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[(4-metilfenil)sulfonil]glicinamida
2476	1-bencil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida
2477	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-il)benzamida
2478	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-hidroxietoxi)benzamida
2479	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-ditian-2-il)-3-furamida
2480	4-(3-clorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxobutanamida ó 2479
2481	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-carboxamida
2482	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(4-fluorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida
2483	N^1-(5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida
2484	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxamida
2485	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-2-carboxamida
2486	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxamida

571

2487	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida
2488	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida
2489	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida
2490	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-7-fluoro-4H-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-3-carboxamida
2491	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxobutanamida
2492	4-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-4-oxobutil-(ditiocarbamato) de metilo
2493	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida
2494	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-fenil-1,4,5,6-

564

572

	tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida
2495	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metilfenil)sulfonil]acetamida
2496	3-(2-clorofenil)-2-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida
2497	N-[5-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-5-oxopentil]benzamida
2498	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-metilfenil)-4-oxobutanamida
2499	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-oxobutanamida
2500	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)benzamida
2501	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida ó 2379
2502	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,5-dioxo-

	2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-hidroxibenzamida
2503	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)benzamida
2504	1-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}piperidin-4-carboxamida
2505	4-[(aminocarbonil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida
2506	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-3lambda^4-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2507	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(trifluoroacetil)amino]butanamida
2508	5-bromo-N^1-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(pentafluorobencil)-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2509	N^1-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(pentafluorobencil)-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2510	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

574

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(1-hidroxiciclopentil)tio]acetamida
2511	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-oxociclohexil)propanamida
2512	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-naftil)-4-oxobutanamida
2513	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-carboxamida
2514	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida
2515	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[(dimetilamino)sulfonil]valinamida
2516	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-furil)-4-oxobutanamida
2517	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5-metil-4-fenil-1,3-oxazol-2-il)benzamida
2518	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

568

575

2519	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,6-dioxohexahidropirimidin-4-carboxamida N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5,7-dimetoxi-1-oxoindan-2-carboxamida
2520	N-acetil-4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}fenilalaninamida
2521	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-(2-piridin-2-iletil)pentandiamida
2522	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-4-oxobutanamida
2523	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-carboxamida
2524	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-oxo-1-(tien-2-ilmetil)pirrolidin-3-carboxamida
2525	2-[(cianometil)tio]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}nicotinamida
2526	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(2-furoil)-4-hidroxiprolinamida
2527	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dihidrofuro[2,3-g][2,1]benzisoxazol-8-carboxamida
2528	metil 3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-5-metiltiofen-2-sulfenato
2529	2-(acetilamino)-2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida
2530	1-{[(ciclohexilamino)carbonil]amino}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}ciclopropancarboxamida
2531	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-etil-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]benzimidazol-4-il)acetamida
2532	(2E)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]but-2-endiamida
2533	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3,4,5-tetrahidrotiopirano[4,3-b]indol-8-carboxamida
2534	4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida
2535	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-4-oxobutanamida
2536	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1-oxidotiomorfolin-4-il)butanamida
2537	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-(2-tioxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)butanamida
2538	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-8Htieno[2,3-b]indol-2-carboxamida
2539	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-carboxamida
2540	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4H-cromeno[3,4-d]isoxazol-4-carboxamida
2541	4-(3,4-diclorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida
2542	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-4-oxobutanamida
2543	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-4-oxobutanamida
2544	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-2-metoxi-4-oxobutanamida
2545	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida
2546	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida
2547	4-(3,4-diclorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-3-metil-4-oxobutanamida
2548	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]propanamida
2549	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-oxoisoindolin-1-carboxamida
2550	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)-4-oxobutanamida
2551	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4H-cromeno[3,4-d]isoxazol-8-carboxamida
2552	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-4-oxo-4H-cromen-6-carboxamida
2553	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-iltio)acetamida
2554	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,1-dioxidotetrahidrotien-2-il)acetamida
2555	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-4-oxobutanamida
2556	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-etil-3-oxoisoindolin-1-carboxamida
2557	4-[2-(acetilamino)-4,5-dimetilfenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida
2558	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

2559	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-hidroxifenil)-4-oxobutanamida 2-[(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)oxi]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida
2560	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-4-oxobutanamida
2561	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-3-ilbutanamida
2562	4-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-4-oxobutanoato de 3-clorofenilo
2563	4-(4-cloro-2-hidroxifenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida
2564	N^2-(anilinocarbonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}glicinamida
2565	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-{[(4-metilfenil)sulfonil]amino}-4-oxohexanamida
2566	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(6-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il)acetamida
2567	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-iltio)acetamida
2568	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-6-carboxamida
2569	4-(1-benzofuran-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida
2570	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(6-metoxi-1,1'-bifenil-3-il)-4-oxobutanamida
2571	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamida
2572	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxobutanamida
2573	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida

2574	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)acetamida
2575	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-9-oxo-1,2,3,9-tetrahidrociclopenta[b]cromen-7-carboxamida
2576	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida
2577	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dihidronafto[2,1-d]isoxazol-3-carboxamida
2578	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(tetraazolo[1,5-b]piridazin-6-iltio)acetamida
2579	(1S,2R)-N^1-[2-(ter-butiltio)etil]-N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}ciclopropan-1,2-dicarboxamida
2580	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-4-oxobutanamida
2581	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}butanamida

583

2582	N-[(1S,2R)-3-(2-acetil-1-etilhidrazino)-1-bencil-2-hidroxipropil]-2-[(metilsulfonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida
2583	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1-hidroxi-2-propilpentil)benzamida
2584	N^1-[(1S,2R)-3-[(4-benzoil-2,3-dimetilfenil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2585	N^1-[(1S,2R)-3-({4-[4-(acetilamino)fenoxi]fenil}amino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2586	N^1-[(1S,2R)-3-{[4-(1-cianociclopentil)fenil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2587	N^1-[(1S,2R)-3-[(2-{4-[(3-clorobencil)oxi]fenil}etil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2588	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

2589	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2590	N^1-[(1S,2R)-3-{[2-(acetilamino)etil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2591	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2592	N^1-[(1S,2R)-3-[(1-bencilpirrolidin-3-il)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2593	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2594	4-{[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}piperidin-1-carboxilato de etilo
2595	N-[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]-betaalaninato de metilo
2596	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

2597	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[(metilsulfonil)acetil]-N^2-pentilglicinamida
2598	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}propanamida
2599	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}propanamida
2600	4-{[(2R,3S)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]benzoil}amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino}piperidin-1-carboxilato de etilo
2601	N^1-((1S,2R)-1-bencil-3-{[(3R)-1-bencilpirrolidin-3-il]amino}-2-hidroxipropil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2602	(2E)-2-[2-({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)-2-oxoetil]-4-metilpent-2-enoato de metilo
2603	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^4-(4-metoxibencil)succinamida
2604	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(4-fluorofenil)sulfonil]amino}-3-metilbutanamida

2605	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-9,10-dioxo-9,10-dihidroantracen-2-carboxamida
2606	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-4-(benciloxi)benzamida
2607	N'-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-metil-N-fenilurea
2608	N'-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N,N-diisopropilurea
2609	N'-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N,N-difenilurea
2610	N'-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N,N-dimetilurea
2611	2-{[({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]amino}benzoato de metilo
2612	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de fenilo
2613	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de 2-metoxietilo
2614	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de 2-(benciloxi)etilo
2615	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-

	metoxibencil)amino]propilcarbamato de prop-2-inilo
2616	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo
2617	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de pentilo
2618	(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de neopentilo
2619	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-oxoazepan-3-il)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2620	N^1-[(1S,2R)-3-{[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)metil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2621	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(4-oxo-4H-cromen-3-il)metil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2622	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2623	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzamida
2624	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-

588

	il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2625	N^1-[(1S,2R)-3-[(1-acetilpiperidin-3-il)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2626	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3S)-2-oxoazepan-3-il]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2627	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etoxi-5-metilisoftalamida
2628	N^1-(aliloxi)-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida
2629	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-isobutoxi-5-metilisoftalamida
2630	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)isoftalamida
2631	4-({3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)butanoato de etilo
2632	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

589

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-bis(2,2,2-trifluoroetil)isoftalamida
2633	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-N^3-[(1-etilpiperidin-4-il)carbonil]-5-metilisoftalamida
2634	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-5-metilisoftalamida
2635	N^1-(1-bencilpirrolidin-3-il)-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1-etil-5-metilisoftalamida
2636	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoftalamida
2637	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-oxoazepan-3-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2638	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2639	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

587

2640	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[2-(4-metilpentanoil)hidrazino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2641	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(3-etilfenil)sulfonil]propanamida
2642	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2,3,3,4,4-hexafluoro-N^5,N^5-dipropilpentandiamida
2643	N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-N^1,N^1-dipropilpentandiamida
2644	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(3-hidroxipropil)(metilsulfonil)amino]benzamida
2645	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]benzamida
2646	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida
2647	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(3-

584

591

	hidroxipropil)(metilsulfonil)amino]benzamida

Los compuestos en la tabla que figuran inmediatamente a continuación se prepararon esencialmente usando los métodos descriptos con anterioridad y se ilustraron más abajo en los esquemas.

Los siguientes compuestos se denominaron usando el programa de nomenclatura "Advanced Chemistry Development Inc." (ACD), IUPAC Name Batch Version 4.5. El sitio en la red para el ACD es www.acdlabs.com.

	Nombre(s) de los compuestos	Espec. de masa
2648	5-bromo-N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	
2649	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzamida	586,1
2650	N-{(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida	572,2
2651	N^1-{(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-	624,2

584

	dipropilisoftalamida	
2652	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	568,3
2653	N^1-[(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida	603,2
2654	N^1-{(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida	653,2
2655	N^1-{(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida	609,3
2656	N^1-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida	607,3
2657	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida	643,2
2658	N^1-[(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida	577,3
2659	N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-	597,3

	dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida	
2660	N^1-{(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida	627,3
2661	N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida	508,7
2662	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(tien-2-ilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	552,3
2663	N^1-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	564,3
2664	N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(tien-2-ilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida	581,3
2665	N^1-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida	593,3
2666	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	647
2667	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-	649

	dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida	
2668	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(metilsulfonil)amino]benzamida	532,2
2669	trifluoroacetato de ácido 4-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-4-oxo-3-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}butanoico	611
2670	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-[(metilsulfonil)amino]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	611
2671	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	633
2672	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	633,4
2673	N^1-[(1S,2R)-3-amino-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-[(metilsulfonil)amino]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	541
2674	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-5-hidroxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-	580,3

595

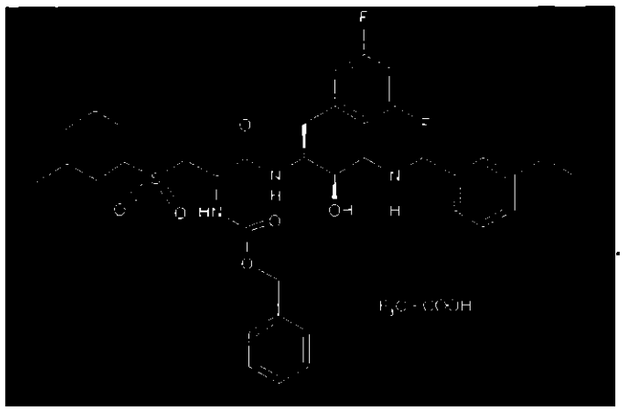
	metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2675	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]propanamida	553
2676	3-{[butil(etil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida	554
2677	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	635
2678	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(metilsulfonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida	637,6
2679	N-1~-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N-3~,N-3~-dipropil-5-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}isoftalamida	665
2680	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(isopentilsulfonil)propanamida	525
2681	triclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-	598,1

596

	difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino}benzamida	
2682	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzamida	586
2683	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-piridin-3-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	629,5
2684	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-hidroxietil)(propil)amino]sulfonil}propanamida	556
2685	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,3-oxazol-2-il)benzamida	506
2686	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	717
2687	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}benzamida	590
2688	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-	703

590

597

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(3-hidroxipropil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2689	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(metilsulfonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida	539,1
2690	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(fenilacetil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida	686
2691	 racémico	702
2692	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(3-metilisoxazol-4-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	647

491

2693	clorhidrato de N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[2-(metilamino)etil]amino}sulfonil)-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	702
2694	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxietil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	689
2695	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metilsulfonil)amino]butanamida	499
2696	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(piperazin-1-ilsulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	714
2697	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[metil(metilsulfonil)amino]benzamida	546
2698	5-{[bis(2-hidroxietil)amino]sulfonil}-N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	733
2699	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-	518,3

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,8-dimetilquinolin-3-carboxamida	
2700	3-(benciloxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoxazol-5-carboxamida	536,2
2701	3-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metilbenzamida	510,2
2702	2-{[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}etil 2,4-difluorofenilcarbamato	661,7
2703	5-(aminosulfonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	645
2704	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-(1H-pirazol-4-il)isoftalamida	632
2705	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(etiltio)etil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	550,3
2706	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxiisoxazol-5-carboxamida	446,2

2707	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	646
2708	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida	594,3
2709	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxietil)amino]sulfonil}-N^3-propilisoftalamida	647
2710	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	703
2711	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dietil-5-(1,3-oxazol-2-il)isoftalamida	605,4
2712	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida	594,3

2713	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	729
2714	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	703
2715	N^1-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(2,3,5-trifluorobencil)-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	638,4
2716	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-etil-1-hidroxibutil)benzamida	539,3
2717	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(dimetilamino)sulfonil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	673,1
2718	N^1-[(1S,2R)-3-{[1-(aminocarbonil)ciclohexil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	587,7
2719	N^1-[(1S,2R)-3-{[2-(aminosulfonil)etil]amino}-	569,6

2720	1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-metilhexil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	560,5
2721	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxipropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	520,5
2722	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-etilhexil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	574,5
2723	N-1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-fenilbutil)amino]propil}-5-metil-N-3-,N-3--dipropilisoftalamida	594,5
2724	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(pentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	532,5
2725	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(5-hidroxipentil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	548,5
2726	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-hidroxihexil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	562,5
2727	N^1-[(1S,2R)-3-[(3-butoxipropil)amino]-1-(3,5-	576,5

	difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2728	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2R)-2-hidroxipropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	520,6
2729	N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~3~-etil-N~3~-metil-5-(1,3-oxazol-2-il)isoftalamida	591,4
2730	N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~3~-metil-5-(1,3-oxazol-2-il)-N~3~-propilisoftalamida	605,4
2731	clorhidrato de N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~3~,N~3~-dipropil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)isoftalamida	699,1
2732	N~1~-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	669
2733	clorhidrato de N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-5-il)-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	633
2734	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-	629

604

	difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2735	N~1~-butil-N~3~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~1~-metil-5-(1,3-oxazol-2-il)isoftalamida	619,4
2736	N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~3~,N~3~-dimetil-5-(1,3-oxazol-2-il)isoftalamida	577,3
2737	N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~3~-etil-5-(1,3-oxazol-2-il)-N~3~-propilisoftalamida	619,4
2738	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida	645
2739	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(1-propilbutil)amino]sulfonil}propanamida	568
2740	N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	729

605

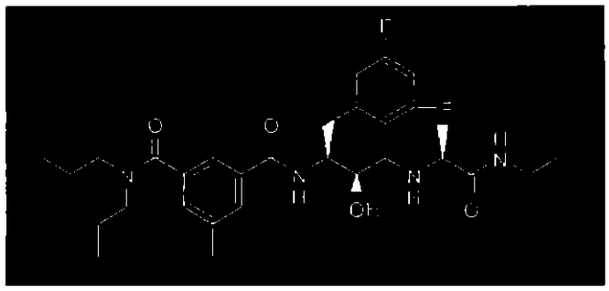
2741	N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	713
2742	clorhidrato de N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(isobutilamino)propil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	571
2743	5-bromo-N^1-((1S,2R)-1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	734,1
2744	5-bromo-N^1-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(2,3,4-trifluorobencil)-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2745	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-etilbutanoil)-5-metilbenzamida	551,3
2746	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-[(2-propilpiperidin-1-il)carbonil]benzamida	606,3

606

2747	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-[(2-metilpirrolidin-1-il)carbonil]benzamida	564,4
2748	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metilbenzamida	592,3
2749	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-metoxietil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	703
2750	diclorhidrato de N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida	689,6
2751	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxietil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	685,2
2752	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(2-propilpentanoil)benzamida	579,3

2753	N~1~-(sec-butil)-N~3~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N~1~-propilisoftalamida	594,6
2754	N~1~-butil-N~3~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N~1~-propilisoftalamida	594,6
2755	N~1~-alil-N~1~-ciclopentil-N~3~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida	600,5
2756	N~1~,N~1~-dibutil-N~3~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida	608,6
2757	N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~3~,N~3~-diisobutil-5-metilisoftalamida	608,6
2758	N~1~-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(1Z)-prop-1-enil]bencil}amino)propil]-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	
2759	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(etilsulfonil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	644,2
2760	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-	704,1

608

2761	yodofenil)ciclopropil]amino}propil)-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida 	561,2
2762	N~1~-[(1S,2R)-3-[(1,1'-bifenil-3-ilmetil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	
2763	N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-1-fenilpropil)amino]propil}-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	593,3
2764	N~1~-ciclohexil-N~3~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~1~,5-dimetilisoftalamida	594,6
2765	N~1~-ciclohexil-N~3~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~1~-etil-5-metilisoftalamida	606,6
2766	N~1~-[(1S,2R)-3-{[3-(1-benzotien-2-il)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-	684,5

609

609

2767	hidroxipropil]-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-etinil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	630,2
2768	N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-tien-3-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	633,0
2769	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(5-metiltien-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	647,0
2770	N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-piridin-4-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	629,6
2771	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(4-metiltien-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	648,5
2772	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N~3~,N~3~-	690,6

610

	dipropilisoftalamida	
2773	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	647,6
2774	N~4~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metil-N~2~,N~2~-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida	581,3
2775	N~1~-[(1S,2R)-3-{[3-(ciclopropilamino)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	607,3
2776	N~1~-[(1S,2R)-3-{[3-(ciclopropilamino)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-etinil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	617,3
2777	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	641,3
2778	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	659,3

609

611

2779	3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil(metil)carbamato de metilo	639,3
2780	N-1~-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)propil]-5-metil-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	659,3
2781	N-1~-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({3-[(dimetilamino)sulfonil]bencil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	659,3
2782	N-1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	606,3
2783	N-1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)metil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	668,2
2784	3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenilcarbamato de	625,2

605

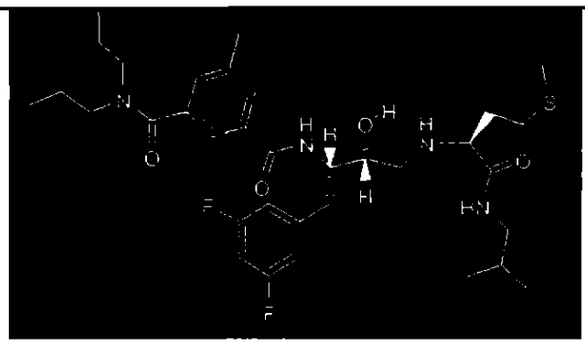
612

	metilo	
2785	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-etinil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	618,3
2786	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	608,3
2787	N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	647,2
2788	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	661,3
2789	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	678,3
2790	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-etinil-	635,2

906

613

	N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	
2791	N-1~-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(metilsulfonil)amino]bencil}amino)propil]-5-metil-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	645,2
2792	N-1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-metil-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	625,3
2793	N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	629,2
2794	N-1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	673,2
2795	N-1~-[(1S,2R)-3-[(3-cianobencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	577,2
2796		649,0

		
2797	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	655,3
2798	3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil dimetilcarbamato	639,3
2799	N~1~-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({3-[(1E)-hex-1-enil]bencil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	634,6
2800	N~1~-[(1S,2R)-3-{[3-(5-acetiltien-2-il)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	676,5
2801	N~1~-[(1S,2R)-3-[(3-alilbencil)amino]-1-(3,5-	592,6

615

	difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	
2802	N-1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(6-metoxipiridin-3-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	659,6
2803	N-1~-[(1S,2R)-3-{[(2-ter-butilpirimidin-4-il)metil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	610,3
2804	N-4~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-6-metil-N-2~,N-2~-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida	595,3
2805	N-1~-[(1S,2R)-3-[(3-butilbencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	608,6
2806	N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-pentilbencil)amino]propil}-5-metil-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	622,6
2807	N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-pent-4-enilbencil)amino]propil}-5-metil-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	620,6
2808	N-1~-[(1S,2R)-3-[(3-ciclopentilbencil)amino]-	620,6

2809	1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]÷5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida N~1~-[(1S,2R)-3-[(3-ciclohexilbencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	634,6
2810	N~1~-[(1S,2R)-3-{[3-(ciclohexilmetil)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	648,6
2811	N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-hex-5-enilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	634,6
2812	(2S)-3-[3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil]-2-metilpropanoato de metilo	652,6
2813	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(3-metiltien-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	648,5
2814	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(3-metilpiridin-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N~3~,N~3~-	643,6

	dipropilisoftalamida	
2815	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(4-metilpiridin-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	643,6
2816	N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(5-metilpiridin-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	643,6
2817	N~1~-[(1S,2R)-3-{[3-(4-clorobutil)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	642,6
2818	N~1~-[(1S,2R)-3-{[3-(3-cianopropil)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	619,6
2819	N~1~-[(1S,2R)-3-{[3-(4-cianobutil)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida	633,6
2820	N~1~-[(1S,2R)-3-{[3-(6-cianohexil)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-	661,6

	N~3~,N~3~~dipropilisoftalamida	
2821	N~1~~((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(6-metilpiridin-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N~3~,N~3~~dipropilisoftalamida	643,6
2822	N~1~~((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(1,3-oxazol-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N~3~,N~3~~dipropilisoftalamida	619,2
2823	3-{[((2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-{[3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoil]amino}-2-hidroxibutil)amino]metil}fenil(metil)carbamato de metilo	
2824	N~1~~((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-[(isobutilamino)carbonil]-3-(metilsulfonil)propil]amino}propil)-5-metil-N~3~,N~3~~dipropilisoftalamida	681,0
2825	N~1~~butil-N~3~~{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-N~1~,5-dimetilisoftalamida	580,3
2826	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-	745,1

619

	hidroxipropil)-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2827	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{metil[(trifluorometil)sulfonil]amino}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	727
2828	N^1-[(1S,2R)-3-(ciclopropilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	639
2829	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida	677,1
2830	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[metil(metilsulfonil)amino]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	673,2
2831	N^1-butil-N^3-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-N^1,5-dimetilisoftalamida	594,3
2832	N^1-((1S,2R)-1-(2,4-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-	620,2

617

620

	metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2833	5-bromo-N^1-((1S,2R)-1-(2,4-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	684,1
2834	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(2-etilpiperidin-1-il)sulfonil]propanamida	566
2835	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	616,3
2836	N^1-ciclobutil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida	550,1
2837	N^1-ciclopentil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida	564,1
2838	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3-pentilisoftalamida	566,1
2839	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-isopentil-5-metilisoftalamida	566,1
2840	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-	568,1

624

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-N^3-(2-hidroxietil)-5-metilisoftalamida	
2841	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-(2-etoxietil)-5-metilisoftalamida	568,1
2842	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-(2-metoxietil)-N^3,5-dimetilisoftalamida	568,1
2843	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-(2-furilmetil)-N^3,5-dimetilisoftalamida	590,1
2844	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida	578,1
2845	N^1-ciclopentil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1,5-dimetilisoftalamida	578,1
2846	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,5-dimetil-N^3-pentilisoftalamida	580,1
2847	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-(2-hidroxietil)-5-metil-N^3-propilisoftalamida	582,1

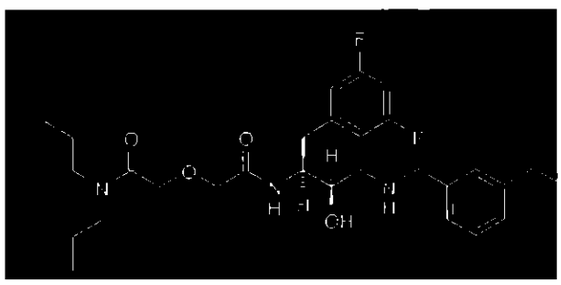
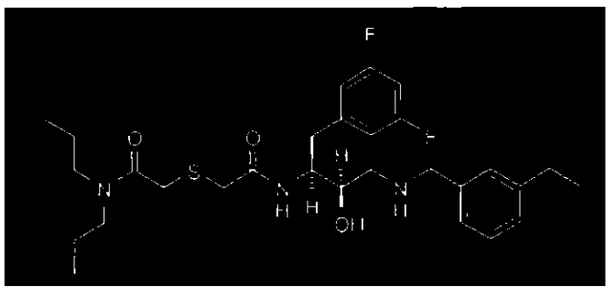
2848	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-N^3-(2-metoxietil)-5-metilisoftalamida	582,1
2849	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3-(2-metilciclohexil)isoftalamida	592,1
2850	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-(2-metoxietil)-5-metil-N^3-propilisoftalamida	596,1
2851	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-bis(2-metoxietil)-5-metilisoftalamida	612,1
2852	N^1-alil-N^1-ciclohexil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida	618,1
2853	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipentilisoftalamida	636,2
2854	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-bis(2-etoxietil)-5-metilisoftalamida	640,1
2855	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-naftilmetil)amino]propil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	655,2

623

2856	N^1-butil-N^3-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-N^1,5-dimetilisoftalamida	592,3
2857	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	743,2
2858	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	592,0
2859	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	546,2
2860	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(3-hidroxipropil)sulfonil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	688
2861	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1H-imidazol-4-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida trifluoroacetato	632

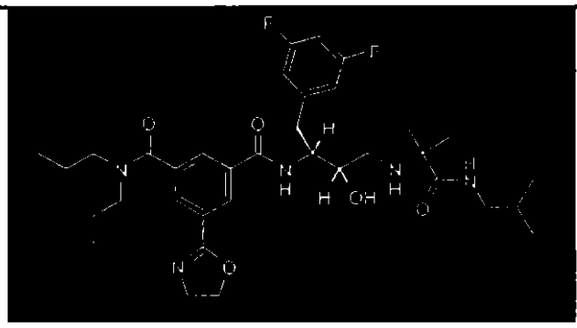
2862	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-isoxazol-3-il-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	633
2863	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-(1,3-oxazol-2-il)benzamida	647
2864	N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida	577,2
2865	N^4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida	621,2
2866	N^4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida	607,3
2867	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida	675,4
2868	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[metil(tien-2-ilsulfonil)amino]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	741

625

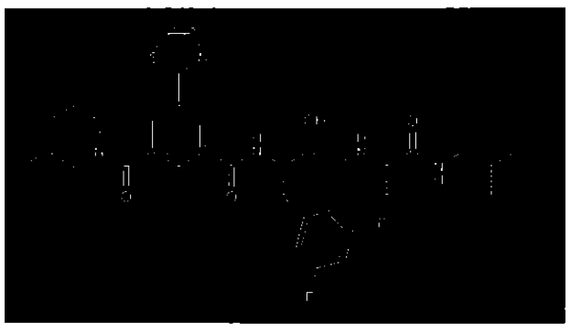
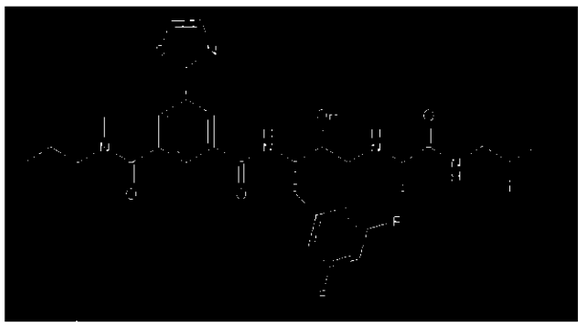
2869	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[(2R)-2-hidroxipropil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	703
2870	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	694,2
2871	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-N^5,N^5-dipropilpentandiamida	548,1
2872		534,1
2873		550,1
2874		656,3

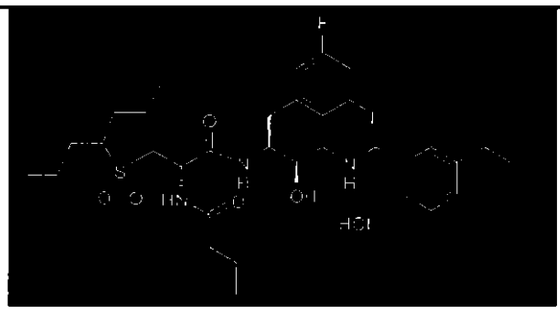
674

626

		
2875	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metilsulfonil)metil]benzamida	531
2876	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(2-metilpentanoil)benzamida	551,3
2877	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(metilsulfonil)amino]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	659,2
2878	diclorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida	568
2879	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-propionil-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-	624

620

	alaninamida	
2880		658,3
2881		630,3
2882	N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida	635,4
2883	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(3-hidroxipropil)(metilsulfonil)amino]benzamida	590,2
2884	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(metilsulfonil)benzamida	517,2
2885		638

	 como el dibujo	
2886	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-pirimidin-2-ilisoftalamida	644
2887	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[(2S)-2-hidroxipropil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	703
2888	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-metil-N^3-propil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida	621,3
2889	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-metilpentanoil)-5-(1,3-oxazol-2-il)benzamida	604,3
2890	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(metilsulfonil)amino]bencil}amino)propil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	698,2
2891	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-	652

	difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(2,2-dimetilpropanoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida	
2892	N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-N-3~,N-3~-dipropilisoftalamida	743
2893	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(3-hidroxipropil)(metilsulfonil)amino]benzamida	590,0
2894	clorhidrato de N^2-acetil-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida	610
2895	2-[alil(metilsulfonil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-tiazol-5-carboxamida	579,2
2896	3-(butilsulfonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-D-alaninamida bis(trifluoroacetato)	526
2897	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida	594

	bis(trifluoroacetato)	
2898	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-isobutiril-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida	638

Los compuestos en la tabla que figuran inmediatamente a continuación se prepararon esencialmente usando los métodos descriptos con anterioridad y se ilustraron más abajo en los esquemas.

Los siguientes compuestos se denominaron usando el programa de nomenclatura "Advanced Chemistry Development Inc." (ACD), IUPAC Name Batch Version 4.5. El sitio en la red para el ACD es www.acdlabs.com.

	Nombre(s) de los compuestos	Espec. de masa
2899	N-[(1S,2R)-3-(butilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-4-(etiltio)benzamida	
2900	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida	540,2
2901	N^1-(4-ter-butil-1,3-tiazol-2-il)-N^4-	

624

	{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida	
2902	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)piridin-2-carboxamida	542,3
2903	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-{[(etilamino)carbonil]amino}benzamida	525,3
2904	3-(1-cianoetil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida	492,2
2905	1-(cianometil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-pirrol-2-carboxamida	
2906	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2907	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	

632

2908	3-acetil-N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]benzamida	
2909	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2910	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2E)-hex-2-enilamino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2911	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(5R)-3-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2912	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(5S)-3-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2913	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dióxido-3,4-dihidro-1,2-benzoxatiin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2914	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-1,2-	

633

	benzotiazin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2915	N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-N^1,N^1-dipropilpentandiamida	
2916	N^1-{(1S,2R)-1-{[5-(cianometil)-1H-imidazol-1-il]metil}-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2917	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-pirimidin-2-ilisoftalamida	
2918	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(2-etilpirimidin-4-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2919	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(2,2-dimetilpropanoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida	652,4
2920	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[etil(metil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	687,3

634

2921	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]benzamida	575,9
2922	5-bromo-N^1-{(1S,2R)-1-(2,4-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	646,4
2923	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]benzamida	590,0
2924	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(metilsulfonil)metil]benzamida	531,2
2925	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(4-hidroxibutil)sulfonil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	702,4
2926	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(dipropilamino)isoquinolin-7-carboxamida	589,4
2927	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-	703,4

178

635

	dipropilisoftalamida	
2928	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(etilamino)sulfonil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	673,4
2929	clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	648,4
2930	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[metil(metilsulfonil)amino]-1,3-oxazol-4-carboxamida	
2931	3-(butilsulfonil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida	511
2932	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilmalonamida	
2933	N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbiciclo[2,2,1]hept-5-en-2,3-dicarboxamida	
2934	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-	

629

2935	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilciclopentan-1,3-dicarboxamida N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dimetil-N^5,N^5-dipropiltieno[2,3-b]tiofen-2,5-dicarboxamida	
2936	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-N^5,N^5-dipropilpentandiamida	
2937	N^2-bencil-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]glicinamida	
2938	3-(4-clorofenil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida	
2939	(2E)-N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(metoxiimino)-N^1,N^1-dipropilpentandiamida	
2940	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]-N^2-fenilglicinamida	
2941	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-	

637

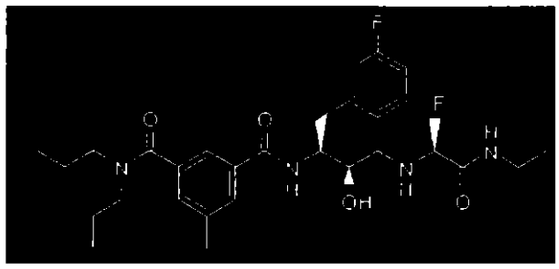
	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2,N^2-dipropilciclohexan-1,2-dicarboxamida	
2942	N^1-[(1S,2R)-3-[(benciloxi)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2943	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenilpropanamida	
2944	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2945	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1H-imidazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	632,3
2946	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1-hidroxi-2-propilpentil)benzamida	567,3
2947	clorhidrato de N-{(1R,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-isobutirilbenzamida	536,2
2948	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-propilpentanoil)benzamida	565,3

638

2949	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-etilbutanoil)benzamida	537,3

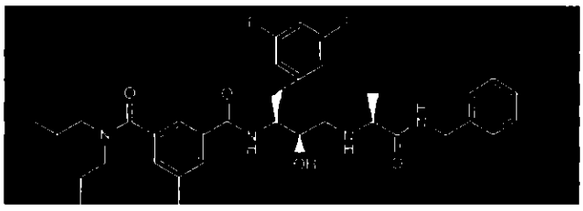
Los compuestos en la tabla que figuran inmediatamente a continuación se prepararon esencialmente usando los métodos descriptos con anterioridad y se ilustraron más abajo en los esquemas.

Los siguientes compuestos se denominaron usando el programa de nomenclatura "Advanced Chemistry Development Inc." (ACD), IUPAC Name Batch Version 4.5. El sitio en la red para el ACD es www.acdlabs.com.

2950	N^3-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)propil]-N^5,N^5-diisopropilpiridin-3,5-dicarboxamida	579,3
2951		561,2
2952	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-	596,0

672

639

	hidroxi-3-[(3-hidroxi-1-fenilpropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	
2953		623,2
2954	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,3-dimetil-N^2,N^2-dipropilciclopropan-1,2-dicarboxamida	558,4
2955	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,3-dimetil-N^2,N^2-dipropilciclopropan-1,2-dicarboxamida	558,0
2956	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-N^5,N^5-dipropilpentandiamida	546,5
2957	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,3-dimetil-N^5,N^5-dipropilpentandiamida	560,5
2958	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-	574,5

67

	etil-3-metil-N^5,N^5-dipropilpentandiamida	
2959	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-3-metil-N^5,N^5-dipropilpentandiamida	562,5
2960	2-[alil(metilsulfonil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-oxazol-4-carboxamida	563,2
2961	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	533,5
2962	N^1-[(1S,2R)-3-({2-[bis(2-hidroxietil)amino]etil}amino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida	593,5
2963	diclorhidrato de N^1-[(1S,2R)-3-(ciclopropilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida	
2964	clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[4-(hidroximetil)-1,3-	536,3

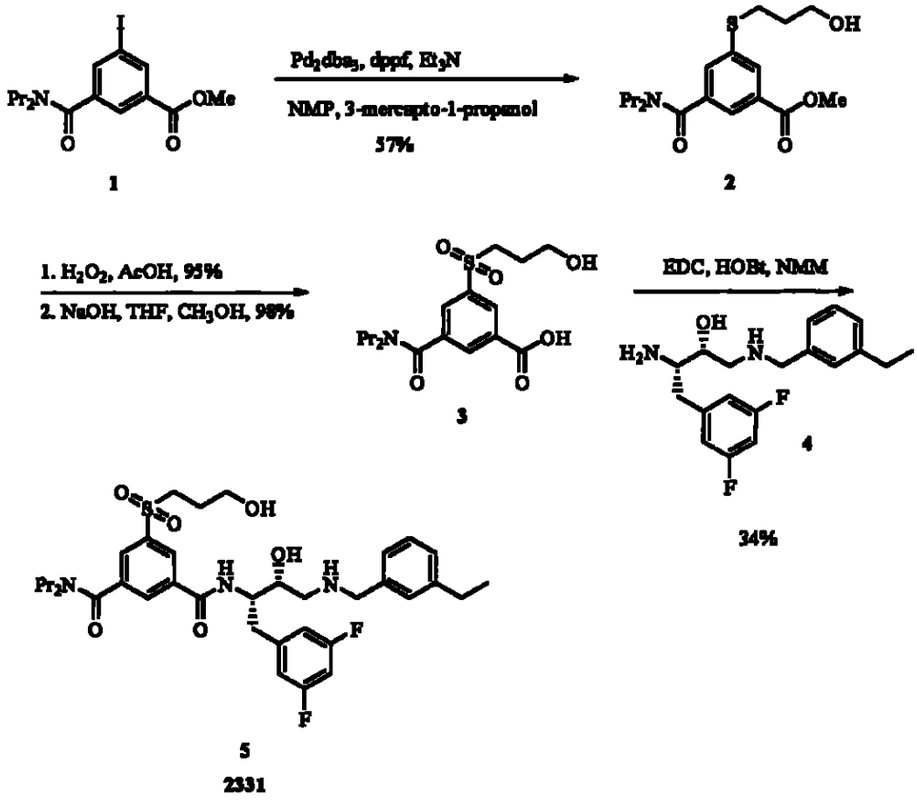
641

	oxazol-2-il]benzamida	

674

642

EJEMPLO 2331



Etapa 1: Una solución de ioduro 1 (1.70 g, 4.36 mmol), Pd2dba3 (80 mg, 0.087 mmol), dppf (193 mg, 0.349 mmol), y trietilamina (882 mg, 8.72 mmol) en *N*-metilpirrolidona (10 mL) fue desgasificado bajo nitrógeno por 15 minutos. 3-Mercapto-1-propanol (402 mg, 4.36 mmol) fue agregado y la mezcla de reacción fue calentada a 60 °C por 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y luego particionada entre etil acetato y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica fue lavada (2x) con cloruro de sodio saturado, secado (sulfato de sodio), filtrado, y concentrado bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna flash

67AP

643

(sílice, 1:1 hexanos/etil acetato) otorgó sulfuro 2 (880 mg, 57%) como un aciete amarillo: 1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.00 (s, 1H), 7.85 (s,1H), 7.50 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.47 (m, 4H),3.11 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 0.98 (m, 3H), 0.78 (m, 3H); ESI MS *m/z* 354 [M + H]+.

Etapa 2: A una solución agitada de sulfuro 2 (880 mg, 2.49 mmol) en 1:1 ácido acético/agua (15 mL) fue agregado peróxido de hidrógeno en exceso 30%. La mezcla de reacción fue agitada toda la noche y luego particionada entre etil acetato y agua. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para otorgar sulfona (912 mg, 95%) como un aceite amarillo pálido: 1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 9.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.11 (m, 2H),1.88 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 0.77 (m, 3H), 0.56 (m, 3H); APCI MS *m/z* 387 [M + H]+.

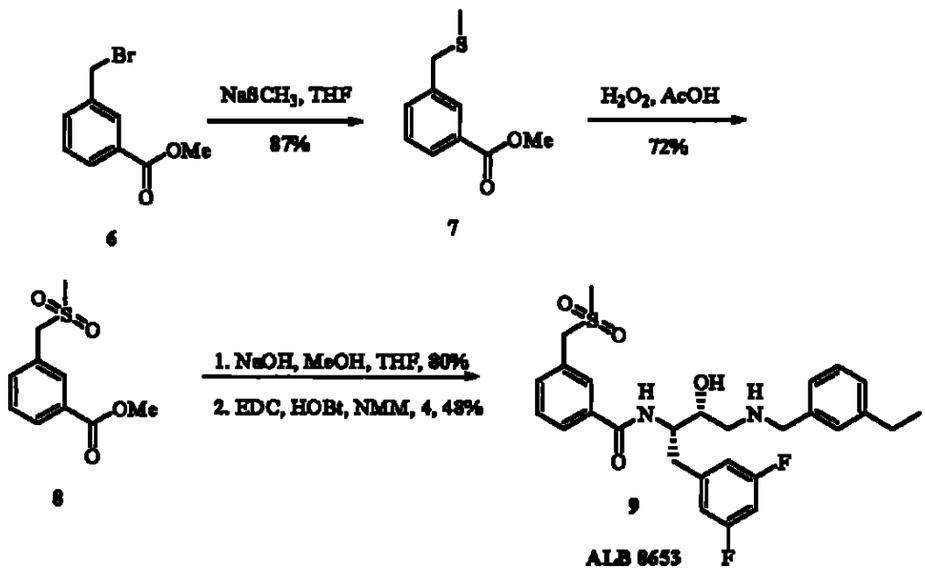
Etapa 3: Una solución de la sulfona de la Etapa 2 (912 mg, 2.36 mmol) en 3:1:1 metanol/tetrahidrofurano/1 N hidróxido de sodio (20 mL) fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción fue particionada entre etil acetatdo y agua. La capa acuosa fue acidificada acidificada a pH 3 con 1 N ácido hidroclórico y extraída con cloroformo. La capa orgánica fue secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada para otorgar ácido 3 (860 mg, 98%) como una espuma blanca: 1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.03 (m, 3H), 0.79 (m, 3H).

Etapa 4: A una solución agitada de ácido 3 (630 mg, 1.69 mmol), amino 4 (688 mg, 1.69 mmol), HOBt (251 mg, 1.86 mmol), y *N*-metilmorfolina (855 mg, 8.45 mmol) en cloruro metileno (15 mL) fue agregado EDC (583 mg, 3.04 mmol). La mezcla de reacción fue agitada toda la noche y luego particionada entre etil acetato y agua. La capa orgánica fue lavada con 1 N ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio

67X

saturado, secado (sulfato de sodio), filtrado, y concentrado bajo presión reducida. La purificación por cromatografía flash (sílice, 93:7:1 cloruro metileno/metanol/hidróxido amónico) otorgó ALB 8198 (5) (400 mg, 34%) como un sólido blanco: mp 62-66 °C; IR (ATR) 3293, 2964, 2874, 1614 cm-1; 1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.18 (s, 1H), 8.06 (s,1H), 7.85 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.91 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.03 (m, 3H), 0.72 (m, 3H); APCI MS m/z 688 [M + H]+; HPLC: Method A, 8.36 men (>99%, AUC). Anal. Calcd por C36H47F2N3O6S•0.25H2O: C, 62.45; H, 6.92; N, 6.07. Found: C, 62.21; H, 6.69; N, 5.97.

EJEMPLO 2332



Etapa 1: Una mezcla de benzoato 6 (870 mg, 3.79 mmol) y

645

tiometoxido de sodio (292 mg, 4.18 mmol) fue agitada en THF (20 mL) a 40 °C. Luego de 48 horas, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y luego particionada entre etil acetato y agua. La capa orgánica fue secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para otorgar sulfuro 7 (650 mg, 87%) como una espuma blanca: 1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.99 (s, 3H).

Etapa 2: A una solución agitada de sulfuro 7 (650 mg, 3.31 mmol) en 1:1 ácido acético/agua (25 mL) fue agregado peróxido de hidrógeno 30% en exceso. La mezcla de reacción fue agitada toda la noche y luego particionada entre etil acetato y agua. La capa orgánica fue lavada con hidrocarbonato de sodio, agua, y cloruro de sodio saturado, secado (sulfato de sodio), filtrado, y concentrado bajo presión reducida para otorgar sulfona 8 (540 mg, 72%) como un aceite limpio: 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) d 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* =7 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

Etapa 3: Una mezcla de sulfuro 8 (540 mg, 2.37 mmol) en 3:1:1 metanol/THF/2 N hidróxido de sodio (10 mL) fue agitada toda la noche. La mezcla de reacción fue particionada entre etil acetato y agua. La capa acuosa fue acidificada a pH 3 cpn 1 N HCl y extraída con cloroformo. La capa orgánica fue secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para proveer en ácido (406 mg, 80%) como un sólido blanco: 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) d 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.92 (s, 3H).

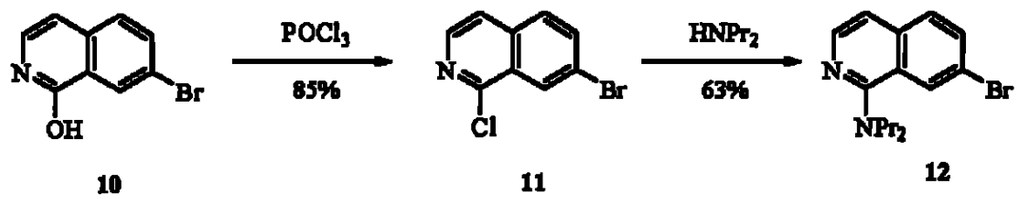
Etapa 4: A una solución agitada de ácido de la Etapa 3 (260 mg, 1.21 mmol), HOBt (163 mg, 1.21 mmol), amino 4 (495 mg, 1.21 mmol), y *N*-metilmorfoleno (612 mg, 6.05 mmol) fue agregado EDC (418 mg, 2.18 mmol). La mezcla de reacción fue agitada toda la noche y luego particionada entre etil acetato y agua. La capa orgánica fue lavada con 1 N ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, secada (sulfato

G7

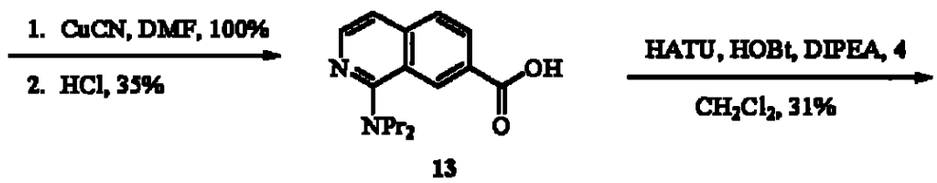
de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cormatografía de columna flash (sílice, 93:7:1 cloruro metileno/metanol/hidróxido amómico) otorgó ALB 8653 (9) (308 mg, 48%): mp 147-149 °C; IR (ATR) 3286, 2961, 1633, 1596 cm-1; 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) d 8.39 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.18 - 6.93 (m, 7H), 5.03 (br s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.18 (br s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.13 (m, 3H); ESI MS m/z 531 [M + H]+; HPLC: Method A, 6.81 min (>99%, AUC). Anal. Calcd for C31H40F2N4O4•0.25H2O: C, 62.85; H, 6.12; N, 5.23. Found: C, 62.96; H, 5.83; N, 5.09.

EJEMPLO 2333

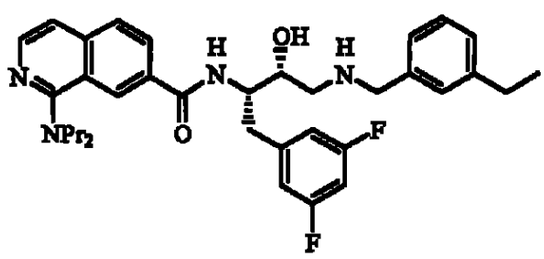
647



10 11 12



13



14

ALB 8655

Etapa 1: Una solución de hidróxido 10 (2.5 g, 11.1 mmol) y POCl3 (10.4 mL, 111 mmol) fue agitada a 70°C por 2.5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, vaciada en agua helada y la solución fue agitada toda la noche. La mezcla acuosa fue diluida con CHCl3, lavada con una solución saturada de NaHCO3, NaCl saturado, secada (MgSO4), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para alcanzar el cloruro 11 (2.3 g, 85%) como un sólido de color marrón claro: 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) d 8.39-8.36 (m, 2H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 6 Hz, 1H).

641

Etapa 2: Una solución de cloruro 11 (500 mg, 2.1 mmol) y dipropilamino (2.8 mL, 21 mmol) fue calentada a 150°C en un tubo sellado por 2 días. La mezcla de reacción fue enfriada, y el solvente fue removido bajo presión reducida para proveer amino 12 (400 mg, 63%) como un aceite marrón: 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d 8.55 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 6.87 (d, *J*= 6 Hz, 1H), 3.42 (q, *J* = 7 Hz, 4H), 1.65 (q, *J* = 7 Hz, 4H), 0.94 (t, *J* = 7 Hz, 6H).

Etapa 3: Una solución de amino 12 (350 mg, 1.1 mmol) y CuCN (204 mg, 2.2 mmol) en DMF (2 mL) fue agitada por reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua, y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con NaCl saturado, secados (MgSO4), filtrados, y concentrados bajo presión reducida para proveer un nitrilo (279, mg, 100%) como un aceite marrón, el cual fue utilizado sin ninguna caracterización adicional.

Etapa 4: Una solución de nitrilo de la Etapa 4 (279 mg, 1.1 mmol) en HCl (4 mL) concentrado fue calentada a 150° C en un tubo sellado por 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, el solvente fue removido bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en un 25% NH4OH/H2O solución y agitada por 1 hora. La solución fue acidificada a pH 4, y extraída con CHCl3 (3 x 50mL). Los orgánicos combinados fueron secados (Na2SO4), filtrados, y concentrados bajo presión reducida para proveer ácido 13 (104 mg, 35%) como un aceite blanco: ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.85 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 6Hz, 1H), 3.47 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 0.83 (m, 6H); ESI MS *m/z* 273 [M + H]+.

Etapa 5: A una solución agitada de ácido 13 (103 mg, 0.38 mmol), amino 4 (154 mg, 0.38 mmol), HOBt (77 mg, 0.57 mmol), y DIPEA (0.2 mL, 1.1

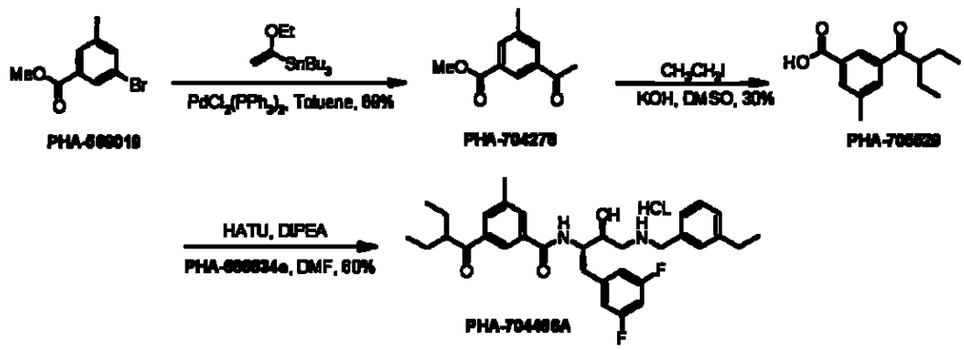
649

mmol) en cloruro metileno (4 mL) fue agregado HATU (216 mg, 0.57 mmol). La mezcla de reacción fue agitada toda la noche y luego particionada entre cloruro metileno y 1 N ácido clorhídrico. La capa orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 9:1 cloruro metileno/metanol) otorgó un ALB 8655 (70 mg, 31): mp: 142-151 oC; IR (ATR): 3222, 1621, 1585, 1114, 848, 700 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) 9.46 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, *J*= 7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 3H), 4.24-4.08 (m, 4H), 3.73 (br s, 4H), 3.54 (br s, 8H), 3.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.10 (br s, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.56-2.50 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 6 Hz, 4H), 1.12 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7 Hz, 6H); APCI MS m/z 589 [M + H]+; HPLC: Metódo A, 7.21 men (99%, AUC). Anal. Calcd for C35H42F2N4O2•2HCl•0.5H2O: C, 62.68; H, 6.76; N, 8.35. Found: C, 62.60; H, 6.89; N, 8.29.

EJEMPLO 2334 compuesto E 1704466A

647

650



Cetonas utilizadas en este ejemplo puede ser generalmente preparadas como fue ilustrado en la tabla U.

Etapa 1.

A una solución agitada del haluro (4.68 g, 20 mmol) en tolueno anhdiro (10 mL) fue agregado (á-etoxivinil)-tributilteno (7.66 ml, 22 mmol) y diclorobis(trifenilfosfeno)paladio (0.715 g, 1 mmol). La reacción fue calentada bajo nitrógeno a 100 °C por 14 horas. Luego de la hidrólisis de la mezcla de reacción con 1N HCl (100 ml), la capa orgánica fue extraída con dietil éter (100 mL x 2), lavada con fluoruro de potasio acuoso (10%, 100 mL), secada con sulfato de magnesio, y concentrada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por la cromatografía de columna flash (10 - 20% etil acetato: hexano) para proveer 2.5 g de éster metil ácido 3-Acetil-5-metil-metil ácido benzoico como un sólido blanco (65% de rendimiento). IR (desplazamiento) 3090, 3078, 3019, 2998, 2952, 2920, 1716, 1681, 1608, 1596, 1448, 1435, 1273, 1237, 1234, 1197, 1118, 893 cm^{-1}; ^1H NMR (CDCl3) d 8.44 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H); HRMS (FAB) calcd for C11H12O3 + H+= 193.0865, encontrado 193.0868.

644

651

Etapa 2.

A una suspensión agitada de hidróxido de potasio (pellets) (5.0 g, 90.0 mmol) en dimetilsulfoxido (10 mL) fue agregado éster metilo ácido 3-Acetil-5-metil-benzoico (0.8 g, 4.5 mmol) y 1 -iodopropano (2.9mL, 36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 50 - 60 °C y agitada por 1 hora adicional. Luego enfriada a temperatura ambiente, la reacción fue vaciada en solución 1N acuosa HCl (100 mL). La solución acuosa fue extraída con dietil éter (80 mL x 2). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (80 mL x 2), secada con sulfato de magnesio, y concentrada bajo vacío.

El producto crudo fue purificado por cromatografía de flash en columna (30 - 40% etil acetato: hexano) para proveer 0.316 g de ácido benzoico como un sólido amarillo pálido (30% de rendimiento).

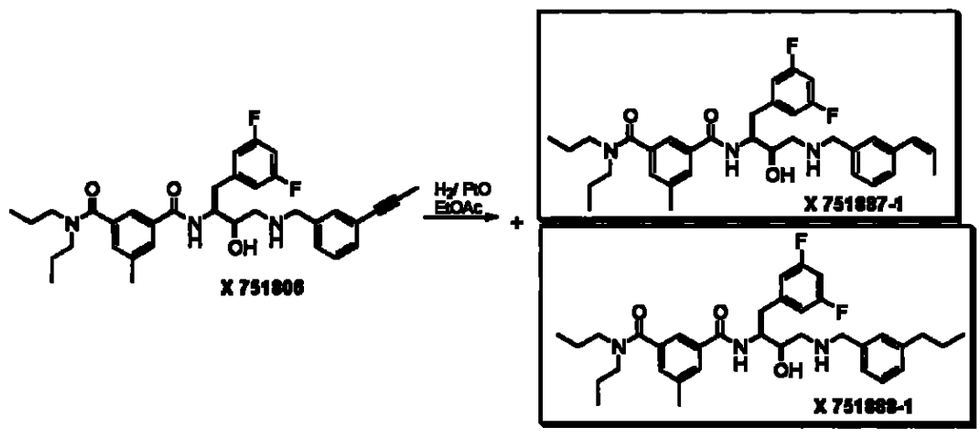
Etapa 3

A una solución agitada de ácido el ácido benzoico (138.2 mg, 0.59 mmol) en DMF (3 mL) fue agregado HATU (281 mg, 0.74 mmol), diisopropiletilamino (0.31 mL, 1.77 mmol), y luego la amino (240 mg, 0.59 mmol) a temperatura ambiente. Luego fue agitada por 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vaciada en 40 mL de agua. La solución acuosa fue extraída con cloroformo (50 mL x 2), y las capas orgánicas fueron reunidas, lavadas con agua (40 mL x 2), 1N HCl (40 mL x 2), sat. aq. Bicarbonato de sodio (40 mL x 2) y solución salina (40 mL x 2), secadas con sulfato de sodio, y bajo vacío concentrado. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna flash (10% metanol: diclorometano) para proveer 198 mg de Z 1704466A como un sólido amarillo pálido (61% de rendimiento).

647

652

EJEMPLO 2335

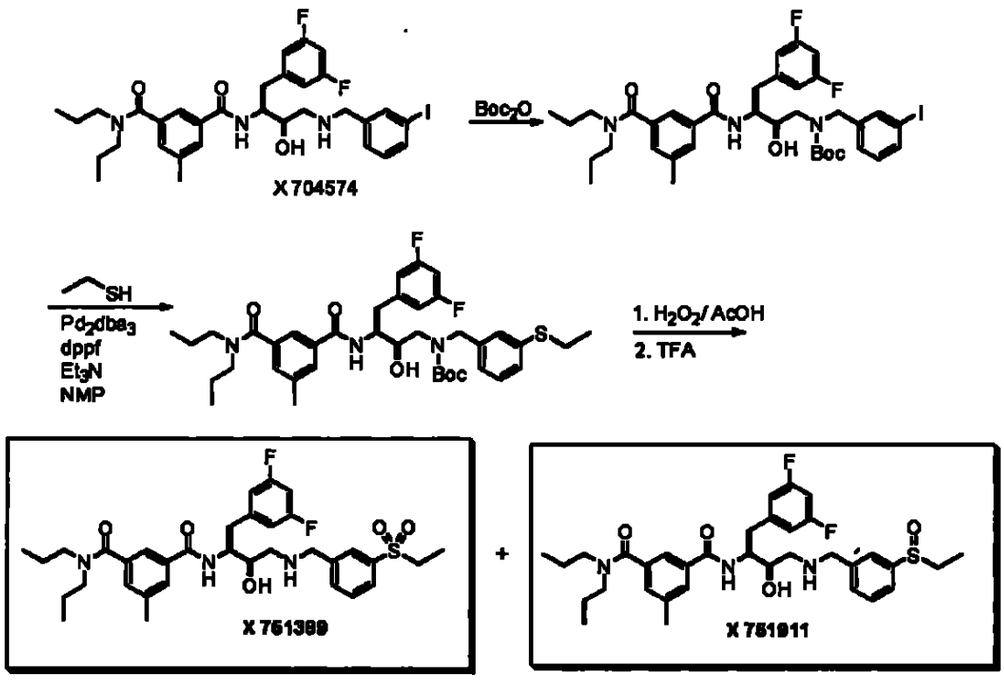


X 751806-1 (1 equiv, 0.064 mmol, 37.6 mg) fue disuelto en EtOAc antes de la adición de PtO (catalytic) y un globo de H2. La reacción fue agitada por 4 horas a temperatura ambiente antes del LC-MS determinado los dos productos: X 751887 y X 751888. La mezcla cruda fue filtrada a través del celite y el solvente fue removido en vacío antes del aislamiento por HPLC de cada uno de los productos: X 751887 (13 mg, 34 %, M+H+ = 592.3) y X 751888 (16 mg, 42 %, M+H+ = 594.3).

EJEMPLO 2336

641

653



AN 704574-7 (1 equiv, 0.46 mmol, 0.31 g) fue disuelto en CH_2Cl_2 y enfriado a 0 °C antes de la adición de Boc2O (1 equiv, 0.46 mmol, 0.1 g) y catalítico DMAP. Luego se supuso que la reacción iba a ser realizada por TLC (4 h), el solvente fue removido simplemente *en vacío* y el producto fue utilizado crudo en la siguiente Etapa.

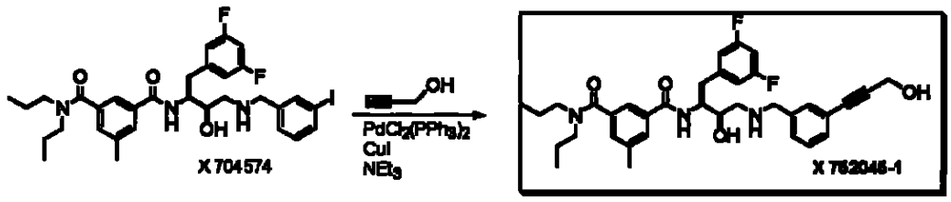
El compuesto de iodo(1 equiv, 0.13 mmol, 100 mg), Pd2dba3(0.02 equiv, 0.002 mmol, 2.4 mg), dppf (0.08 equiv, 0.01 mmol, 5.8 mg), Et3N (2 equiv, 0.26 mmol, 0.04 mL), y NMP (0.3 M, 0.4 mL) fue agregado al tubo sellado y lavado/hervido con N2(g) porr 15 minutos. Luego, fue agregado etanotiol y el tubo sellado y agitado por 3 horas a 60 °C. En este punto la reacción fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con salmuera, y extraída 3x con EtOAc. Los orgánicos combinados fueron luego lavados con salmuera (2x), secados sobre Na2SO4, filtrados, y destilado bajo presión reducida para otorgar el marrón crudo deseado tioéter. La cromatografía en

654

columna de flash a través de SiO2 con 25 % EtOAc en hexanos otorgó el producto purificado (71.5 mg, 0.1 mmol, 77%).

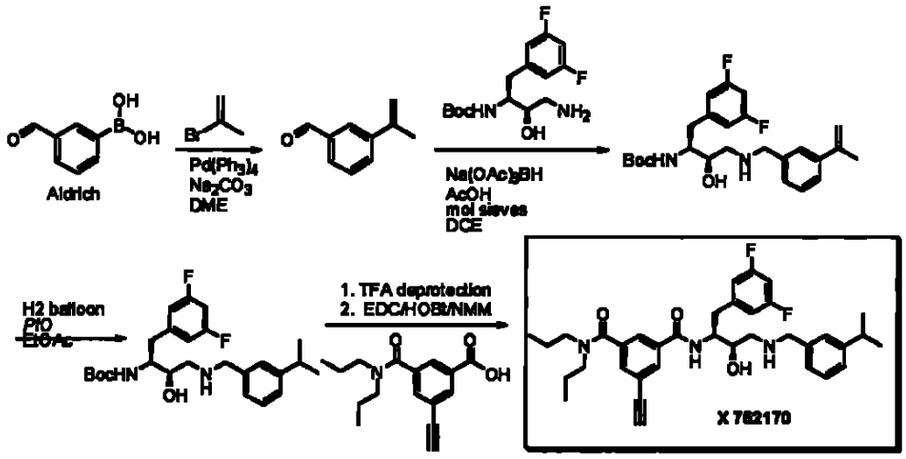
El tioéter (1 equiv, 0.08 mmol, 56.3 mg) fue disuelto en AcOH (0.4 mL) y tratado con 30 % H2O2 (0.2 mL). La reacción fue agitada 2 horas. En ese momento, la mezcla en crudo fue particionada entre EtOAc y H2O, y los productos fueron extraídos 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron secados sobre Na2SO4, filtrados, y destilado bajo presión reducida antes de la purificación de cromatografía de columna a través de SiO2 con 50 % EtOAc en hexanos otorgó el Boc separado protegido sulfona y sulfoxido. Luego la desprotección TFA y la purificación HPLC, los productos finales X 751389 (17 mg, 33%, M+H+ = 644.2) y X 751911 (18 mg, 35 %, M+H+ = 628.3) fueron obtenidos.

EJEMPLO 2337

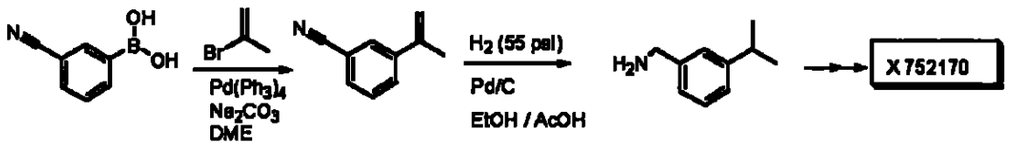


EJEMPLO 2338

648

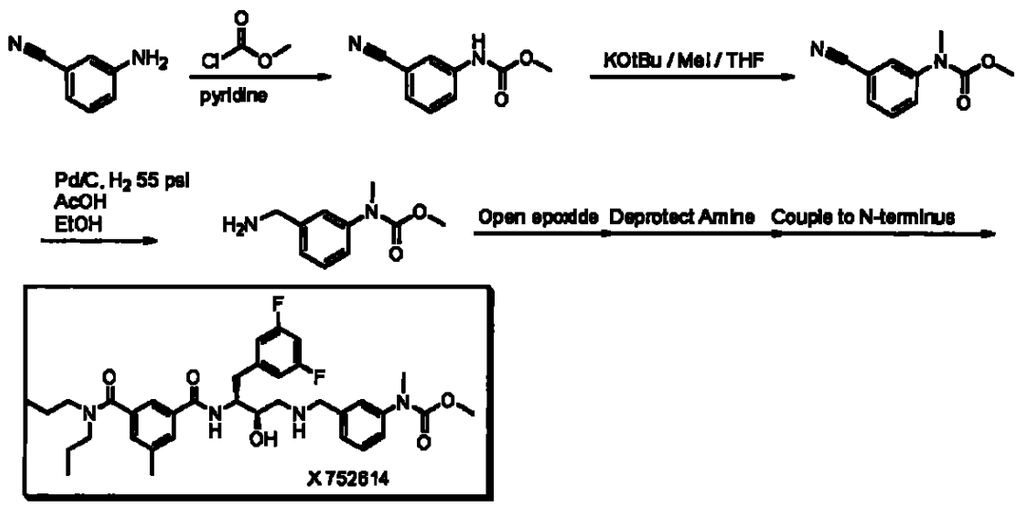


o



EJEMPLO 2339

656



La anilina (1 equiv, 8.46 mmol, 1 g) fue disuelta en piridina (1 M, 8.5 mL) y enfriada a 0 °C antes de la adición de metil coloroformato (1.2 equiv, 10.2 mmol, 0.96 g, 0.78 mL). Se permitió a la reacción calentarse a temperatura ambiente toda la noche con la agitación. La mezcla de reacción fue luego destilado bajo presión reducida, y el H2O fue agregada al aceite residual, a que punto un sólido blanco fue precipitado. El blanco precipitado fue filtrado y lavado con H2O, y luego secado sobre la bomba de vacío toda la noche para otorgar el carbamato crudo limpio (1.4 g, 93%).

El carbamato (1 equiv, 3.98 mmol, 0.70 g) fue disuelto en THF (8 mL) y enfriado a 0 °C antes de la adición de una solución 1M THF de KOtBu (1.1 equiv, 4.37 mmol, 4.37 mL). Una vez realizada la adición de KOtBu, el material inicial impactó con la solución, y así más THF fue agregado (5 mL) a lo largo con dioxano (2 mL). En este punto, a pesar de la falta continua de la solubilidad, MeI (1.1 equiv, 4.37 mmol, 0.62 g, 0.27 mL) fue agregado y luego se permitió a la reacción calentarse a temperatura ambiente toda la noche con la agitación. Luego de 12 horas, la reacción aún no se

660

657

encontraba en la solución, y el TLC mostraba un consumo incompleto del material de inicio. Así, el DMF (5 mL) fue agregado y la reacción finalmente fue a la solución. Luego de la agitación por 5 horas adicionales a temperatura ambiente, la reacción fue completada. La mezcla de reacción cruda fue filtrada a través de celite, destilado bajo presión reducida, particionada entre H2O y EtOAc, extraída 3x con EtOAc, y lavada con salmuera. Los extractos orgánicos fueron secados sobre Na2SO4, filtrados, y destilado bajo presión reducida. La purificación a través de un tapón corto de SiO2 con 30% de EtOAc en hexanos otorgó el carbamato metilado deseado el cual aún contenía una impuresa coloreada la cual no fue detectada por TLC y NMR. (0.76 g, Cuantitativo).

El nitrilo (1 equiv, 3.98 mmol, 0.76 g) fue disuelto en etanol, y N_2 (g) fue hervido a través de la solución por 5 minutos antes de la adición de AcOH (1 equiv, 3.98 mmol, 2.27 mL) y 5% DeGussa Pd/C (1 scoop). N2 (g) fue hervido nuevamente por 5 minutos antes de la agitación en Parr Shaker a 55 psi H^2 toda la noche. La reacción fue filtrada a través de celite y destilado bajo presión reducida para otorgar la sal de ácido acético del producto deseado. El producto fue luego particionado entre 10% de NaOH (aq) y 20% isopropanol / cloroformo, y extraído 3x con 20% de isopropanol/cloroformo para otorgar la base libre deseada.

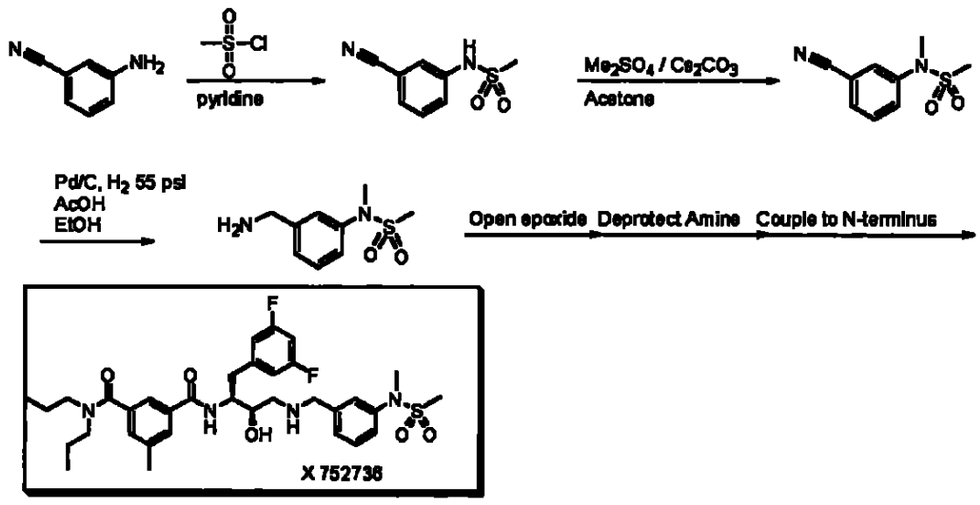
La base-libre cruda fue utilizada para abrir el epóxido.

X 752614: M+H+ = 639.3

EJEMPLO 2340

67

658



La anilina (1 equiv, 16.9 mmol, 2 g) fue disuelta en pirridona y enfriada a 0 °C antes de la adición del cloruro sulfonil (1.5 equiv, 25.4 mmol, 2.91 g, 1.97 mL). Una vez realizada la adición del cloruro sulfonil, la reacción se tornó naranja brillosa. Se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente toda la noche con la agitación. Luego de 12 horas, la mezcla de reacción fue destilado bajo presión reducida, particionada entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ (aq), y extraída 3x con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con KHSO4 (aq) y salmuera, secados sobre Na2SO4, filtrados, y destilado bajo presión reducida para otorgar la sulfonamida cruda limpia. (3.34 g, Cuantitativo).

La sulfonamida cruda fue disuelta en acetona antes de la adición de masa Cs_2CO_3, seguido por Me_2SO_4. El Cs_2CO_3 no se disolvió completamente. La reacción fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. Luego de 12 horas, la reacción amarronada fue destilado bajo presión reducida en una campana de extracción, particionada entre EtOAc y H_2O, y extraída 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron luego lavados con NaHCO3 (aq) y KHSO4 (aq), secados sobre Na2SO4, filtrados y destilado bajo presión reducida para otorgar una sulfonamida metilada cruda. Por el TLC los

659

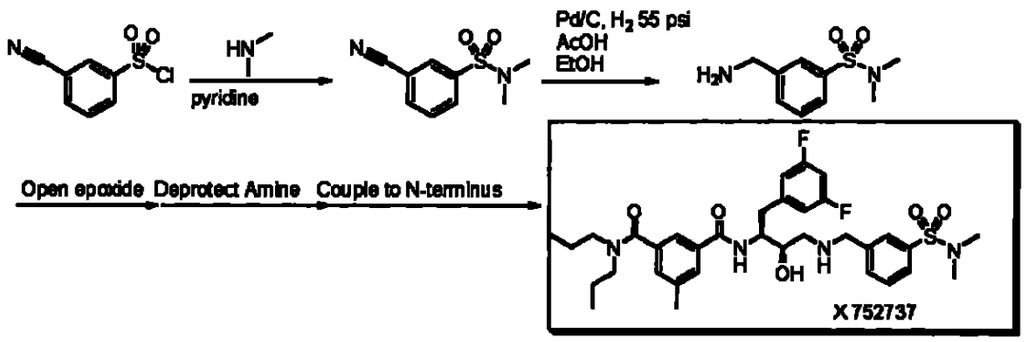
valores R_f de la sulfonamida inicial y el producto final fueron idénticas, sin embargo los puntos fueron de diferente colores. La purificación rápida a través de una conexión de SiO2 con 30% - 40% EtOAc en hexanos otorgó el producto deseado. (1.88 g, 93 %)

El nitrilo (1 equiv, 8.94 mmol, 1.88 g) fue disuelto en metanol, y N2 (g) fue hervido a través de la solución por 5 minutos antes de la adición de AcOH (1 equiv, 8.94 mmol, 0.51 mL) y 5% DeGussa Pd/C (una cucharada). El N_2 (g) fue hervido nuevamente por otros 5 minutos antes de la agitación en Parr Shaker at 55 psi H2 por 2 horas. La reacción fue filtrada a través de celite y destilada bajo presión reducida para otorgar la sal de ácido acético del producto deseado. El producto fue luego particionado entre 10% NaOH (aq) y 20% isopropanol/cloroformo, y extraído 3x con 20% de isopropanol/cloroformo para otorgar la base-libre deseada.

La base-libre de crudo fue utilizada para abrir el epóxido.

X 752736: $M+H^+$ = 659.3

EJEMPLO 2341



Una solución 2M de dimetilamino en THF (1.2 equiv, 11.88 mmol,5.94 mL) fue disuelta en piridina y enfriada a 0 °C antes de la adición del cloruro sulfonil (1 equiv, 9.9 mmol, 2 g). Se permitió a la reacción ser

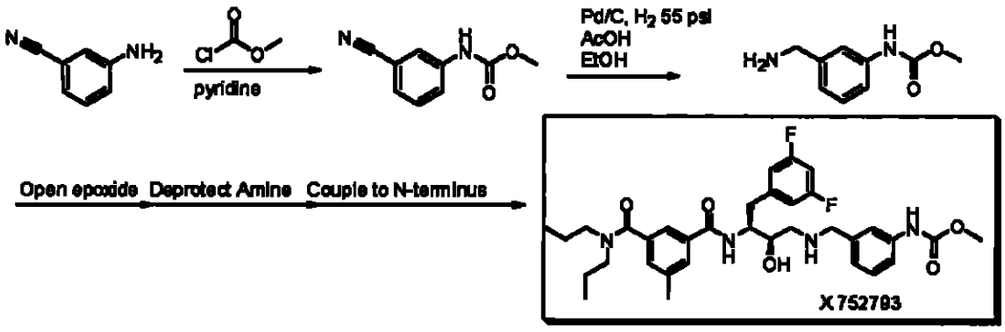
calentada a temperatura ambiente toda la noche con la agitación. Luego de 12 horas, la mezcla de reacción fue destilada bajo presión reducida, particionada entre CH2Cl2 y NaHCO3 (aq), y extraída 3x con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con $KHSO_4$ (aq) y salmuera, secados sobre Na2SO4, filtrados, y destilados bajo presión reducida para otorgar la sulfonamida cruda limpia. (2.04 g, 98 %)

El nitrilo (1 equiv, 9.7 mmol, 2.04 g) fue disuelto en una mezcla de etanol, metanol, y THF hasta que finalmante fue a la solución. El N_2 (g) fue hervido a través de la solución por 5 minutos antes de la adición de AcOH (1 equiv, 9.7 mmol, 0.56 mL) y 5% DeGussa Pd/C (una cucharada). El N_2 (g) fue hervido nuevamente por 5 minutos antes de agitación sobre Parr Shaker a 55 psi H_2 toda la noche. La reacción fue filtrada a través de celite y destilada bajo presión reducida para otorgar la sal de ácido acético del producto deseado. El producto fue luego particionado entre el 10% de NaOH (aq) y un 20% de isopropanol/cloroformo, y extraído 3x con el 20% de isopropanol/cloroformo para otorgar la base-libre deseada.

La base-libre cruda fue utilizada para abrir el epóxido.

X 752737: $M+H^+$ = 659.3

EJEMPLO 2342



661

La anilina (1 equiv, 8.46 mmol, 1 g) fue disuelta en piridina (1 M, 8.5 mL) y enfriada a 0 °C antes de la adición de metil cloroformato (1.2 equiv, 10.2 mmol, 0.96 g, 0.78 mL). Se permitió a la calentarse a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción fue luego destilada bajo presión reducida, y se agregó H_2O al aceite residual, en el punto en que punto el sólido se precipitó. El blanco precipitado fue filtrado y lavado con H_2O, y luego secado en la bomba de vacío toda la noche para otorgar el carbamato crudo limpio (1.4 g, 93%).

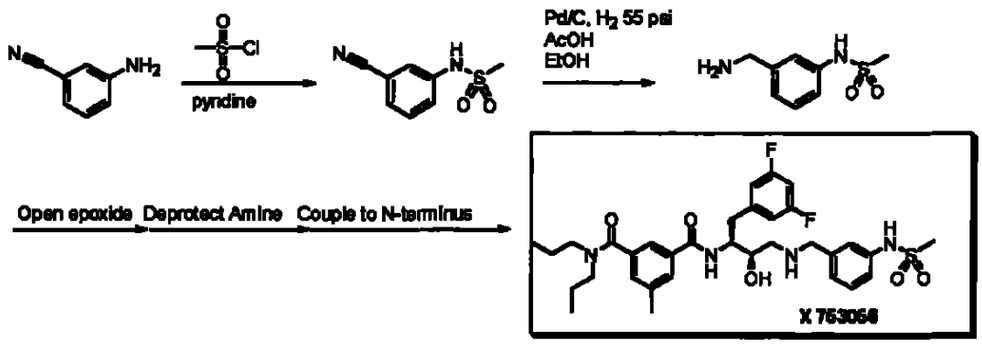
El nitrilo (1 equiv, 3.43 mmol, 0.604 g) fue disuelto en etanol, y N_2 (g) fue hervido a través de la solución por 5 minutos antes de la adición del AcOH (1 equiv, 3.43 mmol, 0.2 mL) y 5% DeGussa Pd/C (una cucharada). El N_2 (g) fue hervido nuevamente por otros 5 minutos antes de la agitación en Parr Shaker a 55 psi H_2 toda la noche. La reacción fue filtrada a través de celite y destilada bajo presión reducida para otorgar la sal de ácido acético del producto deseado. El producto fue luego particionado entre H_2O con NH_4OH y 20% isopropanol/ cloroformo, y extraído 3x con 20% de isopropanol/ cloroformo para otorgar la base-libre deseada.

La base-libre deseada fue utilizada para abrir el epóxido.

EJEMPLO 2343

65

662



La anilina (1 equiv, 16.9 mmol, 2 g) fue disuelta en piridina y enfriada a 0 °C antes de la adición del cloruro sulfonil (1.5 equiv, 25.4 mmol, 2.91 g, 1.97 mL). Una vez realizada la adición del cloruro sulfonil, la reacción se tornó naranja. Se permitió a la reacción calentarse a temperatura ambiente toda la noche con la agitación. Luego de 12 horas, la mezcla de reacción fue destilada bajo presión reducida, particionada entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ (aq), y extraída 3x con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con KHSO4 (aq) y salmuera, secados sobre Na_2SO_4, filtrados, y destilados bajo presión reducida para otorgar la sulfonamida cruda limpia. (3.34 g, Cuantitativo)

El nitrilo (1 equiv, 7.40 mmol, 1.45 g) fue disuelto en metanol, y N_2 (g) fue hervido a través de la solución por 5 minutos antes de la adición de AcOH (1 equiv, 7.40, 0.42 mL) y 5% DeGussa Pd/C (una cucharada). El N_2 (g) fue nuevamente hervido por otros 5 minutos antes de la agitación en Parr Shaker a 55 psi H2 por 2 horas. La reacción fue filtrada a través de celite y destilada bajo presión reducida para otorgar la sal de ácido acético del producto deseado. El producto fue luego particionado entre H_2O con NH_4OH y 20% de isopropanol/ cloroformo, y extraído 3x con 20% de isopropanol/cloroformo para otorgar la base-libre deseada.

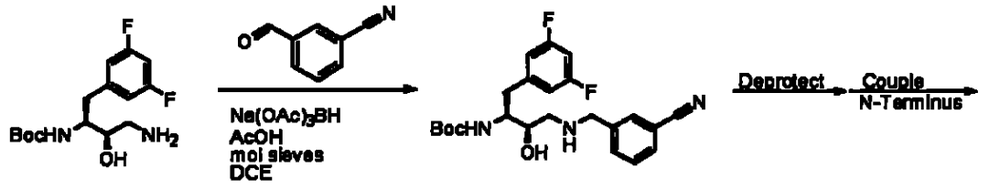
La base-libre fue utilizada para abrir el epóxido.

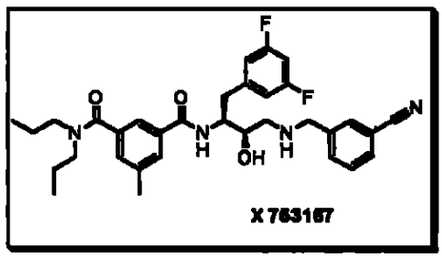
654

663

X 753056: M+H+ = 645.2

EJEMPLO 2344



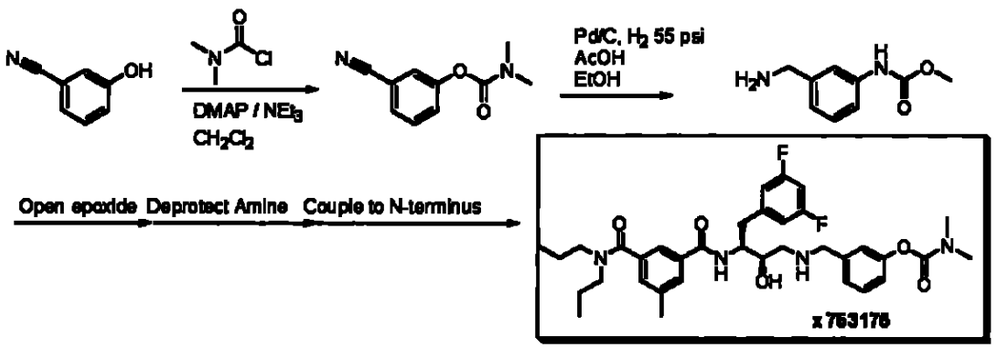


El aldehído (1 equiv, 2.29 mmol, 0.3 g) y la amino (1.05 equiv, 2.40 mmol, 0.76 g) fueron disueltos en 1,2 dicloroetano (40 mL) y tratados con tamices moleculares (una pequeña cucharada) y unas gotas de AcOH. La reacción fue agitada por 1 hora antes de agregar Na(OAc)3BH (1.3 equiv, 2.98 mmol, 0.63 g). La reacción fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. Luego de 12 horas, la mezcla de reacción fue filtrada, y destilada bajo presión reducida. El residuo fue particionado entre EtOAc y H_2O, y el producto fue extraído 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados, y destilados bajo presión reducida para otorgar el amino deseada cruda limpia. (Cuantitativo)

El material crudo fue desprotegido con TFA y acoplado a la N-termenus como es habitual.

X 753167: M+H+ = 577.2

EJEMPLO 2345



El fenol (1 equiv, 16.8 mmol, 2 g) fue colocado en CH_2Cl_2, pero no se disolvió, así el THF y la acetona fueron agregados en un intento fallido para solubilizar el fenol. La mezcla fue enfriada a 0 °C antes de la adición de NEt_3 (1 equiv, 16.8 mmol, 1.7 g, 2.3 mL), DMAP (1 equiv, 16.8 mmol, 2.05 g), y cloruro dimetilcarbamilo (1 equiv, 16.8 mmol, 1.81 g, 1.55 mL). Una vez realizada la adición de NEt_3, los reagentes fueron disueltos. La reacción aparentaba estar completa luego de la agitación por 2 horas, tal como fue considerado por TLC. Sin embargo, la reacción fue agitada por 2 días. Luego de los 2 días, la reacción fue particionada entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ (aq), y extraída 3x con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con 1 N HCl y salmuera, secados sobre Na_2SO_4, filtrados, y destilados bajo presión reducida para proveer el carbamato crudo limpio. (3.04 g, 95%)

El nitrilo (1 equiv, 16.0 mmol, 3.04 g) fue disuelto en etanol, y

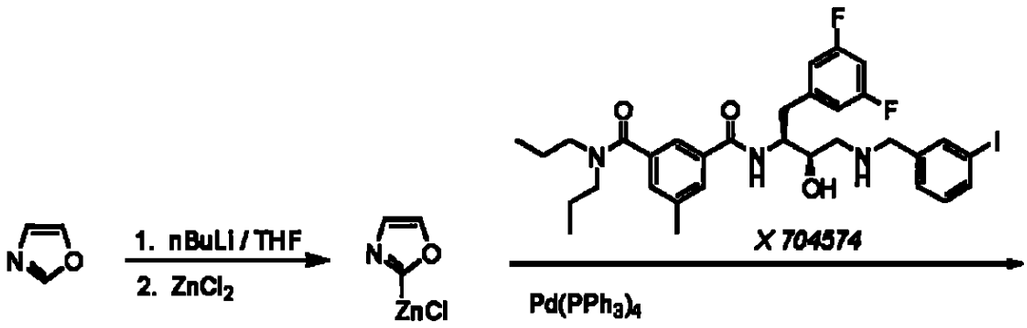
665

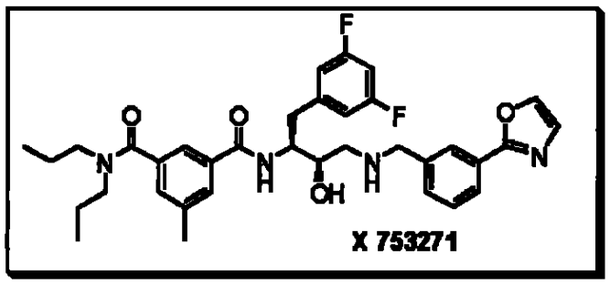
el N_2 (g) fue hervido por medio de la solución por 5 minutos antes de la adición del 5% DeGussa Pd/C (una cucharada).El N_2 (g) fue nuevamente hervido por otros 5 minutos ante de la agitación en Parr Shaker a 55 psi durante 1 hora. La reacción fue filtrada por medio de celite y destilada bajo presión reducida para otorgar la base-libre deseada.

La base-libre cruda fue utilizada para abrir el epóxido.

X 753175: M+H⁺=639.3

EJEMPLO 2346



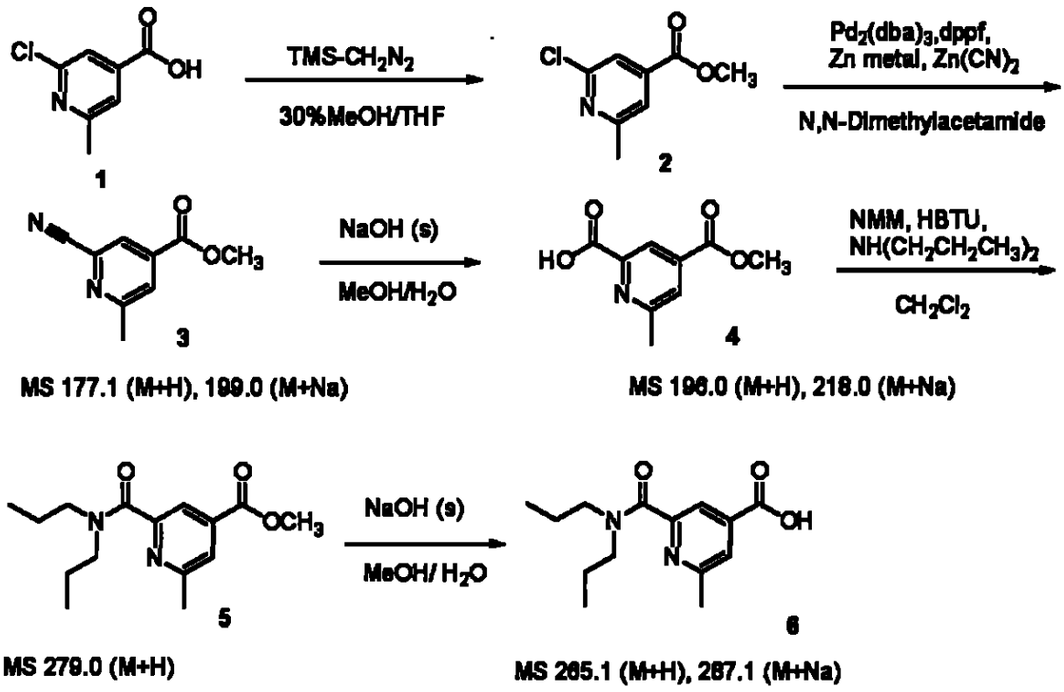


La oxazola (3.15 equiv, 1.89 mmol, 0.13 g) fue pesada en un matraz

de fondo redondeado secado en horno, disuelto en THF (3 mL), y enfriado a -78 °C antes de la adición de una solución de 1.6 M de nBuLi en hexanos (3.48 equiv, 2.09 mmol, 1.3 mL). Luego de la agitación por 30 minutos a -78 °C, una solución de 1.0 M de ZnCl2 en THF (9.06 equiv, 5.4 mmol, 5.4 mL) fue agregada gota a gota. En este punto la agitación se detuvo debido al incremento de la viscosidad o el espesor dentro del recipiente de reacción. Esta solución fue calentada a 0 °C durante 1 hora antes de la sal HCl de AN 104574-7 (1 equiv, 0.6 mmol, 0.429 g), a lo largo del $Pd(PPh_3)_4$ fue agregado. Esta mezcla fue calentada a reflujo por 1 hora. La reacción fue luego particionada entre EtOAc y H_2O, extraída 3x con EtOAc, lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y destilada bajo presión reducida. La cromatografía en SiO_2 con 2 - 5% MeOH / CH_2Cl_2 con pocas gotas de NH_4OH producido el producto deseado limpio.

(95%, 0.35 g, M+H+ = 619.2)

EJEMPLO 2347



2-Dipropilcarbamoil-6-metil-ácido isonicotínico

Una solución de 23.7 mmole (1.0eq.) de 2-cloro-6-ácido metilisonicotínico en 32mL de 30%MeOH/THF fue preparada. Se agregó a la mezcla de reacción 30.0mmole (1.3eq) de (trimetilsilidiazo)metano gota a gota. La reacción fue completada luego de la agitación a temperatura ambiente toda la noche. Se agregaron pocas gotas de ácido acético glacial a la mezcla de reacción antes de la concentración por evaporación giratoria para proveer un producto 2, cuantitativamente.

A un matraz de fono redondo de 100 mL de secado se agregó 22.0 mmole (1.0eq.) del metil éster 2, 0.45mmole (0.02eq.) tris(dibencildeneacetona)dipaladio (0), 0.90 (0.04eq.) 1,1-bis(difenilfosfeno)ferroceno, 28.3mmole (0.13eq.) polvo de metal de zinc y 10.7 (0.5eq) cianuro de zinc. El matraz de reacción fue lavado con gas de nitrógeno por 5 minutos y fueron agregados 45mL N,N-dimetilacetamida por

668

medio de una jeringa. La reacción fue completada luego de la acción de reflujo mientras se revolvía vigorosamente por 4 horas.

La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (50mL) y lavada con 2N NH_4OH (3 x 50mL) seguida por sat. NaCl (50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y filtrada en vacío. El filtrado fue concentrado por evaporación giratoria y purificado a través de una cromatografía de columna Hex/EtOAc (8:2) a un producto de rendimiento 3, 34% de rendimiento.

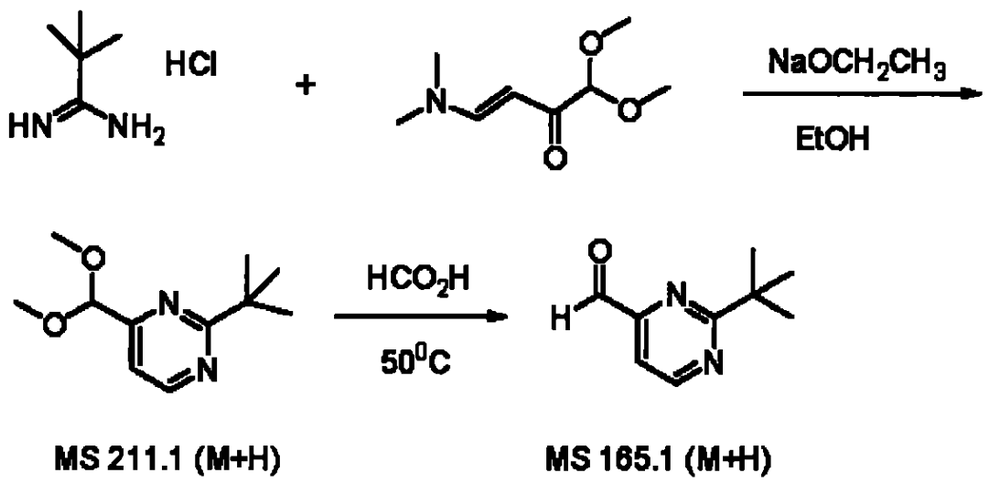
Una solución de 1.2mmole (1.0eq.) del nitrilo 3 en 5 mL de metanol fue preparada. Se agregó a una mezcla de reacción 6.7mmole (5.7eq) de hidróxido de sodio. Luego de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, 5mL de H_2O fueron agregados a la mezcla de reacción. La reacción fue completada luego de la agitación por 1.5 hora adicional. La mezcla fue diluida con $CHCl_3$ y lavada con 2NHCl. Los extractos orgánicos fueron reunidos y secados sobre Na_2SO_4 y filtrado por vacío. El filtrado fue concentrado por evaporación giratoria para proveer un producto 4, 61% de rendimiento.

Una solución de 0.7mmole (1.0 eq.) del ácido carboxílico 4 en 6mL de diclorometano fue preparada. Se agregó 1.8mmole (2.6eq.) 4-metilmorfoleno a la mezcla de reacción. El matraz de reacción fue ubicado sobre hielo para enfriar a la adición de 0.8mmole (1.1eq.) HBTU y 0.8mmole (1.2eq.) dipropilamino. La reacción fue completada luego de permitir la calentación a temperatura ambiente toda la noche mientras se revuelve. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (25 mL) y lavada con H_2O (2 x 25mL) seguida por sat. $NaHCO_3$ (2 x 25mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y filtrados en vacío. El filtrado fue concentrado por evaporación giratoria para proveer un producto 5, 64% de rendimiento.

Una solución de 0.5 (1.0eq.) del isofalato 5 en 2 mL de metanol fue preparada. A la mezcla de reacción fue agregado 4.5mmole (9.3eq) del

hidróxido de sodio. Luego de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, 2mL de H_2O fueron agregados a la mezcla de reacción. La reacción fue completada luego de la agitación por 1.5 hora adicional. La mezcla fue diluida con EtOAc y lavada con H_2O (2x) seguido por sat. $NaHCO_3$ (2x). Los extractos acuosos fueron reunidos y acidificados con conc. HCl. Una solución de $CHCl_3$/Ipa (1:3) fue utilizada por extracción. Los extractos orgánicos fueron reunidos lavados con sat. El NaCl, secado sobre Na_2SO_4 y filtrado en vacío. El filtrado fue concentrado por evaporación para proveer el producto 6.

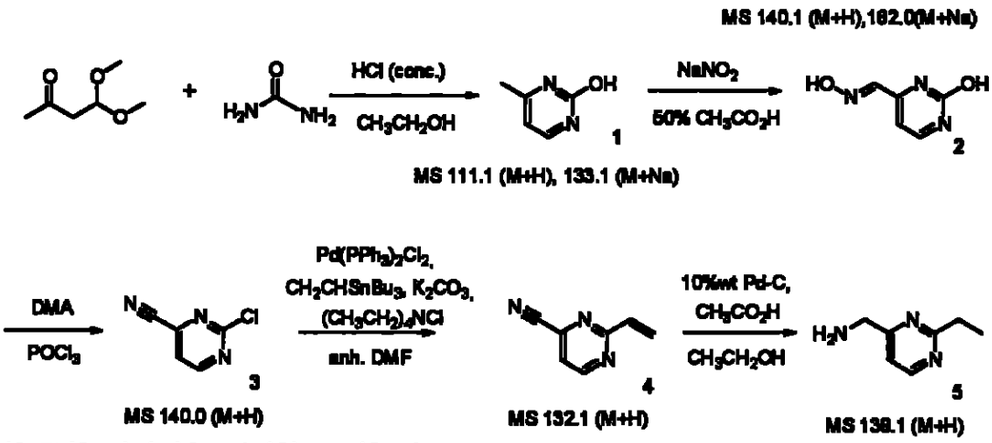
EJEMPLO 2348



Bredereck, H., Sell, R. y Effenberger, F.; *Chem. Ber.*; 1964, 97, 3407.

664
670

EJEMPLO 2349



(2-Etil-pirimidin-4-il)-metilamina

Los procedimientos experimentales fueron utilizados con el objetivo de producir productos 1 a 3 como fue descrito en las siguientes referencias. Burness, D.M.; *J. Org. Chem.*, 1956,21,97. Daves, G.D., O'Brien, D.E., Lewis, L. y Cheng, C.C.; *J. Heterocycl. Chem.*, 1963, 1, 130.

Dentro de un matraz de fondo redondo secado en horno de 50 mL fue agregado 3.6mmole (1.0eq.) de la halopirimidina 3, 5.4mmole (1.5eq.) tributil(vinil)ten, 0.09mmole (0.03eq.) bis(trifenilfosfeno)paladio (II) cloruro, 4.1mmole (1.1eq.) cloruro de tetraetilamonio, 3.8mmole (0.9eq.) carbonato de potasio y 7.5 mL de DMF seco. La reacción fue completada luego del reflujo bajo condensador con entrada de nitrógeno por 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (30 mL) y lavada con H_2O (2 x 30 mL) seguido por sat. NaCl (30 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y filtrados en vacío. El filtrado fue concentrado por evaporación giratoria, purificado por medio de una cromatografía en columna Hex/EtOAc (9:1) para producir el producto 4, 42%

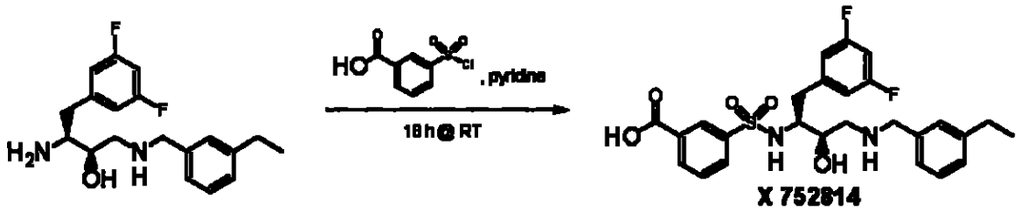
665

671

de rendimiento.

En un frasco pequeño, una solución de 1.53mmole (1.0eq.) del estireno 4 fue preparada por medio de disolver en una cantidad mínima de EtOH. A la mezcla de reacción fue agregado 0.1 mL de ácido acético glacial seguido por una cantidad catalítica de 10%peso de paladio en carbón. La reacción fue completada luego de la ubicación en el hidrogenedor por 30 minutos. a 50psi. La mezcla de reacción fue filtrada en vacío a través de Celite y enjuagada con EtOAc. El filtrado fue concentrado por evaporación giratoria para proveer el producto 5.

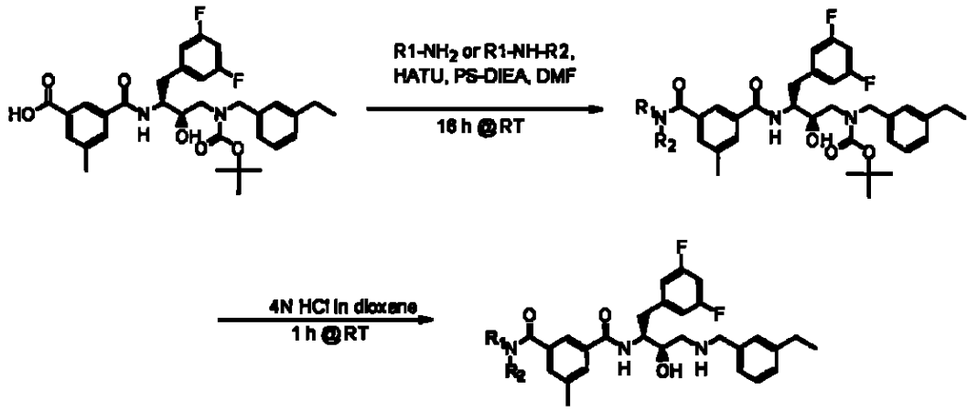
EJEMPLO 2350



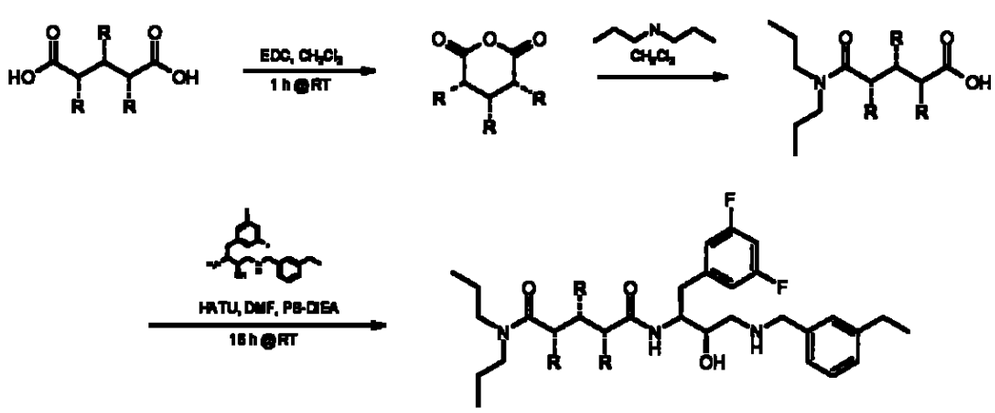
X 752814

La diamina inicial (- 18 mgs, - 0.05 mmol) y 1 equiv. de cloruro sulfonil fueron disueltos en 1 ml de piridina a -5.0°C en frasco 1-dram. Se permitió a esta mezcla reaccionar durante 18 horas. Luego del tiempo de reacción, la piridina fue disuelta y la mezcla de producto fue preparada por el análisis LC-MS utilizando una Hewlett-Packard 1050 Series HPLC acoplada a un Thermo-Fennigan LCQ Deca MS. De los resultados del LC-MS, AN-152814-1 fue purificada utilizando el Varian Pro Star Preparative HPLC.

EJEMPLO 2351 Síntesis de reemplazo N-termenal dipropilamino



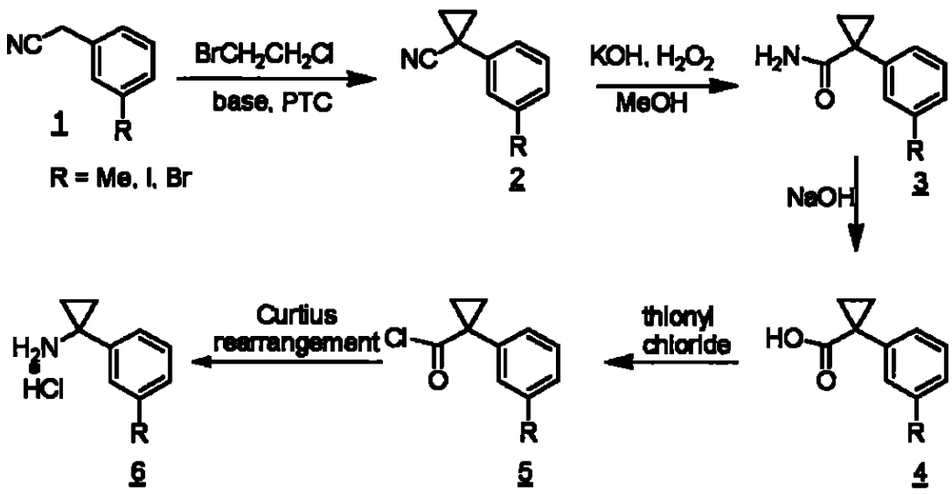
EJEMPLO 2352 Síntesis de glutaratos N-termenal



De los 11 compuestos que fueron realizados en esta biblioteca, 2 fueron realizados con el ácido dicarboxílico inicial y los otros 9 ya se

encontraban en la forma de anhídrido glutárico. Para evitar que los ácidos discarboxílicos se forman diamidas, fue reaccionado 0.1 mmol of cada ácido con 1 equiv. of EDC en 1 ml de diclorometano durante 1 hora a temperatura ambiente. Con todos los materiales iniciales en la forma de anhídrido glutárico, 0.1 mmol de cada anhídrido glutárico fue mezclado con 0.1 mmol de dipropilamino en 1.5 ml de diclorometano durante 2 horas a temperatura ambiente. Los ácidos resultantes fueron luego reaccionados con 1 equiv. de la pieza HEA utilizando 1.1 equiv. de HATU como el agente de acoplamiento 3 equiv. de poliestireno-ligado diisopropiletilamino fue utilizado como la base. Estas reacciones fueron ejecutadas en 1.5 ml de DMF durante 4 horas a temperatura ambiente. Los productos fueron luego purificados a través del Varian Pro Star Preparative HPLC.

EJEMPLO 2353: Procedimiento representativo del CUADRO Y(R=I)



Preparation de 1-arilciclopropanocarbonitrilos (2) (R = I)

668
674

Org. Prep. Proc. Enter. 1995, 27(3), 355-59

A una mezcla agitada vigorosamente del cianuro de iodobencil 1 (3g, 12.35 mM), cloruro de benciltrietilamonio (TEBAC, 100 mg) y 1-bromo-2-cloroetano (BCE, 15 mL), 50% aq. NaOH solución (20 mL) fue agregada gota a gota por más de 35 minutos (temperatura 50°C). Luego de adición, la reacción fue agitada a 50°C por 2 horas adicionales, luego a temperatura ambiente por 2 horas. El agua fue agregada al total de 100 mL y extraída con diclorometano (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos fueron lavados con agua, 5% aq. HCl, y agua, luego secados sobre Na_2SO_4 y concentrados. Purificados por destilación Kugelrohr. El rendimiento 2 - 3.3 g (99%); MH+(CI) 269.9.

Preparation of amida 3. Una mezcla de 2 (13.3 mM), 25% aq. KOH (0.34 mL), 30% H2O2 (17.5 mL) y MeOH (100 mL) fue calentada a 55°C durante 7 horas. El TLC no mostró ningún SM. La mezcla de reacción fue concentrada y secada bajo vacío. Rendimiento 95%; MH+(CI) 288.0.

Hidrólisis de 3. Una amida 3 (14 mM) fue disuelta en una cantidad pequeña del MeOH (5 mL) y 10% aq. Solución NaOH (80 mL) y accionada por reflujo durante 6 horas. La mezcla fue enfriada y acidificada con 15% HCl a pH~2. El solvente fue parcialmente evaporado y el sólido blanco fue reunido por filtración. El rendimiento de un ácido 4 - 85%; MH+(CI) 288.9.

Preparación de cloruro de ácido 5. La mezcla de reacción: ácido 4 (8 mM) y cloruro tionilo (2.0 g, 1.23 mL) en CH_2Cl_2 (10 mL) fue calentada sobre/a temperatura ambiente 50°C (reflujo). El día siguiente un solvenete fue extraído en destilación bajo presión reducida y el residuo fue secado por vacío. Utilizado inmediatamente sin realizar la purificación.

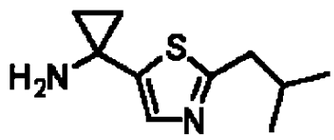
Reorganisación Curtius. Un cloruro ácido 5 (6.5 mM) fue disuelto en acetona (15 mL), enfriado a -10°C y tratado con azida de sodio (1.8 g en 5 mL de agua). Luego de la agitación por 1 hora a -10°C la mezcla de reacción fue vaciada en 100 mL de agua fría y la azida fue extraída del

669

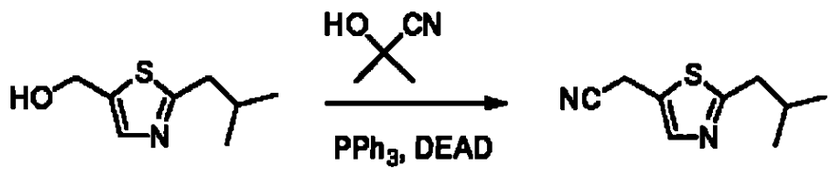
675

tolueno. La capa de tolueno fue lavada con agua y secada. La soluciónde tolueno fue parcialmente concentrada (a 15 mL) y el resto fue cuidadosamente calentado a 100°C durante 1 hora. Conc. HCl (8-10 mL) fue agregado y la mezcla de reacción fue accionada por reflujo durante 15 minutos con agitación vigorosa. Cristales blancos fueron decantados y secados bajo vacío. El rendimiento del 84% de 6 (R = I); MH+(CI) 260.2.

EJEMPLO 2354: Síntesis de 2-isobutilo-5-(1-

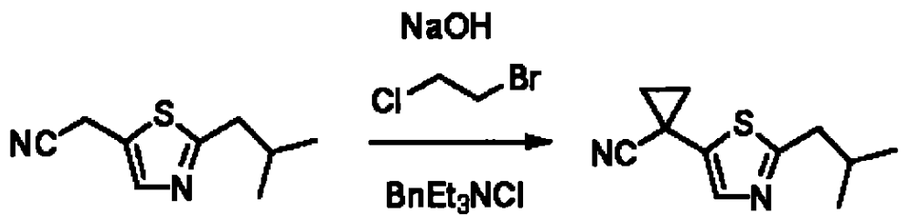


aminociclоprop-1-il)tiazola:

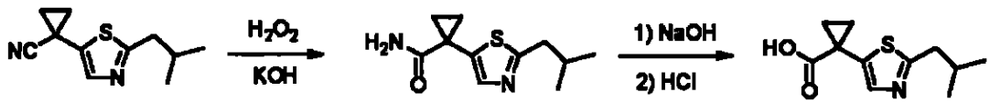


Este procedimiento fue adaptado de: Wilk, BK. *Synth. Commun.* 1993, *23*, 2481-4. A una solución de alcohol metil tiazola (753 mg, 4.4 mmol) y trifenilfosfeno (1.74 g, 6.63 mmol) en THF seco (10 mL) a 0°C fue agregado dietil azodicarboxilato (DEAD, 1.0 mL, 6.4 mmol) gota a gota con la agitación. Luego de 10 minutos, la acetona cianohidreno (Aldrich, 0.6 mL, 6.6 mmol) fue agregada gota a gota. La solución resultante fue agitada a 0°C por 10 minutos, luego a temperatura ambiente por 3 horas, despúes de lo cual la mezcla fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue

purificado por cormatografía de flash (elución EtOAc/hexanos producto Rf =0.73 en 60% EtOAc/hexanos) para otorgar un aceite amarillo (516 mg, 65%) como producto.

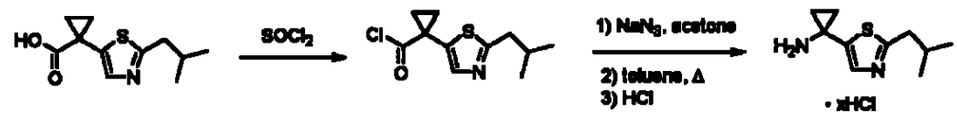


Este procedimiento fue adaptado de *Org. Prep. Proc. Int.* 1995, 27, 355-9. Hidróxido de Sodio 50% (aq, 5.0 mL total) fue agregado a una solución de cianuro (516 mg, 2.9 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (3.5 mL, 42 mmol), y cloruro de bencilotrietilamonio (25 mg, 0.09 mmol) a 50 °C. Esto fue mantenido a 50 °C durante 2 horas, luego a temperature ambiente por 2 horas. El agua fue agregada de manera que el volumen total fue de 20 mL, y la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados (agua, 1 N HCl, agua), secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (20% elusión EtOAc/hexanos) para otorgar el producto como un aceete (403 mg, 68%); MH+ (CI) 207.1.



Este procedimiento fue adaptado de: *Org. Prep. Proc. Ent.* 1995, *27*, 355-9. Se disolvió ciclopropilarilcianuro (403 mg, 1.96 mmol) en MeOH (15 mL), y 30% de peróxidio de hidrógeno (2.7 mL) y 25% de KOH (aq, 0.05 mL) fueron agregados a temperature ambiente. La solución fue calentada a 55 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción fue luego concentrada en vacío y almacenada en el freezer toda la noche. Este producto crudo fue utilizado en la siguiente reacción si purificación adicional.

La amida cruda fue disuelta en MeOH mínimo (1 mL), y se agregó 2.5 N NaOH (aq, 10 mL). Esta suspensión fue calentada por reflujo (temperature de baño 105 °C) durante 6 horas, luego de lo cual la mezcla fue enfriada a 0 °C, y acidificada a un pH 3 utilizando 3 N HCl (aq). Esta mezcla fue parcialmente concentrada, luego extraída con $CHCl_3$ (3x). Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados para otorgar un sólido (189 mg, 43%); MH+(CI) 226.1.

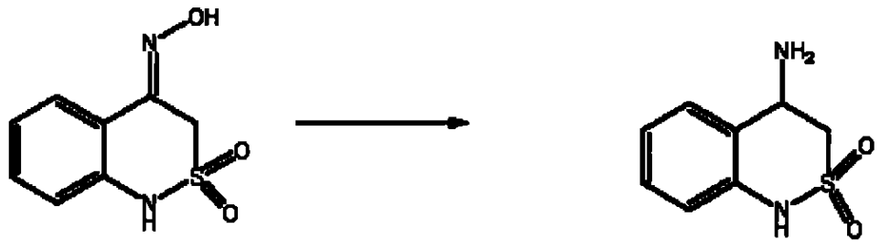


El ácido carboxílico (189 mg, 0.84 mmol) fue disuelto en CH_2Cl_2 (5 mL) y el cloruro de tionilo (0.2 mL, 2.7 mmol) fue agregado a temperatura ambiente. Esta mezcla fue calentada por reflujo (temperature de baño 55 °C) durante 3.5 horas, depúes de lo cual la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El cloruro ácido fue disuelto en acetona (4 mL), y una solución de azida de sodio (270 mg, 4.2 mmol) en agua (1 mL) fue agregada a -15 °C. Luego de 1 hora a -15 °C, se agregó agua (20 mL), y el acilo azida fue extraído en tolueno (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados parcioalmente (a ca. 30 mL). La solución

fue luego calentada a 100 °C durante 1 h. Conc. HCl (aq, 2 mL) fue luego agregada, y la mezcla fue calentada por reflujo durante 15 minutos. La mezcla fue enfriada a 0 °C, basificada con 10 N NaOH (aq), luego extraída con $CHCl_3$ (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas para otorgar un aceite (R_f = 0.37 en 5% $MeOH/CH_2Cl_2$; visualización ninhidrina); MH+ (CI) 197.1.

EJEMPLO 2355 Procedimiento A: Síntesis de 2:

2,2-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2λ^6-benzo[c][1,2]tiacina-4-ilamino

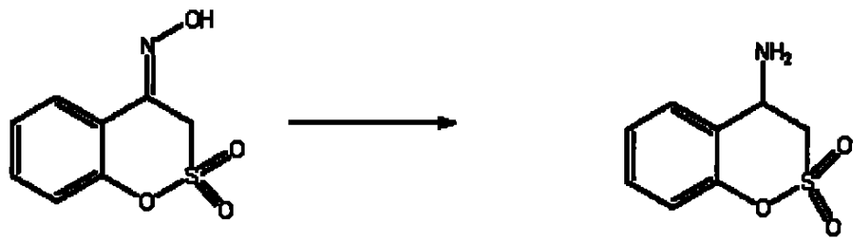


1 2

Una solución de 0.58 g (2.7 mmol) de oxima 1 (preparada de acuerdo con *J. Heterocyclic. Chem.* 17, 1281 (1980), el compuesto idéntico se encuentra descripto en este papel) en 13 ml de tetrahidrofurano acuoso (THF:H2O, 10:1) fue agitado bajo atmósfera de argón. Amalgma de aluminio (de 0.52 g, 19 mmol, 7eq. papel de aluminio extra fuerte de Reynolds), preparado por exposición secuencial (10-20 segundos cada uno) de pequeñas tiras a 1 N KOH, agua destilada, 0.5% de cloruro de mercurio, agua destilada, y THF seco, fueron luego agregados a la solución de 1 sobre un período de 3 horas. La mezcla de reacción fue agitada toda la noche, luego filtrada sobre un lecho de celite y el solvente fue evaporado para producir

510 mg of 2 (94%) como un aciete naranja el cual lentamente se solidificó. mass spec (CI) (MH+): 199.1

EJEMPLO 2356: Procedimiento B: Síntesis de 4, 2,2-Dioxo-3,4-dihidro-2H-2λ^6-benzo[e][1,2]oxatiina-4-ilamino

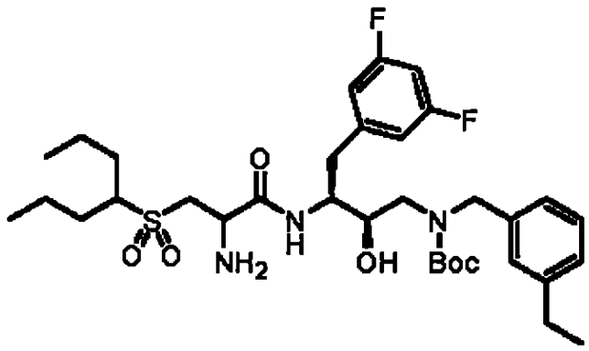


3 4

La amino 4 (mass spec (CI) (MH+): 200.0) fue preparada de acuerdo con el procedimiento A descripto anteriormente comenzando de 1H-2,1-Benzotiazina-4(3H)-uno, oxima, 2,2-dióxido 3.

La oxima 3 fue obtenida comenzando con 1,2-Benzoxatiina-4(3H)-uno, 2,2-dióxido [49670-47-5] disponible comercialmente.

EJEMPLO 2357: Preparación de: *tert*-butil (2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-({3-[(1-propilbutil)sulfonil]alanil}amino)butilo(3-etilbencil)carbamato



Part A.

Un matraz de fondo redondeado de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y una entrada N_2 fue cargada con 5.0 g (34 mmole) metilo 2-acetamidaacrilato, 4.6 g (34 mmole) 4-mercapto heptano en 50 ml de metanol. El recipiente de reacción fue cargado con 3.6 g (36 mmole) de trietilamino y agitada a temperatura ambiente durante 45 minutos cuando el HPLC indicaba la reacción completa. El recipiente de reacción fue luego tratado con 47.2 g (77 mmole) Oxone. Luego de 90 minutos el HPLC indicaba la oxidación completa de la sulfota deseada. La reacción fue filtrada y concentrada *en vacío*. El residuo fue particionada entre etil acetato y agua y la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada con sulfato de sodio, y concentrada *en vacío* a 9.2 g (86 %) de metilo N-acetil-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alanenato como un aceite incoloro. M + H = 308 g/m.

Part B.

Un matraz de fondo redondeado de 250 ml equipado con una barra de agitación mangética, un condensador de reflujo, y una entrada N_2 fue cargada con 9.2 g metilo N-acetilo-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alanenato en 50 ml de ácido acético y 50 ml conc. HCl. La solución fue accionada por

reflujo durante 4 horas luego concentrada *en vacío*. El residuo fue impactado con tolueno (2X) luego secado en vacío toda la noche para producir 7.8 g de la sal deseada 3-[(1-propilbutil)sulfonil]alanina HCl.

Part C.

Una matraz de fondo redondeado secado de 250 ml con una barra de agitación magnética fue cargada con 7.8 g (27 mmole) 3-[(1-propilbutil)sulfonil]alanina y 7.4 g (30 mmole) N-Cbzsucconamida en 100 ml de cloruro de metileno. La reacción fue enfriada a 0 °C, y 6.9 g NMM fueron agregados gota a gota. Se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitada durante 4 horas en el punto en que el análisis de HPLC indicaba que la reacción estaba completada. La reacción fue concentrada *en vacío* y particionada entre etil acetato y 1 N HCl. La capa orgánica fue lavada con agua, salmuera, secada sobre sulfato de sodio, y concentrada *en vacío* para otorgar 11.4 g de N-[(benciloxi)carbonil]-3-[(1-propilbutilo)sulfonil]alanina que fue utilizado sin purificación adicional. M + H = 386.

Part D.

Una matraz de fondo redondeado de 250 ml equipada con una barra de agitación magnética y una entrada N_2 enlet fue cargada con 4.0 g (10 mmole) N-[(benciloxi)carbonil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alanina y 1.2 g (12 mmole) (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butano-2-ol dihidrocloruro en 50 ml de cloruro de metileno anhidro. Se agregó a la reacción 5.6 ml (51 mmole) NMM, 1.7 g (13 mmole) hidroxibenzotriazola, y por último 3.1 g (16 mmole) 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro. Luego de la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, el análisis de HPLC indicaba la reacción completa. La reacción fue diluida

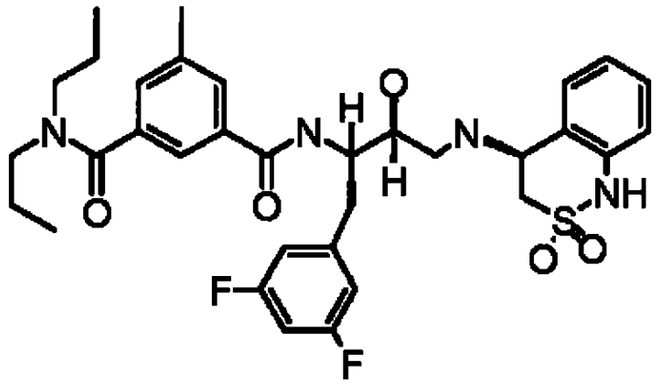
con cloruro de metileno y lavada con solución de bicarbonato de sodio saturado, 0.5 M de ácido cítrico, y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada *en vacío* para otorgar el N-2--[(benciloxi)caronilo]-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alanenamida. Una matraz de fondo redondeado de 50 equipada con una barra de agitación magnética y una entrada y N_2 fue cargada con el residuo crudo en cloruro de metileno anhidro. La reacción fue enfriada a 0°C y se agregó 2.5 g (12 mmole) di-*tert*-butil dicarbonato y 1.2 ml (11 mmole) *N*-metilo morfoleno. Se permitió a la reacción calentarse a temperatura ambiente y se la agitó durante 18 horas al punto en que el análisis de HPLC indicó que la reacción fue completa. La reacción fue diluida con cloruro de metileno y lavada con solución de bicarbonato de sodio, y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada *en vacío*. El material crudo fue purificado gel de sílice gel por la cromatografía de flash utilizando un solvente gradiente de 5-40% de etil acetato en hexano para otorgar 3.4 g of N-2--[(benciloxi-)carbonil]-N-1--{(1S,2R)- N-[(t-butiloxi)carbonil]-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alanenamida. M+Na = 824.

Part E.

Una botella de Fisher-Porter fue cargada con 3.4 g (4.2 mmole) de N-2--[(benciloxi)-carbonil]-N-1--{(1S,2R)- N-[(t-butiloxi) carbonil]-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alanenamida en 50 ml de metanol. Luego de la desgasificación con nitrógeno, se agregó 1.6 g of 5% Pd/C (Degussa E101 50% de agua). El recipiente de reacción fue purgado con 40 psi de nitrógeno (4X) luego presurizado a 50 psi con hidrógeno. Luego de 15 minutos, el

análisis de HPLC indició que la reacción estaba completa. El catalizador fue removido por filtración a través de celite, y el filtrado fue concentrado *en vacío* para otorgar 2.4 g of N-1--{(1S,2R)-N-[(t-butiloxi)carbonil]-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alanina. M+H = 668.

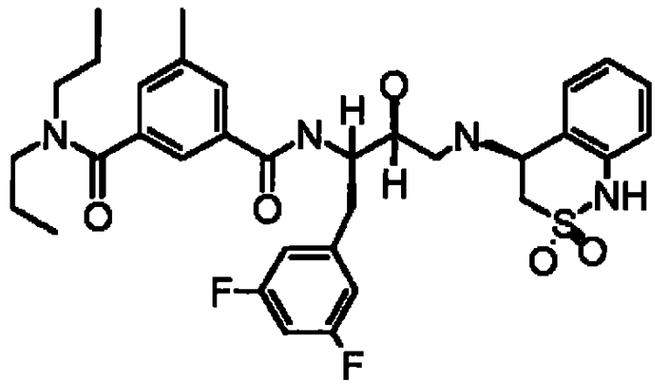
EJEMPLO 2358



2,2-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2?^{6}-benzo[*c*][1,2]tiazina-4-ilamino

2 fue preparado de acuerdo con el procedimiento A del EJEMPLO 2355. Asimismo, la abertura de epóxido con 2 (ver el procedimiento A del EJEMPLO 2355) fue lograda de acuerdo con el procedimiento descripto en Bennett, Frank. *Synlett* 1993, 703-704. Mass spec (CI) MH+ 643.7.

EJEMPLO 2359



2,2-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2?^{6}-benzo[c][1,2]tiazina-4-ilamino

2 fue preparado de acuerdo con el procedimiento A en el EJEMPLO 2355. Asimismo, la abertura del expóxido con 2 (ver el procedimiento A) fue lograda de acuerdo con el procedimiento descripto en Bennett, Frank. *Synlett* 1993, 703-704. Mass spec (CI) MH+ 643.7.

EJEMPLO 2360

Síntesis de t-Boc-NH-di-F-Fe-Hidroxietilamino(HEA)-O-Bn

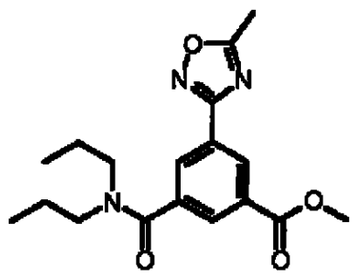
A 2.4g (15 mmole, 3 eq.)de O-bencilhidroxilamino hidrocloruro en 20 ml de EtOAc fue agregado 20 ml de 1N KOH con la agitación. La capa orgánica extraída y secada, la agitación del solvante y reconstituida con 20 ml de DCM, 1.5 g (5 mmole) de erithro-di-F-Fe-epóxido y 0.62 g (1mmole, 0.2 eq.) de Ytterbium(III) trifluorometanosulfonato fue agregado a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada toda la noche y accionada por 1N HCl, lavada con bicarbonato y salmuera, secada, la agitación del sovlente otorgó 1.23 g en crudo lo cual fue sujeto a la purificación de columna, proporpocionó 0.76 g(1.8 mmole, 36%) del compuesto buscado como un sólido blanco pálido.

685

EJEMPLO 2361

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazola-3-il)-N3,N3-dipropilisoftalamida hidrocloruro

Etapa 1: Metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(5-metilo-1,2,4-oxadiazola-3-il)benzoato



A una solución agitada de metilo 3-ciano-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato preparada por el método en el EJEMPLO 2510 (2.3 g, 7.9 mmol) en metanol (26 mL) es agregado hidroxilamino (1.1 g, 16 mmol) y carbonato de potasio (2.2 g, 16 mmol). La mezcla de reacción resultante es accionada por reflujo durante 20 horas, y luego es enfriada a temperatura ambiente. Las sales orgáncias son filtradas, y el filtrado es concentrado bajo presión reducida para proveer una amidoxima en el rendimiento cuantitativo.

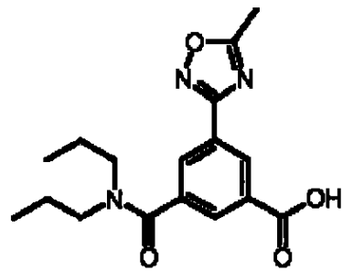
A la amidoxima (1.3 g, 4 mmol), y el EDC (1.5 g, 8 mmol) en 2-metoxietil éter (8 mL) es agregado ácido acético (0.21 mL, 4 mmol). La mezcla de reacción resultante es agitada durante 24 horas y luego accionada

686

por reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente, diluida con etil acetato, lavada con agua, 1 N ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, (sulfato de sodio) secado, filtrado, y concentrado bajo presión reducida. La purificación de cromatografía por columna de flash (sílice, 50% de hexanos etil acetato) provee el compuesto de título. ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.69 (s, 1H),8.18 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.43 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.66 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 1.50 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 0.70 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Etapa 2

3-[(Dipropilamino)carbonil]-5-(5-metilo-1,2,4-oxadiazola-3-il)ácido benzoico



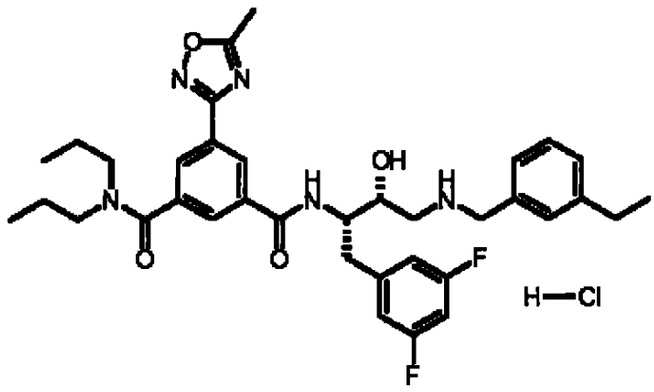
Una solución agitada de metilo 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(5-metilo-1,2,4-oxadiazola-3-il)benzoato (629 mg, 1.8 mmol) y ioduro de litio (2.4 g, 18 mmol) en piridena (7 ml) es accionada por reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente y el solvente es concentrado bajo presión reducida. El residuo es disuelto en agua, lavado con etil acetate, la capa acuosa es acidificada a un pH de 3 con 1 N de ácido clorhídrico y extraída con cloroformo (3 x 100 mL). La capa orgánica es secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada para

687

otorgar el compuesto del título. ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) d 11.11 (br s, 1H), 8.85 (t, *J* = 1 Hz, 1H), 8.31 (t, *J* =1 Hz, 1H), 8.23 (t, *J* = 1 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 0.76 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Etapa 3

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(5-metilo-1,2,4-oxadiazola-3-il)-N3,N3-dipropilisoftalamida hidrocloruro



Una solución de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(5-metilo-1,2,4-oxadiazola-3-il)ácido benzoico (209 mg, 0.63 mmol), HATU (359 mg, 0.95 mmol), HOBt (128 mg, 0.95 mmol), y diisopropiletilamino (165 µL, 0.95 mmol) es agitada en cloruro de metileno (2.0 mL) durante 15 minutos. Una solución de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenilo)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro preparado por el método en el EJEMPLO 2472 (257 mg, 0.63 mmol) y diisopropiletilamino (165 µL, 0.95 mmol) en cloruro de metileno (2.0 mL) es agregada y la mezcla de reacción es agitada toda la noche. La mezcla de reacción es diluida con cloruro de metileno, lavada con 1 N ácido

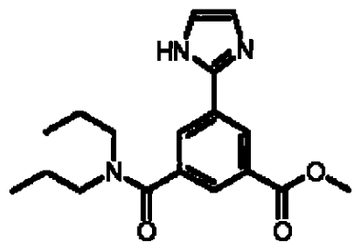
clorhídrico (25 mL), bicarbonato de sodio saturado (25 mL), y salmuera, secado (sulfato de magnesio), filtrado, y concentrado bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de (sílice, 1:9 metanol/cloroformo) prove el compuesto del título como la base libre. El sólido es disuelto en metanol (1 mL), y tratado con ácido clorhídrico (0.3 mL de una solución 1.0 M n en dietil éter, 0.3 mmol). El depósito resultante es reunido por filtración para proveer el compuesto del título. APCI MS *m/z* 648.4 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2362

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1H-imidazola-2-il)-N3,N3-dipropilisoftalamida

Etapa 1

Metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1H-imidazola-2-il)benzoato

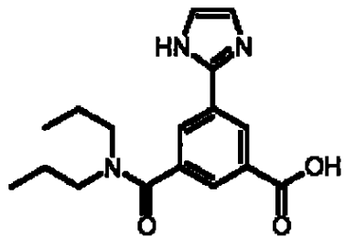


A una solución agitada a -70°C de 1-tert-butildimetilsililimidazola (602 mg, 3.3 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) es agregado *n*-butilitio (1.6 M en hexanos, 2.3 mL, 3.63 mmol). Luego de 30 minutos, es agregado el cloruro de zinc (1 M en dietil éter, 9.9 mL, 9.9 mmol) y la mezcla de reacción es calentada a 0 °C durante 1 hora. Se agregó luego a esta mezcla metilo 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-iodobenzoato

preparado por el método en el EJEMPLO 2481, Etapa 2 (1.17 g, 3 mmol) seguido por el paladio (0) tetrakis(trifenilfosfeno) (173 mg, 0.15 mmol). La mezcla de reacción es calentada por reflujo durante 15 horas. La mezcla de reaccion es diluida con etil acetato (50 mL), lavada con agua y salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografia en columna flash (gel de sílice, 1-5% de cloruro de metanol/metileno) proveesl compuesto del título en forma pura. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.01 (m, 3H), 0.73 (m, 3H).

Etapa 2

3-[(Dipropilamino)carbonil]-5-(1H-imidazola-2-il)ácido benzoico

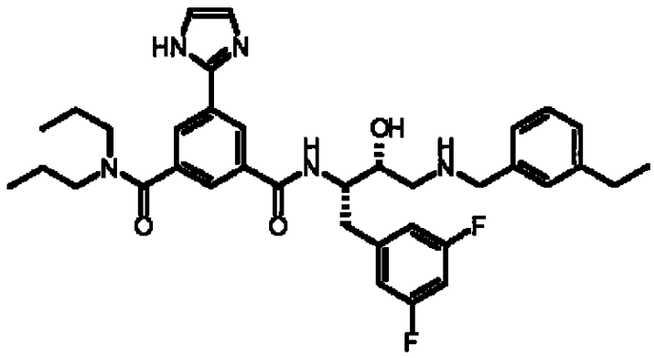


A una solución agitada del éster de la Etapa 1 (260 mg, 0.79 mmol) en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (8 mL) se agrega hidróxido de litio (140 mg, 3.3 mmol). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, y es concentrada bajo presión reducida. El residuo es particionado entre agua (10 mL) y dietil éter (10 mL). La capa acuosa es acidificada a un pH de 4 - 5 con 1 N ácido clorhídrico y extraída con 3:1 cloroformo/2-propanol (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (sulfato de sodio), filtradas, y concentradas bajo presión reducida para proveer el compuesto del título. ^{1}H NMR (300

MHz, CD3OD) d 8.64 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Etapa 3

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1H-imidazola-2-il)-N3,N3-dipropilisoftalamida



A una solución agitada de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1H-imidazola-2-il)ácido benzoico (250 mg, 0.79 mmol), diisopropiletilamino (103 mg, 0.8 mmol), y HBTU (330 mg, 0.87 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) fue agregado a la mezcla de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol preparada por el método del EJEMPLO 2472 (322 mg, 0.79 mmol) y diisopropiletilamino (206 mg, 1.6 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 4 horas y concentrada bajo presión reducida. El residuo es diluido con etil acetato (20 mL), lavado con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, secado (sulfato de sodio), filtrado, y concentrado bajo presión reducida. La purification por cromatografía de columna flash (gel de sílice, 5:95 cloruro de metanol/metileno) provee el compuesto del título en

689
691

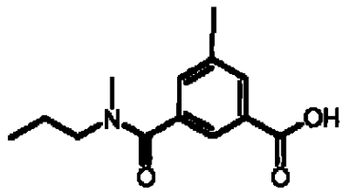
forma pura. APCI MS *m/z* 632.3 [M + H]$^+$.

EJEMPLO 2363

N^1-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-metil-5-(1,3-oxazola-2-il)-N3-propilisoftalamida

Etapa 1

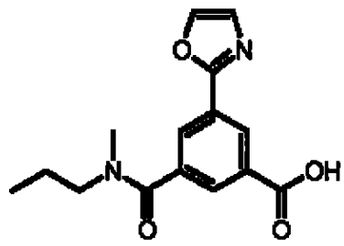
Methil 3-iodo-5-{[metil(propil)amino]carbonil}benzoato



Al ácido benzoico 3-iodo-5-(metoxicarbonil) (1.0 g, 3.3 mmol), preparado como en el EJEMPLO 2481, Etapa 1, y diisopropiletilamina (1.7 mL, 9.8 mmol) en DMF (10 mL) se agregó *O*-(7-Azabenzotriazola-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 1.5 g, 3.9 mmol) luego *N*-metilpropilamina (503 µL, 4.9 mmol). La solución es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución es diluida en etil acetato y lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica es secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título en forma cruda. Este material es purificado por cromatografía de flash (40% de etil acetate/hexano) para otorgar el compuesto del título purificado. MS (ESI) [M+H$^+$] = 362.4.

Etapa 2

3-{[Metil(propil)amino]carbonil}-5-(1,3-oxazola-2-il)ácido benzoico

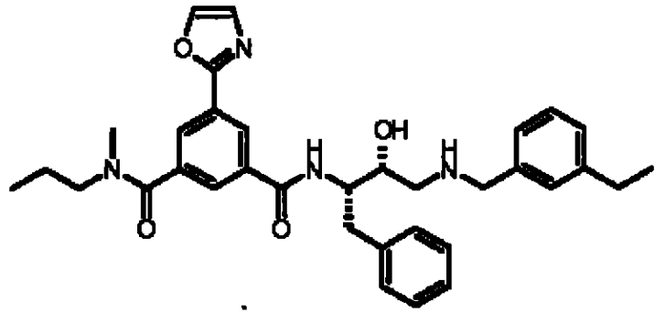


A una solución agitada a -70° C de oxazole (330 mg, 4.8 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) es agregado *n*-butillitio (1.6 M en hexanos, 3.3 mL, 5.3 mmol). Luego de 30 minutos, cloruro de zinc, (1 M en dietil éter, 14.5 mL, 14.5 mmol) es agregado y la mezcla de reacción es calentada a 0° C durante 1 hora. Se agregó a la mezcla una solución de metilo 3-iodo-5-{[metil(propil)amino]carbonil}benzoato (1.6 g, 4.5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) seguido por paladio (0) tetrakis(trifenilfosfeno) (221 mg, 0.19 mmol). La mezcla de reacción es calentada por reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción es enfriada, diluida con etil acetado, lavada con agua y salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columan de flash (gel de sílice, 60% de etil acetato/hexano) prove un sólido. El sólido es redisuelto en 1:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (9 mL), y monohidrato de hidróxido de litio (311 mg, 7.4 mmol) es agregado y agitado durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción es diluida en cloroformo y lavada con 1N ácido clorhídrico (aq), agua, y salmuera, secado (sulfato de sodio), filtrada y concentrada bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título. ESI MS m/z 287.3 $[M - H]^-$.

Etapa 3

686
693

N^1-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-metilo-5-(1,3-oxazola-2-il)-N^3-propilisoftalamida



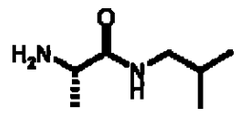
A 3-{[methil(propil)ameno]carbonil}-5-(1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico (206 mg, 0.71 mmol) en DMF (5 mL) es agregado diisopropiletilamina (174 µL, 1.1 mmol), HATU (323 mg, 0.85 mmol), luego (2R,3S)-3-amino-1-[(3-etilbencil)amino]-4-fenilbutano-2-ol dihidrocloruro preparada por el método del EJEMPLO 2472 (292 mg, 0.79 mmol). La reacción es agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción es particionada entre cloroformo y agua. La capa orgánica es lavada con 1 N ácido clorhídrico, bicarbonate de sodio saturado, y salmuera, secado (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% metanol/cloroformo) otorga el compuesto del título. ESI MS m/z 569.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2364

Etapa 1

N^1- Isobutil-L-alanenamida

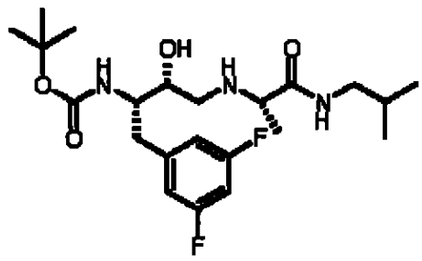
694



Boc-L-alanina (5.0 g, 26.4 mmol), isobutilamina (2.9 mL, 29.1 mmol), diisopropiletilamina (11.5 mL, 66 mmol), y HOBt (3.6 g, 26.4 mmol) en anhidro DMF (15 mL) es agitado durante 15 minutos. El EDC es agregado, y la reacción es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción es diluida en etil acetato y lavada con 1 N ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, secado (sulfato de magnesio), filtrado, y concentrado bajo presión reducida. El residuo es redisuelto en 4N ácido clorhídrico en dioxano (30 mL) y agitado por 2 horas. La solución es concentrada bajo presión reducida, disuelta en cloroformo y lavada con 1 N NaOH (aq). La capa acuosa es extraída con cloroformo, y los orgánicos acumulados fueron secados (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título. ESI MS *m/z* 145.2 [M + H]$^+$.

Etapa 2

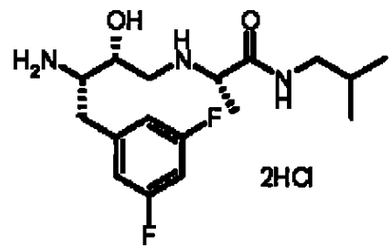
[1-(3,5-Difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(1-isobutilcarbamoil-etilamino)-propil]-ácido carbámico tert-butil éster



N^1- Isobutil-L-alanenamida (3.8 g, 26 mmol) y tert-butil (1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-oxiran-2-il]etilcarbamato preparado por el método en el EJEMPLO 3 (3.1 g, 10.4 mmol) en isopropanol (50 mL) son accionados por reflujo durante 4 horas. La reacción es enfriada y concentrada bajo presión reducida. La purification por cromatografía en columna flash (sílice, 8% metanol/cloroformo) otorga el compuesto del título. ESI MS m/z 444.1 $[M + H]^+$.

Etapa 3

N^2-[(2R,3S)-3-Amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]-N^1-Isobutil-L-alanenamida dihidrocloruro

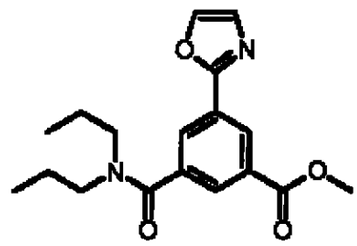


[1-(3,5-Difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(1-isobutilcarbamoil-etilamina)-propil]-ácido carbámico tert-butil ester (2.7 g, 6 mmol) es disuelto en ácido clorhídrico en excess 4N, y la reacción es agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución es concentrada bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título. ESI MS m/z 344.3 $[M +H]^+$.

Etapa 4

Metil 3-[(dipropilamina)carbonil]-5-(1,3-oxazola-2-il)benzoato

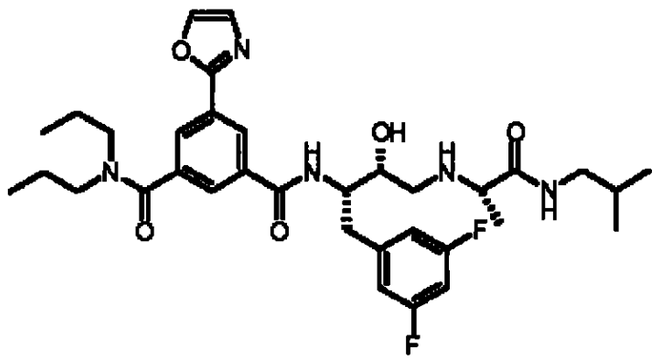
696



3-[(Dipropilamina)carbonil]-5-ácido iodobenzoico (12 g, 32 mmol) es disuelto en 20% de metanol/benceno (480 mL), y 2M trimetilsilildiazometano en hexano (19 mL, 38 mmol) es lentamente agregado. Una vez realizada la adición, la solución es concentrada bajo presión reducida para otorgar metilo 3-[(dipropilamina)carbonil]-5-iodobenzoato para utilizar sin realizar una purificación adicional en la siguiente reacción. A una solución agitada a -70° C de oxazola (120 mg, 1.7 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) es agregado n-butillitio (1.6 M en hexanos, 1.2 mL, 1.9 mmol). Luego de 30 minutos, se agrega cloruro de zinc (1 M en dietil éter, 5.2 mL, 5.2 mmol) y la mezcla de reacción es calentada a 0° C durante 1 hora. A esta mezcla se agregó una solución de metilo 3-[(dipropilamina)carbonil]-5-iodobenzoato (643 mg, 1.6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) seguido por paladio (0) tetrakis(trifenilfosfeno) (80 mg, 0.07 mmol). La mezcla de reacción es calentada por reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción es enfriada, diluida con etil acetato, filtrada, lavada con bicarbonato de sodio saturado, agua, y salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por columna de flash (gel de sílice, 60% de etil acetato/hexano) provee el compuesto del título en forma pura. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) d 8.77 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (s, 1H) 7.32 (s, 1H), 3.52 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.97 (t, 3H), 0.79 (t, 3H).

Etapa 5

N-[1-(3,5-Difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(1-isobutilcarbamoiletilamina)-propil]-5-oxazola-2-il-N',N'-dipropilisoftalamida



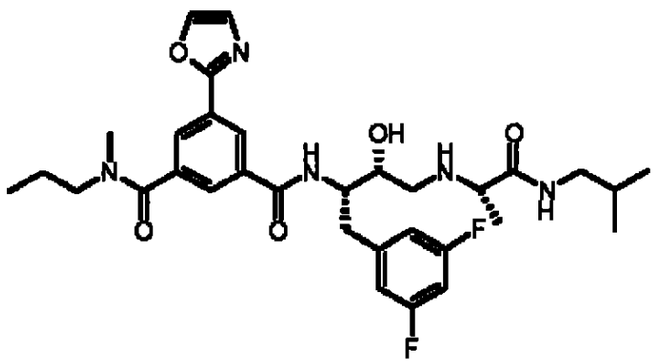
Metil 3-[(dipropilamina)carbonil]-5-(1,3-oxazola-2-il)benzoato (430 mg, 1.3 mmol) es disuelto en 1:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (9 mL), y monohidrato de hidróxido de litio (110 mg, 2.6 mmol) es agregado y agitado durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción es concentrada bajo presión reducida y es agregado el cloroformo. La solución is lavada con 1N ácido clorhídrico (aq). La capa acuosa es reextraída con cloroformo, y los orgánicos acumulados son lavados con salmuera. La solución es concentrada bajo presión reducida.

A este residuo redisuelto en DMF (5 mL) se agregó diisopropiletilamina (438 µL, 2.52 mmol), HATU (289 mg, 0.76 mmol), luego N^2-[(2R,3S)-3-amano-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]-N^1-Isobutil-L-alanenamida dihidrocloruro (288 mg, 0.69 mmol). La reacción es agitada 4 horas a temperature ambiente. La reacción es particionada entre cloroformo y agua. La capa orgánica es lavada con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de

flash en columna (sílice, 8% metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título. ESI MS *m/z* 642.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2365

N-[1-(3,5-Difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(1-isobutilcarbamoil-etilamina)-propil]-N'-metil-5-oxazola-2-il-N'-propil-isoftalamida



A 3-{[Metil(propil)amino]carbonil}-5-(1,3-oxazola-2-il)ácido benzoico preparado por el método en el EJEMPLO 2363 en DMF (5 mL) fue agregado diisopropiletilamina (361 µL, 2.1 mmol), HATU (237 mg, 0.62 mmol), luego dihidrocloruro preparadao por el método del EJEMPLO 2364 (237 mg, 0.57 mmol). La reacción es agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción is particionada entre cloroformo y agua. La capa orgánica es lavada con 1 N ácido clorhídrico, bicarbonate de sodio saturado, y salmuera, secado (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de metanol/cloroformo) otorga el compuesto del título. ESI MS *m/z* 614.4 $[M + H]^+$.

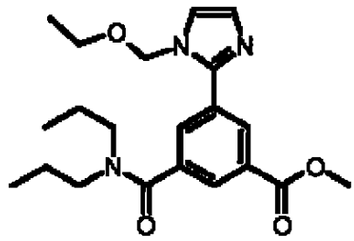
699

EJEMPLO 2366

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[1-(etoximetil)-1H-imidazola-2-il]-N3,N3-dipropilisoftalamida

Etapa 1

Metil 3-[(dipropilamina)carbonil]-5-[1-(etoximetil)-1H-imidazola-2-il]benzoato

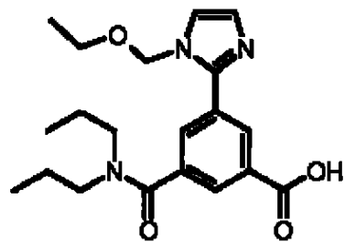


A una solución agitada a -70° C de etoxilmetilimidazola (*J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 3918*) (420 mg, 3.3 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) es agregado n-butillitio (1.6 M en hexanos, 2.3 mL, 3.6 mmol). Luego de 30 minutos, cloruro de zinc, (9.9 mL de una solución en dietil éter, 9.9 mmol) es agregado y la mezcla de reacción es calentada a 0° C durante 1 hora. Se agregó luego a esta mezcla metilo 3- [(dipropilamina)carbonil]-5-iodobenzoato (1.17 g, 3 mmol) seguido por paladio(0) tetrakis(trifenilfosfina) (173 mg, 0.15 mmol). La mezcla de reacción es calentada por reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción es diluida con etil acetado (50 mL),. lavada con agua y salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (gel de sílice, 1-5% de cloruro de

metanol/metileno) prove el compuesto del título en forma pura. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.52 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.59 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 0.99 (m, 3H), 0.75 (m, 3H).

Etapa 2

3-[(Dipropilamina)carbonil]-5-[1-(etoximetil)-1H-imidazola-2-il]ácido benzoico

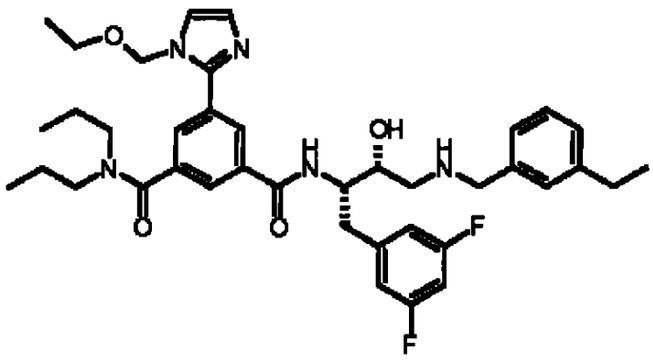


A una solución agitada del éster de la Etapa 1 (756 mg, 1.95 mmol) en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (12 mL) es agregado hidróxido de litio (170 mg, 4 mmol). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 42 horas, y concentrada bajo presión reducida. El residuo es particionado entre agua (10 mL) y cloroformo (10 mL). La capa acuosa es acidificada a un pH de 4 - 5 con ácido clorhídrico 1 N y extraída con 3:1 cloroformo/2-propanol (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (sulfato de sodio), filtradas, y concentradas bajo presión reducida para proveer el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) d 8.51 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.62 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.59 (m,

2H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.00 (m, 3H), 0.75 (m, 3H).

Etapa 3

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amina]-2-hidroxipropil}-5-[1-(etoximetil)-1H-imidazola-2-il]-N3,N3-dipropilisoftalamida

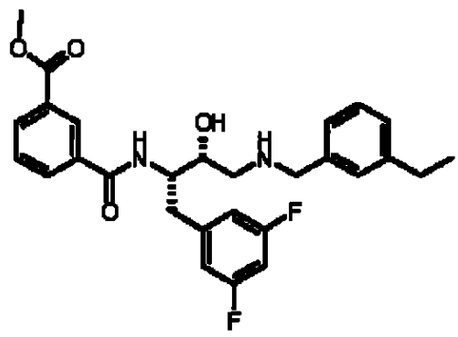


A una solución agitada de 3-[(dipropilamina)carbonil]-5-[1-(etoximetil)-1H-imidazola-2-il]ácido benozico (177 mg, 0.47 mmol), diisopropiletilamina (651 mg, 0.5 mmol), y HBTU (209 mg, 0.55 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) es agregada a la mezcla de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3- etilbencil)amino]butan-2-ol preparada por el método del EJEMPLO 2472 (196 mg, 0.48 mmol) y diisopropiletilamina (130 mg, 1.0 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 15 horas y concentrada bajo presión reducida. El residuo es diluido con etil acetato (20 mL), lavado con bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, secado (sulfato de sodio), filtrado, y concentrado bajo presión reducida. La purificación por

cromatografía de flash en columna (gel de sílice, 5:95 cloruro de metanol/metileno) provee el compuesto del título. APCI MS *m/z* 690.3 [M + H]⁺.

EJEMPLO 2368

Metil 3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amina]-2-hidroxipropil}amina)carbonil]benzoato



Se agregó al metil hidrógeno isoftalato (1.0 g, 5.6 mmol) en DMF/cloroformo (1:2, 15 mL) diisopropiletilamina (3.9 mL, 22 mmol), HATU (2.5 g, 6.7 mmol), luego (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro prepradao por el método del EJEMPLO 2472 (2.5 g, 6.1 mmol). La reacción es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción es particionada entre etil acetato y agua. La capa orgánica es lavada con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonate de sodio saturado y salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% metanol/cloroformo) otorga el compuesto del título. ESI MS m/z 497.3 [M + H]⁺.

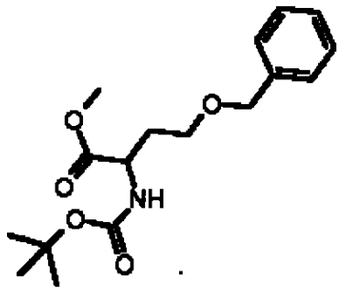
903

EJEMPLO 2369

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amina]-2-hidroxipropil}-3-[4-(2-hidroxietil)-1,3-oxazola-2-il]benzamida

Etapa 1

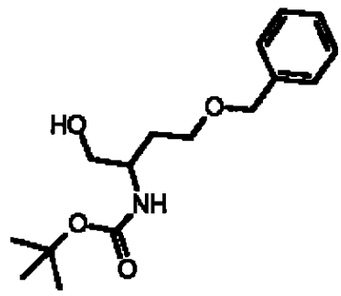
Methil O-bencil-N-(tert-butoxicarbonil)homoserinato



Se agregó a O-bencil-N-(tert-butoxicarbonil)homoserina (5.8 g, 18.9 mmol) en 20% metanol/benceno (72 mL) 2M trimetilsilildiazometano en hexano (12.3 mL, 24.5 mmol), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1.5 h. La solución es concentrada bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título en forma pura. ESI MS *m/z* 324.2 [M + H]$^+$.

Etapa 2

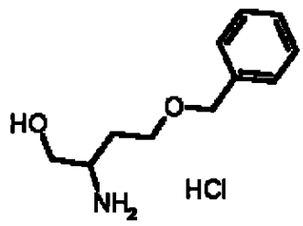
tert-Butil 3-(benciloxi)-1-(hidroximetil)propilcarbamato



Se agregó a una solución enfriada por hielo de metil O-bencil-N-(tert-butoxicarbonil) homoserenato (6 g, 18.6 mmol) en etanol absoluto (100 mL) borohidruro de sodio (2.8 g, 74.2 mmol), y la reacción fue accionada por reflujo durante 2 horas. La solución es enfriada, es agregado carbonato de potasio saturado en exceso, y es agitada 16 horas a temperatura ambiente. El etanol es extraído bajo presión reducida, y la soluci6 acuosa es extraída con cloroformo. La capa orgánica es lavada con bicarbonato de sodio saturado, sulfato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título. ESI MS m/z 296.2 $[M + H]^+$.

Etapa 3

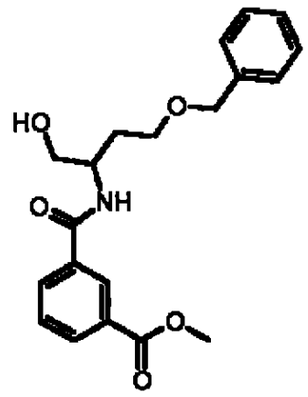
2-Amino-4-(benciloxi)butano-1-ol hidrocloruro



tert-Butil 3-(benciloxi)-1-(hidroximetil)propilcarbamato (5 g, 17 mmol) es disuelto en ácido clorhídrico 4 N en dioxano (21 mL) y agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución es concentrada bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título en forma pura. ESI MS m/z 196.1 $[M + H]^+$.

Etapa 4

Metil 3-({[3-(benciloxi)-1-(hidroximetil)propil]amina}carbonil)benzoato



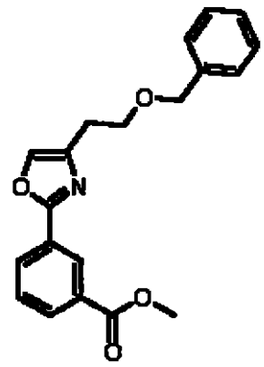
Metil hidrógeno isoftalato (1.5 g, 8.2 mmol), 2-amino-4-(benciloxi)butan-1-ol hidrocloruro (2 g, 8.6 mmol), diisopropiletilamina (4.2 mL, 24.7 mmol), y HATU (3.8 mg, 9.9 mmol), en DMF (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción es diluida en ethil acetate y lavada con agua, ácido clorhídrico 1N (aq), bicarbonato de sodio saturado, salmuera, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (gel de sílice, 4% de metanol/cloroformo) provee el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) d 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, 1H,

706

J= 7.9 Hz), 7.86 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 7.43 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 7.42-7.35 (m, 5 H), 4.59 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88-3.72 (m, 4H), 3.53 (s, 1H), 2.08 (m, 2H).

Etapa 5

Metil 3-{4-[2-(benciloxi)etil]-1,3-oxazola-2-il}benzoato



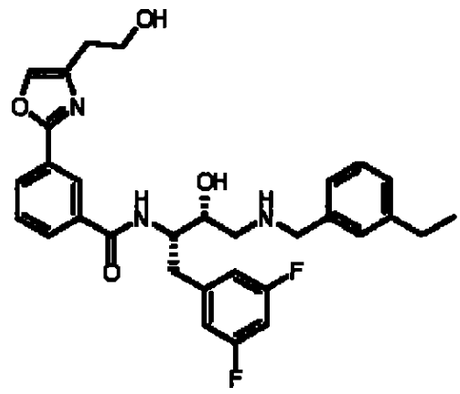
Se agregó a metil 3-({[3-(benciloxi)-1-(hidroximetil)propil]amina}carbonil)benzoato (1.3 g, 3.6 mmol) en cloruro de metileno saturado en agua (20 mL) bromuro de sodio (187 mg, 1.8 mmol) y agua (2.75 mL), luego TEMPO (6 mg, 0.04 mmol) con agitación vigorosa. El bicarbonato de sodio (115 mg) y 6% de hipoclorito de sodio (5 mL) es agregado y agitado durante 1 hora. Se agregóp 6% de hipoclorito de sodio (1 mL) cada hora Durant 3 horas.

Tiosulfato de sodio saturado en exceso es agregado y agitado 30 minutos. La mezcla es particionada, y la capa orgánica es lavada con salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada y concentrada bajo presión reduced. El residuo es disuelto en tetrahidrofurano anhidro (4 mL), e hidróxido (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, sal interna (670 mg, 2.8

mmol). La reacción es calentada por microondas (100 W, 2 minutos) en un recipiente sellado, enfriada, filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (gel de sílice, 40% de etil acetato/hexanos) otorgó el compuesto del título. ESI MS *m/z* 338.3 $[M + H]^+$.

Etapa 6

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[4-(2-hidroxietil)-1,3-oxazola-2-il]benzamida



Metil 3-{4-[2-(benciloxi)etil]-1,3-oxazola-2-il}benzoato (300 mg, 0.9 mmol), 20% de paladio(II) hidróxido en carbón (65 mg), y ciclohexeno (3 mL) en etanol absoluto (3 mL) fue accionado por reflujo durante 1 hora. La reacción es enfriada, filtrada a través de tierra de diatomeas, y concentrada bajo presión reducida. El residuo es redisuelto en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL) es agregado hidróxido de litio (75 mg, 1.8 mmol). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 3 horas, y concentrada bajo presión reducida. El residuo es disuelto en DMF (5 mL), y fueron agregadas diisopropiletilamina (625 µL, 3.6 mmol), HATU (540 mg, 1.4 mmol), y (2R,3S)-3-amina-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-

708

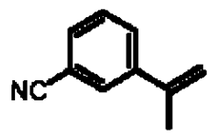
etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro preparado por el método del EJEMPLO 2472 (407 mg, 1 mmol). La reacción es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción es diluida con cloroformo, lavada con agua, ácido clorhídrico 1N (aq), bicarbonato de sodio saturado, salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título. ESI MS *m/z* 550.3 [M + H]$^+$.

EJEMPLO 2370

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazola-2-il)isoftalamida

Etapa 1

3-Isopropenilbenzonitrilo

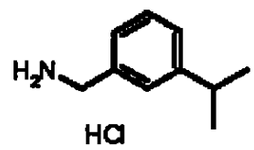


Se agregó a una solución agitada de ácido 3-cianofenilborónico (10.0 g, 68.05 mmol) disuelto en DME (340 mL), 2-bromopropeno (6.86 g, 56.7 mmol), y carbonato de sodio (62.3 mL de una solución 2 M en agua, 124.7 mmol). La mezcla de reacción es desgasificada por 20 minutos con nitrógeno.

Se agregó tetrakis(trifenilfosfeno)paladio(0) (2.54 g, 2.2 mmol, la mezcla de reacción desgasificada por 10 minutos, y calentada por reflujo toda la noche. La mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente y luego particionada entre hexanos y agua. La capa acuosa es extraída con hexanos (3 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (sulfato de magnesio), filtradas, y concentradas bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (9:1 hexanos/etil acetato) provee el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) d 7.96 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H) 5.58 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 2.13 (s, 3H).

Etapa 2

3-Isopropilbencilamina hidrocloruro

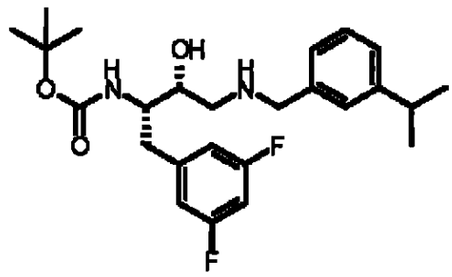


Una solución de 3-isopropenilbenzonitrilo (6.0 g, 41.9 mmol) y 10% Pd/C (600 mg) en etanol (65 mL) y ácido acético (2.4 mL) es desgasificada con nitrógeno durante 15 minutos, y agitada bajo una atmósfera de hidrógeno a 50 psi durante 12 horas. La mezcla de reacción es filtrada a través de tierra de diatomeas y concentrada bajo presión reducida para proveer un aceite. El aceite es disuelto en metanol (5 mL) y se agrega ácido clorhídridco (15 mL de una solución de 1 M en dietil éter). El precipitado resultante es reunido por filtración para proveer el compuesto del título. APCI MS m/z 149 $[M + H]^+$.

710

Etapa 3

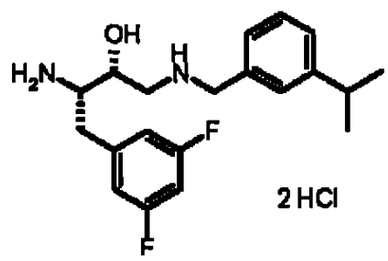
tert-Butil (1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propilcarbamato



tert-Butil (1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-oxiran-2-il]etilcarbamato (2.0 g, 6.7 mmol) y 3-isopropilbencilamina hidrocloruro (2.5 g, 13.5 mmol) en isopropanol (60 mL) fueron accionados por reflujo durante 3 horas. La reacción fue enfriada y agitada durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida, redisuelta en cloroformo, lavada con ácido hidroclórico 1N, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 7% de metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título en forma pura. ESI MS m/z 449.3 $[M + H]^+$.

Etapa 4

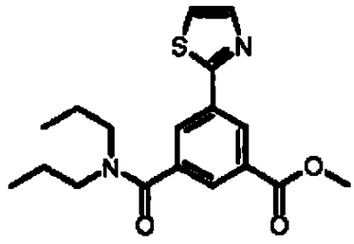
(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-isopropilbencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro



tert-Butil (1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propilcarbamato (1.5 g, 3.3 mmol) fue disuelto en ácido clorhídrico 4 N en dioxano (20 mL), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla es concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS m/z 349.2 $[M + H]^+$.

Etapa 5

Metil 3-[(dipropilamina)carbonil]-5-(1,3-tiazola-2-il)benzoato

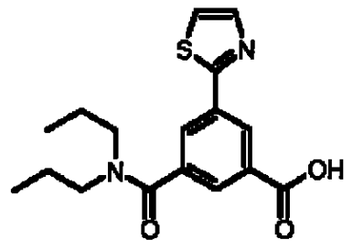


Se agregó a 0.5 M bromuro de zinc tiazola en tetrahidrofuranoo (45 mL), metil 3-[(dipropilamino) carbonil]-5-iodobenzoato (8.6 g, 21.4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (130 mL) seguido por paladio(0) tetrakis(trifenilfosfeno) (2 g, 1.7 mmol). La mezcla de reacción es calentada por reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción es diluida con etil acetato (50 mL), lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado, y

salmuera, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (gel de sílice, 35% etil acetato/hexanos) provee el compuesto del título. ESI MS m/z 347.1 $[M + H]^+$.

Etapa 6

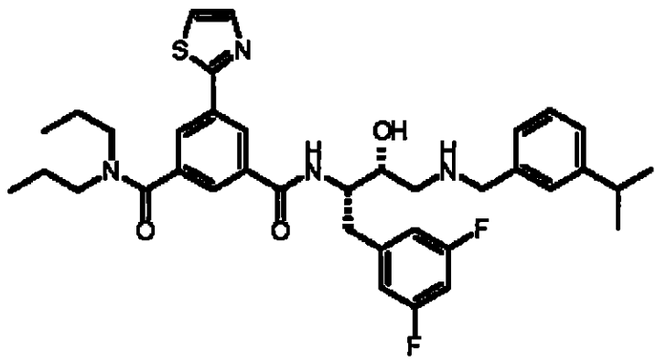
3-[(Dipropilamina)carbonil]-5-(1,3-tiazola-2-il)ácido benozico



Metil 3-[(dipropilamina)carbonil]-5-(1,3-tiazola-2-il)benzoato (4.4 g, 12.8 mmol) fue disuelto en 1:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (60 mL), y monohidrato de hidróxido de litio fue agregado (1.1 g, 25.6 mmol). La reacción es agitada durante 15 minutos y es concentrada bajo presión reducida. El residuo es diluido en cloroformo y lavado con agua, salmuera, secado (sulfato de magnesio), filtrado, y concentrado bajo presión reducida para otorogar el compuesto del título. ESI MS m/z 333.1 $[M + H]^+$.

Etapa 7

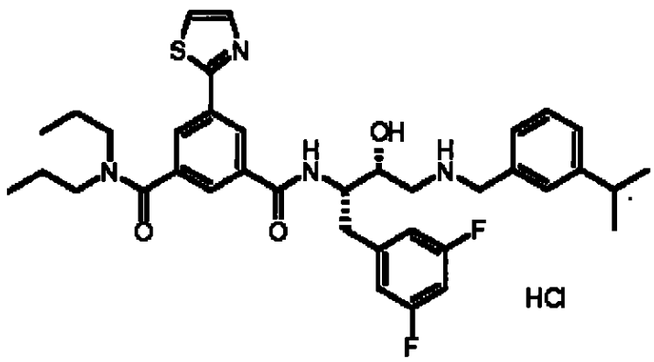
N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amina]propil}-N3,N3-dipropil-5-(1,3-tiazola-2-il)isoftalamida



Se disolvió 3-[(Dipropilamina)carbonil]-5-(1,3-tiazola-2-il)ácido benzoico en DMF (8 mL), y diisopropiletilamina (456 µL, 2.6 mmol), HATU (342 mg, 0.9 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amina-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-isopropilbencil)amina]butan-2-ol dihidrocloruro (350 mg, 0.83 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción fue particionada entre etil acetato y agua. La capa orgánica fue lavada con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título como la base libre. ESI MS *m/z* 663.3 [M + H]⁺.

EJEMPLO 2371

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-N3,N3-dipropil-5-(1,3-tiazola-2-il)isoftalamida hidrocloruro



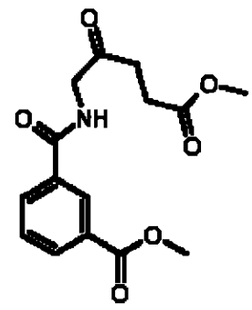
Se disolvió N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-N3,N3-dipropil-5-(1,3-tiazola-2-il)isoftalamida (180 mg, 0.27 mmol) en ditil éter (5 mL) y fue agregado ácido hidroclórico 1N en dietil éter (2 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS m/z 663.3 [M + H]$^+$.

EJEMPLO 2372

Metil 3-(2-{3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]fenil}-1,3-oxazola-5-il)propanoato

Etapa 1

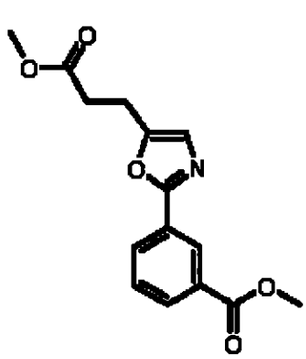
Metil 3-{[(5-metoxi-2,5-dioxopentil)amino]carbonil}benzoato



Fue disuelto metil hidrógeno isoftalato (1.8 g, 10.2 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) y DMF (10 mL), y diisopropiletilamina (4.4 mL, 25.5 mmol), HATU (4.6 g, 12.2 mmol), y fueron agregados ácido metil éster hidrocloruro 5-aminolevulínico (2 g, 11.2 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción fue particionada entre etil acetato y agua. La capa orgánica es lavada con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 4% de metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título. ESI MS m/z 306.1 $[M - H]^-$.

Etapa 2

Metil 3-[5-(3-metoxi-3-oxopropil)-1,3-oxazola-2-il]benzoato

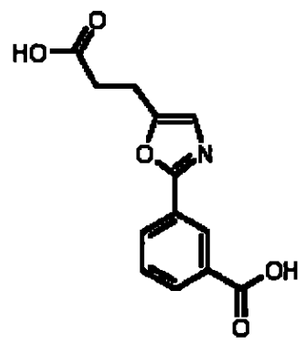


316

Se disolvió metil 3-{[(5-metoxi-2,5-dioxopentil)amino]carbonil}benzoato (520 mg, 1.7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 mL), e hidróxido (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, sal intera (810 mg, 3.4 mmol). La reacción es calentada en microondas (100 W, por 2 minutos) en un recipiente sellado, enfriada, filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (gel de sílice, 40% de etil acetato/hexanos) otorgó el compuesto el título. ESI MS *m/z* 290.1 $[M + H]^+$.

Etapa 3

3-[5-(2-Carboxietil)-1,3-oxazol-2-il]ácido benzoico

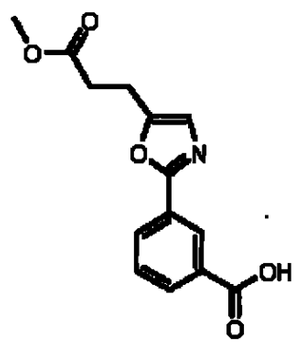


Se agregó al metil 3-[5-(3-metoxi-3-oxopropil)-1,3-oxazola-2-il]benzoato (400 mg, 1.3 mmol) en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (8 mL) monohidrato de hidróxido de litio (112 mg, 2.7 mmol), y la reacción fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó más monohidrato de hidróxido de litio (225 mg, 5.4 mmol) y la reacción fue agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción fue tratada con ácido clorhídrico concentrado en exceso en un precipitado. El precipitado fue filtrado para otorgar el compuesto del título. ESI MS m/z 260.1 $[M - H]^-$.

717

Etapa 4

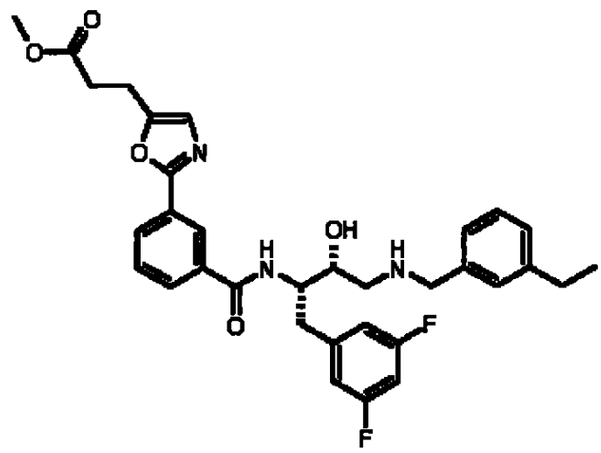
3-[5-(3-Metoxi-3-oxopropil)-1,3-oxazola-2-il]ácido benzoico



Se agregó al 3-[5-(2-carboxietil)-1,3-oxazola-2-il]ácido benzoico (317 mg, 1.2 mmol) en metanol (5 mL) cloruro de tionilo (4.4 µL, 0.06 mmol), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución fue concentrado bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título. ESI MS m/z 274.1 $[M - H]^-$.

Etapa 5

Metil 3-(2-{3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]fenil}-1,3-oxazola-5-il)propanoato

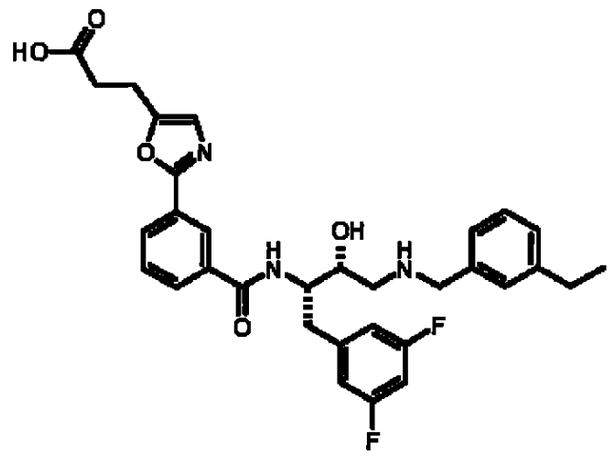


3-[5-(3-Metoxi-3-oxopropil)-1,3-oxazola-2-il]ácido benzoico (285 mg, 1.0 mmol) fue disuelto en cloruro metileno (5 mL) y DMF (5 mL), y diisopropiletilamina (695 µL, 4.0 mmol), HATU (472 g, 1.2 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro preparado por el método del EJEMPLO 2472 (448 mg, 1.1 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción es particionada entre etil acetato y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica es lavada con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título. ESI MS m/z 591.9 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2373

3-(2-{3-[({(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]fenil}-1,3-oxazola-5-il)ácido propanóico

719



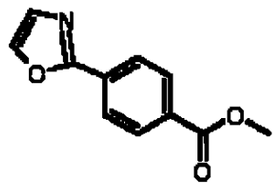
Metil 3-(2-{3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]fenil}-1,3-oxazola-5-il)propanoato (70 mg, 0.12 mmol) y monohidrato hidróxido de litio (10 mg, 0.24 mmol) en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (6 mL) fue agitado a temperatura ambiente durante 1.5 hora. La reacción fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue lavado con ácido clorhídrico 1N (aq), luego cloroformo, y el sólido fue secado bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título. ESI MS m/z 578.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2374

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-oxazola-2-il)benzamida

Etapa 1

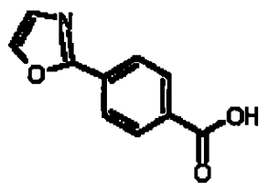
Metil 4-(1,3-oxazola-2-il)benzoato



Se agregó a una solución agitada de oxazola de -70° C, (190 µL, 3.8 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) *n*-butil litio (2.6 mL de una solución en hexanos 1.6 M, 4.2 mmol). Luego de 30 minutos, se agregó cloruro de zinc (11.5 mL de una solución de 1.0 M en dietil éter, 11.5 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 0 °C y fueron agregados metil 4-iodobenzoato (1 g, 3.8 mmol) y palladio(0) tetrakis(trifenilfosfeno) (530 mg, 0.4 mmol). La mezcla de reacción es calentada a 70° C durante 20 horas bajo argón, enfriada a temperatura ambiente, y luego particionada entre etil acetato y agua. La capa orgánica es lavada con agua, y salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (3:1 hexanos etil/acetato) otorgó el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.14 (s, 4H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 3.95 (s, 3H).

Etapa 2

4-(1,3-Oxazola-2-il)ácido benzoico

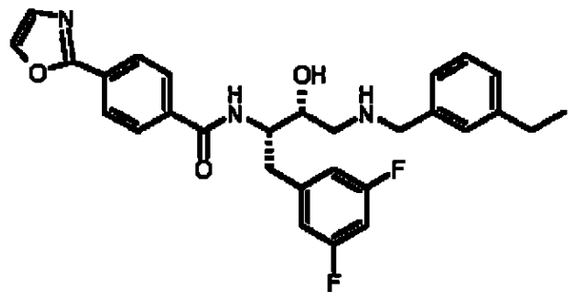


721

Se agregó a una solución agitada de metil 4-(1,3-oxazola-2-il)benzoato (690 mg, 3.4 mmol) en una mezcla de 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (20 mL) hidróxido de litio (430 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue particionada entre dietil éter y agua. La capa acuosa fue acidificada a pH 1 con ácido clorhídrico 1 N y se observó un precipitado. El sólido es reunido por filtración para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) d 8.14 (s, 4H), 8.05 (s, 1H), 7.36 (s, 1H).

Etapa 3

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-oxazola-2-il)benzamida



A una solución de 4-(1,3-oxazola-2-il)ácido benzoico (105 mg, 0.6 mmol), (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro (220 mg, 0.6 mmol), y HATU (210 mg, 0.6 mmol) agitando en cloruro de metileno (5 mL) se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (340 µL, 1.9 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue particionada entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sulfato de sodio),

722

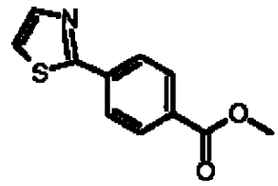
filtrada, y concentrada bajo presión reducida para obtener un sólido crudo. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, gradiente 96:4 a 93:7 metileno cloruro/metanol) otorgó el compuesto del título. ESI MS m/z 506.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2373

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-tiazola-2-il)benzamida

Etapa 1

Metil 4-(1,3-tiazola-2-il)benzoato



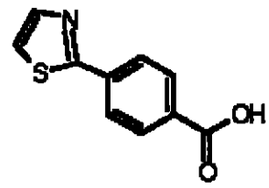
A una solución agitada de -70°C, de tiazola (270 µL, 3.8 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó litio n-butil (2.6 mL de una solución de 1.6 M en hexanos, 4.2 mmol). Luego de 30 minutos, se agregó cloruro de zinc (11.4 mL de una solución 1.0 M en dietil éter, 11.4 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 0 °C y fueron agregados metil 4-iodobenzoato (1 g, 3.8 mmol) y palladio(0)tetrakis(trifenilfosfeno) (530 mg, 0.4 mmol). La mezcla de reacción es calentada a 70° C durante 20 horas bajo argón, enfriada a temperatura ambiente, y luego particionado entre etil acetato y agua. La purificación por cromatografía de flash en columna (3:1 hexanos/etil acetato) otorgó el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.14-8.03 (m, 4H), 7.93-7.92 (m, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 3.95 (s,

723

3H).

Etapa 2

4-(1,3-Tiazola-2-il)ácido benzoico

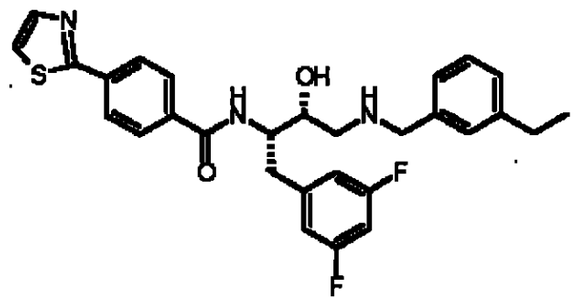


Se agregó a una solución agitada de metil 4-(1,3-tiazola-2-il)benzoato (560 mg, 2.6 mmol) en una mezcla de 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (20 mL) hidróxido de litio (322 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente es extraído bajo presión reducida y el residuo es particionado entre dietil éter y agua. La capa acuosa fue acidificada a un pH 1 con ácido clorhídrico 1 N y fue observado un precipitado. El sólido es reunido por filtración para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) d 8.14-8.05 (m, 4H), 7.95- 7.93 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H).

Etapa 3

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-tiazola-2-il)benzamida

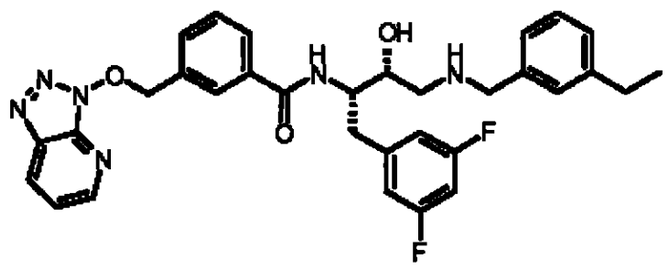
724



A una solución de 4-(1,3-tiazola-2-il)ácido benzoico (110 mg, 0.6 mmol), (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro (220 mg, 0.6 mmol), y HATU (210 mg, 0.6 mmol) agitando en cloruro de metileno (5 mL) se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (340 µL, 1.9 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue particionada entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica fue lavada con agua, salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, gradiente 92:8 metileno cloruro/metanol) otorgó el compuesto del título. ESI MS m/z 522.2 [M + H]⁺.

EJEMPLO 2376

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-ethilbencil)ameno]-2-hidroxipropil}-3-[(3H-[1,2,3]triazola[4,5-b]piridina-3-iloxi)metil]benzamida



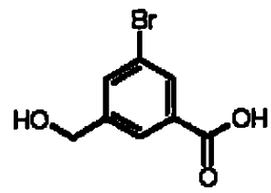
Se agregó al 3-(bromometil)ácido benzoico (200 mg, 0.93 mmol) y diisopropiletilamina (566 µL, 3.26 mmol) en DMF (5 mL), HATU (424 mg, 1.12 mmol), y la reacción fue agitada durante 5 minutos. A esta reacción se agregó (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro preparado por el método del EJEMPLO 2472 (379 mg, 0.93 mmol), y la reacción fue agitada durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno, lavada con ácido clorhídrico 1 N (15 mL), bicarbonate de sodio saturado (15 mL), y salmuera. La capa orgánica fue luego secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía el columna de flash (sílice, 8% metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título. ESI MS *m/z* 587.4 [M + H]$^+$.

EJEMPLO 2377

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-3-{[(2-hidroxietil)(propil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro

Etapa 1

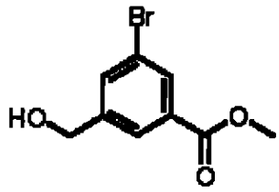
3-Bromo-5-(hidroximetil)ácido benzoico



Se agregó a una solución enfriada por hielo de 3-bromo-5-(metoxicarbonil)ácido benzoico preparada por el método en la Preparación 2 (10.3 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano anhidro, borohidruro de litio (12 g, 550 mmol) gota a gota por porción. La reacción fue agitada durante 4 horas a su temperatura. Se agregó etanol absoluto (20 mL) gota a gota, y la reacción fue agitada durante 1.5 hora. La reacción fue lentamente vaciada en hielo, y el 10 % del ácido clorhídrico (aq) fue agregado hasta que cesó la evolución de gas. La capa acuosa fue extraída con cloroformo, y la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título. ESI MS m/z 229, 231 $[M-H]^-$.

Etapa 2

Metil 3-bromo-5-(hidroximetil)benzoato

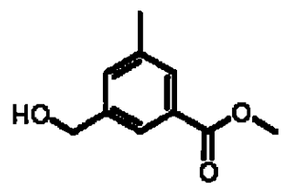


Se agregó al 3-bromo-5-(hidroximetil)ácido benzoico (7.0 g, 30 mmol) en 20% de metanol/benceno (100 mL), trimetilsilildiazometano (2M en

hexanos), y la reacción fue agitada durante 16 horas. La reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS *m/z* 244.0 $[M + H]^+$.

Etapa 3

Metil 3-(hidroximetil)-5-metilbenzoato



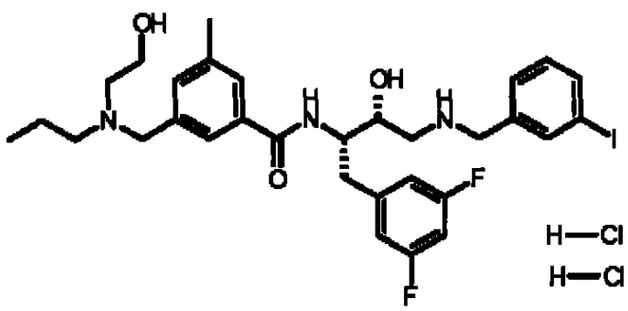
Se agregó a una solución agitada de metil 3-bromo-5-(hidroximetil)benzoato (3.0 g, 12.2 mmol) en dioxano (27 mL) carbonato de cesio (4.0 g, 12.2 mmol), carbonato de potasio (34 g, 24.4 mmol), y paladio(0) tetrakis(trifenilfosfeno) (704 mg, 0.61 mmol), seguido por trimetil boroxeno (1.7 mL, 12.2 mmol). La mezcla de reacción fue accionada por reflujo durante 5 horas, enfriada a temperatura ambiente, y luego particionada entre etil acetato y agua. Se agregó a una solución enfriada por hielo de metil O-bencil-N-(tert-butoxicarbonil) homoserenato (6 g, 18.6 mmol) en etanol absoluto (100 mL) borohidruro de sodio (2.8 g, 74.2 mmol), y la reacción fue accionada por reflujo durante 2 horas. La solución es enfriada, es agregado carbonato de potasio saturado en exceso, y es agitada 16 horas a temperatura ambiente. El etanol es extraído bajo presión reducida, y la solución acuosa es extraída con cloroformo. La capa orgánica fue lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 20% de etil

728

acetate/hexanos) otorgó el compuesto del título. ESI MS m/z 181.2 $[M + H]^+$.

Etapa 4

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-3-{[(2-hidroxietil)(propil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro

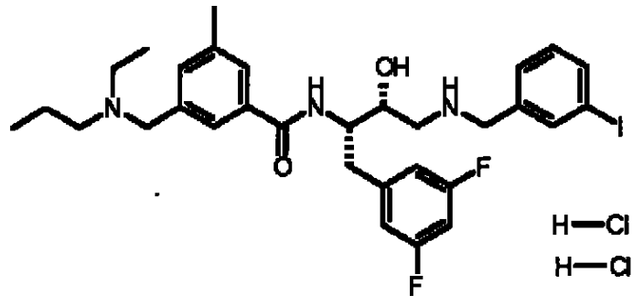


A una solución agitada de metil 3-(hidroximetil)-5-metilbenzoato (1.25, 7 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) a -30 °C fue agregado cloruro de metanosulfonil (752 µL, 9.7 mmol) seguido por trietilamina (1.95 mL, 14 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos a 0 °C. La reacción fue diluida en dietil éter y lavada con agua y salmuera fría, secada (sulfato de magnesio), filtrada y concentrada bajo presión reducida para otorgar un aceite. El residuo fue redisuelto en cloruro de metileno anhidro (22 mL). De esta solución de partida, se agregó 2 mL a una solución de *N*-hidroxietilpropilamina (115 µL, 1 mmol) en cloruro metileno anhidro (1 mL), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con ácido clorhídricio 1 N y bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La

purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 4% de metanol/cloroformo) otorgó la amina. La amina fue disuelta en 1:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (3 mL), y monohidrato de hidróxido de litio fue agregado (33 mg, 0.75 mmol). La reacción fue agitada durante 2 horas y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (3 mL), y diisopropiletilamina (261 µL, 1.5 mmol), HATU (214 mg, 0.56 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-iodobencil)amina]butan-2-ol dihidrocloruro (189 mg, 0.37 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y fue agregado ácido hidroclórico 1N en díetil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS m/z 666.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2378

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-3-{[etil(propil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



Similar al método descrito en el EJEMPLO 2377, Etapa 4, 2 mL de la

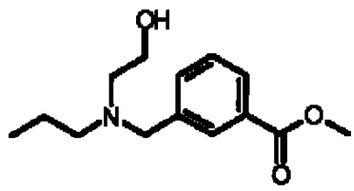
solución de partida fueron agregado a una solución de *N*-etilpropilamina (143 µL, 1 mmol) en cloruro de metilo anhidro (1 mL), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con ácido clorhídrico 1 N, y bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 4% de metanol/cloroformo) otorgó la amina. La amina fue disuelta en 1:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (3 mL), y fue agregado monohidrato de hidróxido de litio (42 mg, 1 mmol). La reacción fue agitada durante 2 horas y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (5 mL), y diisopropiletilamina (265 µL, 1.5 mmol), (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-iodobencil)amina]butan-2-ol dihidrocloruro (252 mg, 0.5 mmol), y HATU (237 mg, 0.62 mmol) fueron agregados. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10% de metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y se agregó ácido clorhídrico 1N en dieitl éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS *m/z* 650.2 [M + H]⁺.

EJEMPLO 2379

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-3-{[(2-hidroxietil)(propil)amino]metil}benzamida dihidrocloruro

Etapa 1

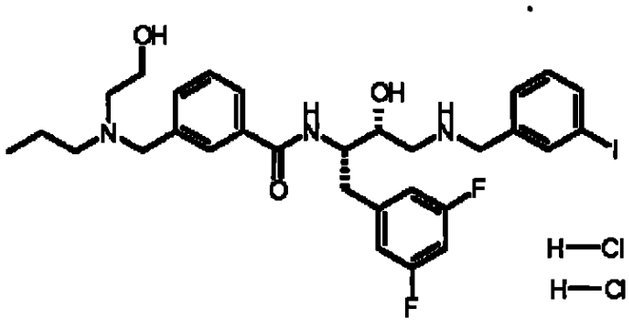
Metil 3-{[(2-hidroxietil)(propil)amina]metil}benzoato



Al 2-propilamenometanol (505 µL, 4.4 mmol) en cloroformo (20 mL) se agregó metil bromometilbenzoato (1 g, 4.4 mmol), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue lavada con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica fue luego secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de flash (sílica, 80% de etil acetato/hexanos) otorgó el compuesto del título. ESI MS m/z 252.3 $[M + H]^+$.

Etapa 2

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)ameno]propil}-3-{[(2-hidroxietil)(propil)amino]metil}benzamida dihidrocloruro



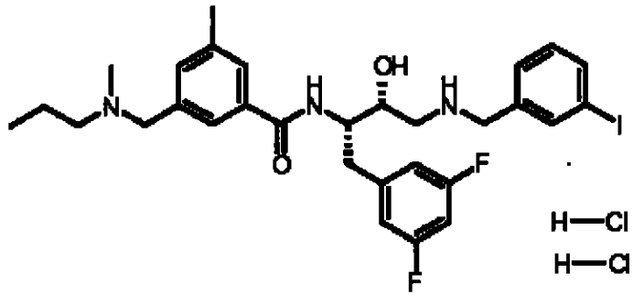
Metil 3-{[(2-hidroxietil)(propil)amina]metil}benzoato (500 mg, 2 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (170 mg, 4 mmol) fueron agitados

732

en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue concentrada bajo presión reducida y redisuelta en DMF (15 mL). Se agregó a esta solución (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-iodobencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro (1 g, 2 mmol), diisopropiletilamina (1.4 mL, 8 mmol), luego HATU (1.1 g, 3 mmol), y la reacción fue agitada durante 2 horas. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10% de metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (5 mL) y fue agregado ácido clorhídrico 1N en dietil éter (3 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS m/z 652.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2380

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-3-metil-5-{[metil(propil)amino]metil}benzamida dihidrocloruro

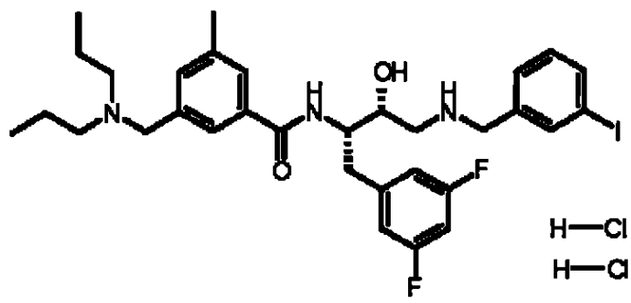


Similar al método descrito en el EJEMPLO 2377, Etapa 4, fueron agregados 2 mL de la solución de partida a una solución de *N*-metilpropilamina (103 µL, 1 mmol) en cloruro de metileno anhidro (1 mL), y

la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con ácido clorhídrico 1 N, y bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de (sílice, 4% de metanol/cloroformo) otorgó la amina. La amina fue disuelta en 1:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (3 mL), y se agregó monohidrato de hidróxido de litio (33 mg, 0.75 mmol). La reacción fue agitada durante 2 horas y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (3 mL), y diisopropiletilamina (261 µL, 1.5 mmol), HATU (214 mg, 0.56 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-iodobencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro (189 mg, 0.37 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuetlo en dietil éter (3 mL) y se agregó ácido clorhídrico 1N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS m/z 636.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2381

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-3-[(dipropilamina)metil]-5-metilbenzamida dihidrocloruro

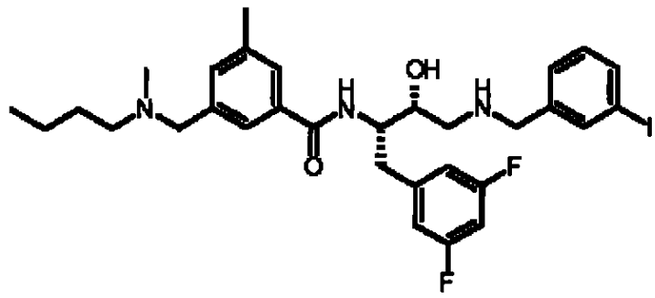


Similar al método descrito en el EJEMPLO 2377, en la Etapa 4, se agregó 2 mL de la solución de partida a una solución de dipropilamina (137 µL, 1 mmol) en cloruro de metileno anhidro (1 mL), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con ácido clorhídrico 1 N, y bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 4% de metanol/cloroformo) otorgó la amina. La amina fue disuelta en 1:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (3 mL), y se agregó monhidrato de hidróxido de litio (33 mg, 0.75 mmol). La reacción fue agitada durante 2 horas y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (3 mL), y diisopropiletilamina (261 µL, 1.5 mmol), HATU (214 mg, 0.56 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-iodobencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro (189 mg, 0.37 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y fue agregado ácido clorhídrico 1N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS *m/z* 664.2 $[M + H]^+$.

735 728

EJEMPLO 2382

3-{[Butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



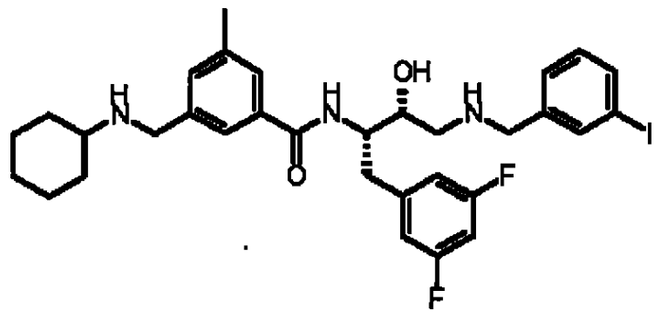
2 HCl

Similar al método descrito en el EJEMPLO 2377, en la Etapa 4, se agregó 2 mL de la solución de partida a una solución de *N*-metilbutilamina (118 µL, 1 mmol) en cloruro de metileno anhidro (1 mL), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con ácido clorhídrico 1 N, y bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 4% de metanol/cloroformo) otorgó la amina. La amina fue disuelta en 1:1:1 de tetrahidrofurano/metanol/agua (3 mL), y se agregó monohidrato de hidróxido de litio (33 mg, 0.75 mmol). La reacción fue agitada durante 2 horas y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (3 mL), y diisopropiletilamina (261 µL, 1.5 mmol), HATU (214 mg, 0.56 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-iodobencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro (189 mg, 0.37 mmol). La reacción

fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y fue agregado ácido clorhídrico 1N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS *m/z* 650.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2383

3-[(Ciclohexilamina)metil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



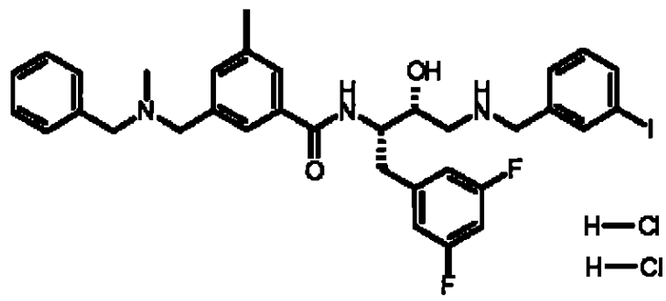
2 HCl

Similar al método descrito en el EJEMPLO 2377, en la Etapa 4, se agregó 2 mL de la solución de partida a una solución de ciclohexilamina (114 µL, 1 mmol) en cloruro de metileno anhidro (1 mL), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con ácido clorhídrico 1 N, y bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 4% de metanol/cloroformo)

otorgó la amina. La amina fue disuelta en 1:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (3 mL), y se agregó monohidrato de hidróxido de litio (33 mg, 0.75 mmol). La reacción fue agitada durante 2 horas y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (3 mL), y diisopropiletilamina (261 µL, 1.5 mmol), HATU (214 mg, 0.56 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-iodobencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro (189 mg, 0.37 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y fue agregado ácido clorhídrico 1N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS m/z 662.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2384

3-{[bencil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



Similar al método descrito en el EJEMPLO 2377, una solución

738

agitada de metil 3-(hidroximetil)-5-metilbezoato (1.0, 5.6 mmol) en cloruro de metileno (9 mL) a -30°C fue se agregó cloruro metanosulfonil (600 µL, 7.8 mmol) seguido por trietilamina (1.55 mL, 11 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a 0° C, luego filtrada. De esta solución de partida se agregó 2 mL a una solución de N-metilbencilamina (538 µL, 4.2 mmol) en cloruro de metileno anhidro (1 mL), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con bicarbonato de sodio saturado y solución salina, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 4% de metanol/cloroformo) otorgó la amina. La amina fue disuelta en 2:1:1 de tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL), y se agregó monohidrato de hidróxido de litio (90 mg, 2 mmol). La reacción fue agitada durante 16 horas y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (5 mL), y diisopropiletilamina (695 µL, 4 mmol), HATU (570 mg, 1.5 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-iodobencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro (505 mg, 1 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 7% de metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (1 mL) y fue agregado ácido clorhídrico 1N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS m/z 684.2 $[M + H]^+$.

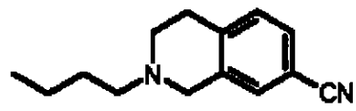
EJEMPLO 2385

2-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquenolina-7-carboxamida dihidrocloeueo

739

Etapa 1

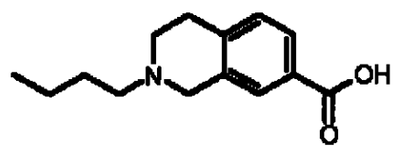
2-Butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquenolina-7-carbonitrilo



A una solución agitada enfriada por hielo, de 1,2,3,4-tetrahidroisoquenolina-7-carbonitrilo (*J. Med. Chem.* 1997, *40*, 3997) (485 mg, 3.1 mmol) y trietilamina (0.47 mL, 3.4 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se agregó DMAP (37 mg, 0.3 mmol) y bromobutano (0.5 mL, 4.6 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 20 horas, diluida con cloruro de metileno, lavada con agua, y solución salina, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación de flash en columna (sílice, 50% de etil acetato/hexanos) obtuvo el compuesto del título. ESI MS *m/z* 215 $[M + H]^+$.

Etapa 2

2-Butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquenolina-7-ácido carboxílico



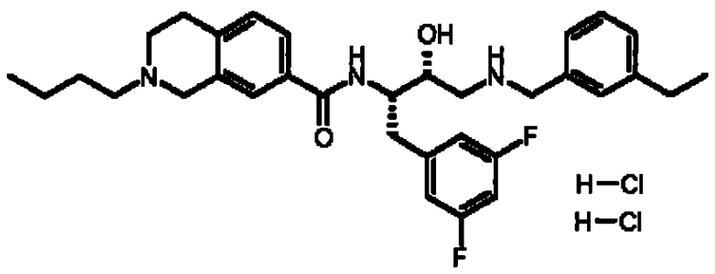
Un tubo sellado el cual contenía una solución de 2-butil-1,2,3,4-

740

tetrahidroisoquenolina-7-carbonitrilo (480 mg, 2.2 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (10 mL) fue agitada a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, se agregó hidróxido de amonio concentrado, y el precipitado formado fue luego reunido por filtración para proveer el compuesto del título. ESI MS *m/z* 234 $[M + H]^+$.

Etapa 3

2-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquenolina-7-carboxamida dihidrocloruro



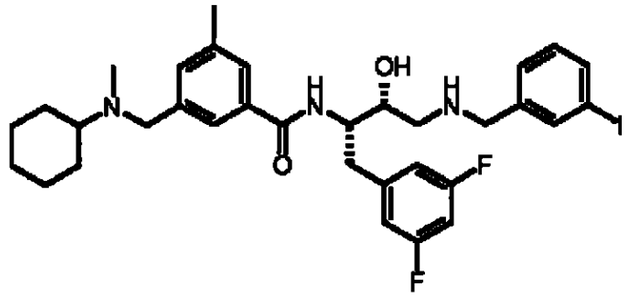
Una solución de 2-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquenolina-7- ácido carboxílico (190 mg, 0.81 mmol), HATU (465 mg, 1.2 mmol), HOBt (162 mg, 1.2 mmol), y diisopropiletilamina (250 µL, 1.6 mmol) fue agitada en cloruro de metileno (2.0 mL) durante 15 minutos. Una solución de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol preparo por el método en el EJEMPLO 2472 (332 mg, 0.81 mmol) y se agregó diisopropiletilamina (250 µL, 1.6 mmol) en cloruro de metileno (2.0 mL), y la mezcla de reacción fue agitada toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno, lavada con ácido clorhídrico 1 N (15 mL), bicarbonato de sodio saturado (15 mL), y solución salina. La capa orgánica fue luego secada

741

(sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 de metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título como la base libre. El sólido fue disuelto en metanol (1 mL), y tratado con ácido clorhídrico (0.2 mL, 1.0 M dietil éter, 0.2 mmol). El precipitado resultante fue reunido por filtración para obtener el compuesto del título. ESI MS m/z 550.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2386

3-{[Cyclohexil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



2 HCl

Similar al método descrito en el EJEMPLO 2384, se agregó 2 mL de la solución de partida a una solución de *N*-metilciclohexilamina (545 µL, 4.2 mmol) en cloruro de metileno anhidro (1 mL), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo

742

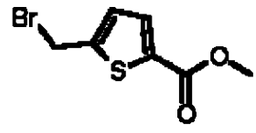
presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 4% de metanol/cloroformo) otorgó la amina. La amina fue disuelta en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL), y se agregó monhidrato de hidróxido de litio (60 mg, 1.4 mmol). La reacción fue agitada durante 16 horas y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (4 mL), y diisopropiletilamina (465 µL, 2.7 mmol), HATU (380 mg, 1 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-iodobencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro (340 mg, 0.67 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 7% de metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y fue agregado ácido clorhídrico 1N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS *m/z* 676.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2387

5-{[Butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tiofeno-2-carboxamida dihidrocloruro

Etapa 1

Metil 5-(bromometil)tiofeno-2-carboxilato



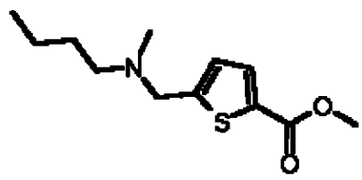
A una solución enfriada por hielo de metil 5-(hidroximetil)tiofeno-2-carboxilato (375 mg, 2.17 mmol) en cloruro de metileno (9.0 mL) fue agregado tribromuro fósforo (100 µL, 1.08 mmol) y la

743

mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 1/2 hora. El bicarbonato de sodio saturado (10 mL) fue agregado cuidadosamente a la mezcla de reacción y fueron separadas las fases. La fase orgánica fue lavada con agua, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título en forma pura. ESI MS m/z 235 $[M + H]^+$.

Etapa 2

Metil 5-{[butil(metil)amino]metil}tiofeno-2-carboxilato

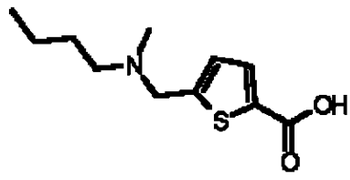


A una solución de metil 5-(bromometil)tiofeno-2-carboxilato (350 mg, 1.49 mmol) en acetona seca (6.0 mL) se agregó *N*-metilbutilamina (533 µL, 4.47 mmol) y la solución fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. La reacción fue luego concentrada bajo presión reducida, redisuleta en cloruro de metileno, lavada con bicarbonato de sodio saturado, agua, y solución salina. La capa orgánica fue luego secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título en forma pura. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 7.65 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Etapa 3

5-{[Butiil(metil)amino]metil}tiofeno-2-ácido carboxílico

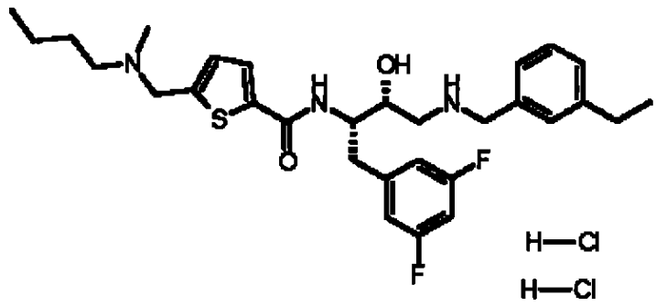
744



A una solución de metil 5-{[butil(metil)amino]metil}tiofeno-2-carboxilato (280 mg, 1.16 mmol) en 2:1:1 dioxano/metanol/agua (8.0 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (146 mg, 3.38 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el residuo sólido fue particionado entre etil acetato y agua. La fase acuosa fue acidificada a un pH 1 con ácido clorhídrico 1 N y extraída varias veces con 3:1 cloroformo/2-propanol. La fase orgánica combinada fue lavada con agua, y solución salina, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título en forma pura. ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) d 7.75 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.42 (tq, *J* = 8, 7 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Etapa 4

5-{[Butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tiofeno-2-carboxamida dihidrocloruro



A una solución 5-{[butil(metil)amino]metil}tofeno-2-ácido carboxílico (171 mg, 0.75 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (250 µL, 1.43 mmol) en cloruro de metileno (5.0 mL) se agregó HBTU (285 mg, 0.75 mmol) y la reacción fue agitada durante 1/2 hora. A esta solución se agregó una solución de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol preparado por el método en el EJEMPLO 2472 (306 mg, 0.75 mmol) en cloruro de metileno (5.0 mL) el cual contenía *N,N*-diisopropiletilamina (250 µL, 1.43 mmol). La mezcla de reacción fue luego agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno, lavada con bicarbonato de sodio saturado y solución salina. La capa orgánica fue luego secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 95:5 de cloroformo/metanol) otorgó el compuesto del título como la base libre. El sólido fue disuelto en metanol (1 mL) y tratado con ácido clorhídrico (1.0 M dietil éter). El precipitado resultante fue reunido por filtración para proveer el compuesto del título. ESI MS m/z 544.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2388

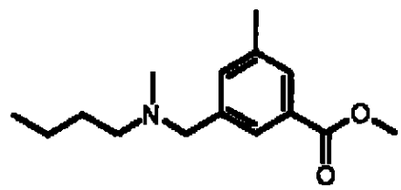
3-{[Butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metilbenzamida

746

dihidrocloruro

Etapa 1

Metil 3-{[butil(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato

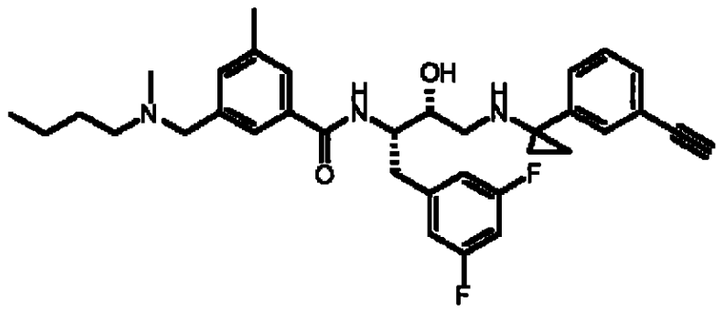


Al metil 3-(hidroximetil)-5-metilbenzoato preparado por el método del EJEMPLO 2377 (1.1 g, 6.1 mmol), en cloruro de metileno anhidro (10 mL) se agregó cloruro de metanosulfonil (663 µL, 8.6 mmol) a -30 °C, y la reacción fue calentada a 0 °C. La reacción fue agitada durante 1 hora, luego filtrada. El filtrado se agregó a *N*-metilbutilamina (2.1 mL, 18.3 mmol), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida. La purificación de flash en columna obtuvo el compuesto del título en forma pura. ESI MS *m/z* 250.2 [M + H]⁺.

Etapa 2

3-{[Butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metilbenzamida dihidrocloruro

747



2 HCl

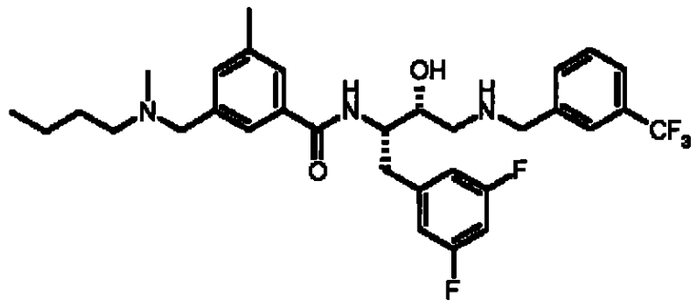
Metil 3-{[butil(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato (122 mg, 0.49 mmol) fue disuelto en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL), y se agregó monohidrato de hidróxido de litio (41 mg, 1 mmol), y la reacción fue agitada durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (5 mL), y diisopropiletilamina (350 µL, 2 mmol), HATU (240 mg, 0.63 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}butan-2-ol dihidrocloruro preparado por el método en el EJEMPLO 2472 (215 mg, 0.5 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetate, lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado, solución salina, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de cloruro de metanol/metileno) obtuvo el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y se agregó ácido clorhídrico 1N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS m/z 574.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2389

3-{[Butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metilbenzamida

748

dihidrocloruro



2 HCl

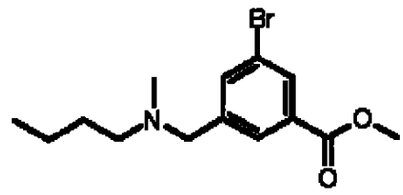
Similar al método descripto en el EJEMPLO 2388, metil 3-{[butil(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato (112 mg, 0.45 mmol) fue disuelto en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL), y fue agregado monohidrato de hidróxido de litio (38 mg, 0.9 mmol), y la reacción fue agitada durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (5 mL), y diisopropiletilamina (350 µL, 2 mmol), HATU (240 mg, 0.63 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-ameno-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}butan-2-ol dihidrocloruro preparado por el método en el EJEMPLO 2472 (201 mg, 0.44 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato, lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado, solución salina, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de cloruro de metanol/metileno) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y fue agregado ácido clorhídrico 1N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS m/z 592.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2390

3-Bromo-5-{[butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)benzamida dihidrocloruro

Etapa 1

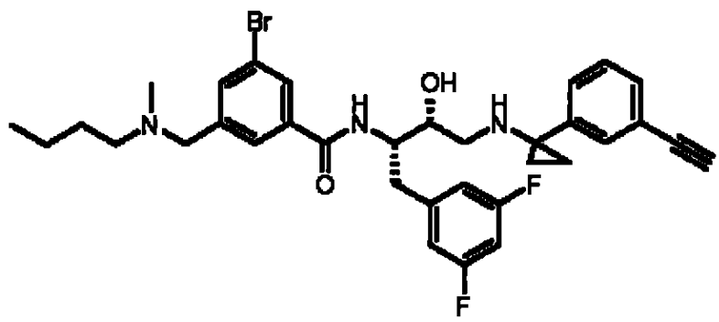
Metil 3-bromo-5-{[butil(metil)amino]metil}benzoato



A una solución de metil 3-bromo-5-(hidroximetil)benzoato (4.1 g, 16.8 mmol) en cloruro de metileno anhidro (35 mL) a -30 °C fue agregado cloruro de metanosulfonil (1.82 mL, 23.5 mmol) seguido por trietilamina (4.7 mL, 33.6 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 45 minutos a 0 °C, y luego filtrada. El filtrado fue agregado a *N*-metilbutilamina (6 mL, 50.4 mmol) y agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de etil acetato/hexanos) para otorgar el compuesto del título. ESI MS *m/z* 314.1 $[M + H]^+$.

Etapa 2

3-Bromo-5-{[butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)benzamida dihidrocloruro



2 HCl

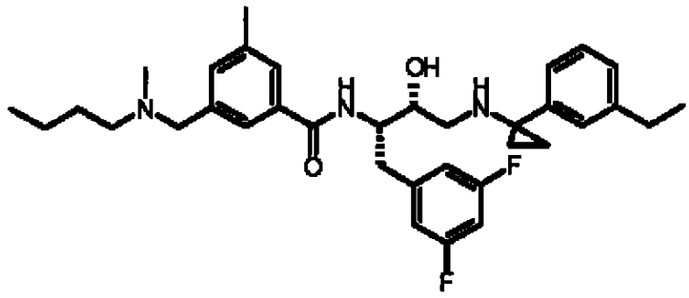
Metil 3-bromo-5-{[butil(metil)amino]methil}benzoato (113 mg, 0.36 mmol) fue disuelto en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL), y se agregó monohidrato de hidróxido de litio (30 mg, 0.72 mmol), y la reacción fue agitada durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (5 mL), y diisopropiletilamina (250 µL, 1.44 mmol), HATU (170 mg, 0.45 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-3-metilbutan-2-ol dihidrocloruro preparado como en el EJEMPLO 2464 (170 mg, 0.4 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de cloruro de metanol/metileno) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y se agregó ácido clorhídrico 1M en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS *m/z* 638.2 [M + H]⁺.

EJEMPLO 2391

3-{[Butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metilbenzamida

751

dihidrocloruro



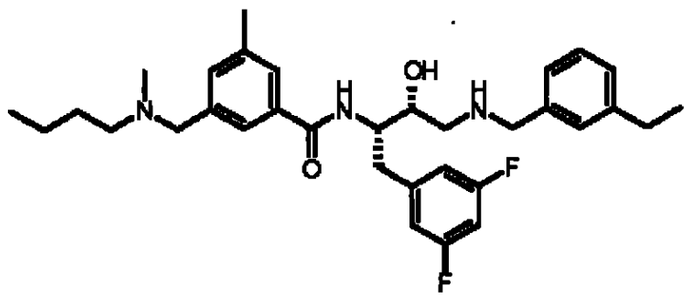
2 HCl

Similar al método descripto en el EJEMPLO 2388, metil 3-{[butil(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato (132 mg, 0.53 mmol) fue disuelto en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL), y fue agregado monohidrato de hidróxido de litio (45 mg, 1.06 mmol), y la reacción fue agitada durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (5 mL), y diisopropiletilamina (350 µL, 2 mmol), HATU (240 mg, 0.63 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-ameno-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}butan-2-ol preparado por el método en el EJEMPLO 2472 (191 mg, 0.5 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato, lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado, solución salina, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de cloruro de metanol/metileno) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y fue agregado ácido clorhídrico 1N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS m/z 578.4 [M + H]$^+$.

752

EJEMPLO 2392

3-{[Butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



2 HCl

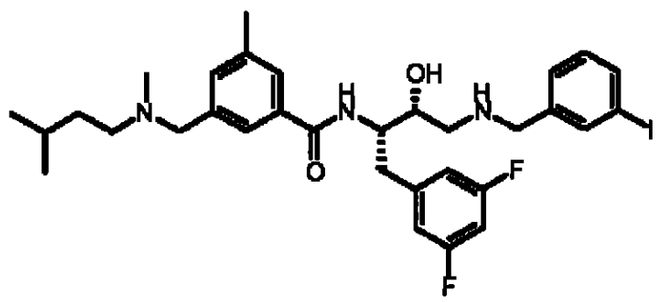
Similar al método descripto en el EJEMPLO 2388, metil 3-{[butil(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato (122 mg, 0.49 mmol) fue disuelto en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL), y fue agregado monohidrato de hidróxido de litio (41 mg, 1.0 mmol), y la reacción fue agitada durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (5 mL), y diisopropiletilamina (350 µL, 2 mmol), HATU (240 mg, 0.63 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}butan-2-ol dihidrocloruro preparado por el método en el EJEMPLO 2472 (203 mg, 0.5 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato, lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado, solución salina, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de cloruro de metanol/metileno) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y fue agregado ácido clorhídrico

753

1N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS *m/z* 592.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2393

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-3-{[isopentil(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



2 HCl

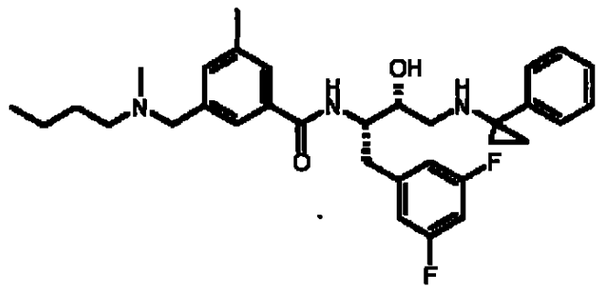
Similar al método descripto en el EJEMPLO 2384, 2 mL de la solución de partida fue agregada a una solución de *N*-isoamilmetilamina (526 µL, 4.2 mmol) en cloruro de metileno anhidro, y la mezcla de reacción fue agitada durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con bicarbonato de sodio saturado y solución salina, secado (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 4% de metanol/cloroformo) otorgó la amina. La amina fue disuelta en 2:1:1 de tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL), y se agregó monohidrato de hidróxido de litio (42 mg, 1 mmol). La reacción fue agitada durante 16 horas y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (5 mL),

754

y diisopropiletilamina (355 µL, 2 mmol), HATU (242 mg, 0.64 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-iodobencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro (257 mg, 0.5 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 7% de metanol/cloroformo) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y fue agregado ácido clorhídrico 1N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS *m/z* 644.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2394

3-{[Butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-fenilciclopropil)amino]propil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



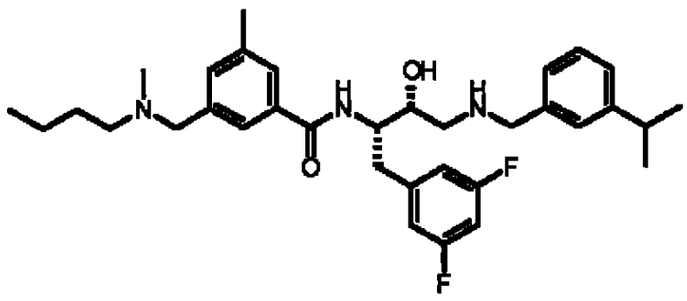
2 HCl

Similar al método descripto en el EJEMPLO 2388, metil 3-{[butil(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato (170 mg, 0.68 mmol) fue disuelto en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL), y fue agregado monohidrato de hidróxido de litio (57 mg, 1.4 mmol), y la reacción fue agitada durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue

redisuelto en DMF (3 mL), y diisopropiletilamina (472 µL, 2.7 mmol), HATU (322 mg, 0.85 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}butan-2-ol dihidrocloruro preparado por el método en el EJEMPLO XIX (275 mg, 0.68 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato, lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado, solución salina, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de cloruro de metanol/metileno) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y fue agregado ácido clorhídrico 1N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS *m/z* 550.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2395

3-{[Butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



2 HCl

Similar al método descripto en el EJEMPLO 2388, metil 3-{[butil(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato (50 mg, 0.2 mmol) fue disuelto

en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL), y fue agregado monohidrato de hidróxido de litio (17 mg, 0.4 mmol), y la reacción fue agitada durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (2 mL), y diisopropiletilamina (140 µL, 0.8 mmol), HATU (95 mg, 0.25 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-isopropilbencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro preparado por el método en el EJEMPLO 2370, Etapa 4 (85 mg, 0.2 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato, lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado, solución salina, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de cloruro de metanol/metileno) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dieitl éter (3 mL) y fue agregado ácido clorhídrico 1N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS *m/z* 566.3 $[M + H]^+$.

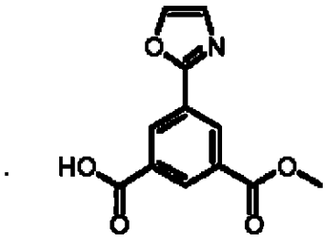
EJEMPLO 2396

3-{[Butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)benzamida dihidrocloruro

Etapa 1

3-(Metoxicarbonil)-5-(1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico

757

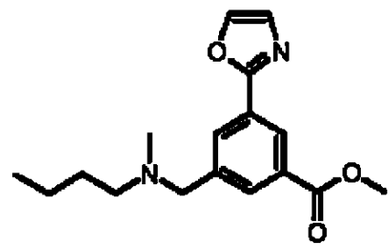


A una solución agitada de oxazola a -70 °C (432 mg, 6.3 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) fue agregado *n*-butilitio (2.5 M en hexanos, 2.75 mL, 6.9 mmol). Luego de 30 minutos, cloruro de zinc (1 M en dietil éter, 18.75 mL, 18.75 mmol) fue agregado y la mezcla de reacción fue calentada a 0° C durante 1 hora. A esta mezcla se agregó una solución de 3-iodo-5-(metoxicarbonil)ácido benzoico preparado por el método en el EJEMPLO 2481, Etapa 1 (1.8 g, 6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) seguido por paladio(0) tetrakis(trifenilfosfeno) (291 mg, 0.25 mmol). La mezcla de reacción fue calentada por reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, filtrada por tierra datomea, diluida con etil acetato (50 mL), lavada con agua y solución salina, secada (sulfato de sodio), filtrada y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (gel de sílice, 5% de cloruro de metanol/metileno) otorgó el compuesto del título en forma pura. ESI MS m/z 246.1 $[M - H]^-$.

Etapa 2

Metil 3-{[butil(metil)amino]metil}-5-(1,3-oxazola-2-il)benzoato

758

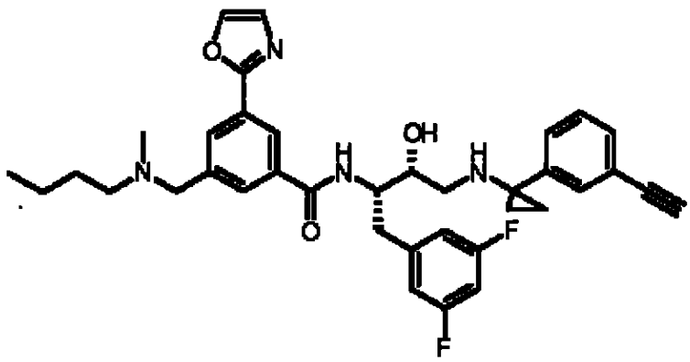


A una solución enfriada por hielo, 3-(metoxicarbonil)-5-(1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico (340 mg, 1.4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) fue agregado lentamente borohidruro de litio (250 mg, 11 mmol). La reacción fue agitada durante 30 minutos, luego fue agregado etanol absoluto (4 mL), y la reacción fue agitada durante 1 hora. La solución fue vaciada en ácido clorhídrico en exceso conteniendo hielo y extraída con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con agua, solución salina, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en 20% de metanol/benceno (50 mL), y fue agregado 2M trimetilsilildiazometano en hexano (0.9 mL, 1.8 mmol). La reacción fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente, luego fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en cloruro de metileno anhidro (10 mL), enfriada a -30 °C, luego fueron agregados metanosulfonil chloride (150 µL, 1.9 mmol) y trietilamina (380 µL, 2.7 mmol). La reacción fue agitada a 0 °C durante 15 minutos, luego se agregó *N*-metilbutilamina (480 µL, 4 mmol), y la reacción fue agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución fue concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (gel de sílice, 40-100% etil acetato/hexano gradiente) otorgó el compuesto del título en forma pura. ESI MS *m/z* 303.3 $[M + H]^+$.

Etapa 3

759

3-{[Butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-ethynilfenil)cyclopropil]ameno}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)benzamida dihidrocloruro



2 HCl

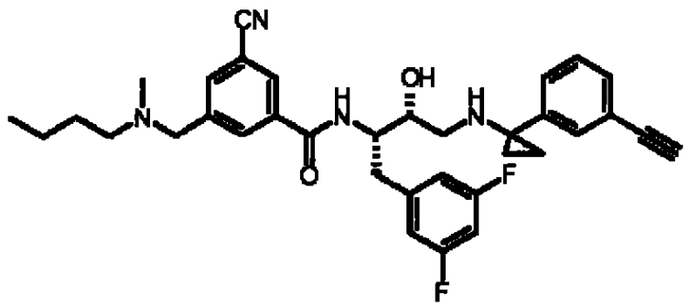
Metil 3-{[butil(metil)amino]metil}-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoato (30 mg, 0.1 mmol) fue disuelto en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL), y se agregó monohidrato de hidróxido de lito lithium hidroxide (10 mg, 0.2 mmol), y la reacción fue agitada durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (1 mL), y diisopropiletilamina (70 µL, 0.4 mmol), HATU (57 mg, 0.15 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}butan-2-ol dihidrocloruro (203 mg, 0.5 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato, lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 9-10% de cloruro de metanol/metileno) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y se agregó ácido clorhídrico 1N en dietil éter (1 mL). La

760

mezcla fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS m/z 627.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2397

3-{[Butil(metil)amino]metil}-5-ciano-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)benzamida dihidrocloruro



2 HCl

3-Bromo-5-(metoxicarbonil) ácido benzoico (4 g, 15.4 mmol) y copper(I) cianuro (4.1 g, 89.5 mmol) en *N*-metilpyrrolidinona (20 mL) fue calentada a 175 °C durante 4 horas. La reacción fue enfriada, y fue agregada agua. La solución acuosa fue extraída con cloruro de metileno, lavada con ácido clorhídrico 1N (acuoso), salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en tetrahidrofurano (20 mL), enfriada en un baño helado, y fue agregado lentamente borohidruro de litio (475 mg, 22 mmol) La reacción fue agitada a esa temperatura durante 2 horas. Fue agregado etanol absoluto (4 mL) gota a gota, y la reacción fue agitada durante 30 minutos. La mezcla fue vaciada en hielo el cual contenía ácido clorhídrico en exceso. Luego de

761

que la evolución de gases finalizó, la solución fue extraída con cloruro de metileno y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en 20% de metanol/benceno (20 mL), y fueron agregados 2M trimetilsilildiazometano en hexano (1.3 mL, 2.6 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue luego disuelto en cloruro de metileno anhidro (10 mL), enfriado a -30 °C, luego cloruro de metanosulfonil (216 µL, 2.8 mmol) y fue agregado trietilamina (556 µL, 4 mmol). La reacción fue calentada a 0 °C y agitada durante 15 minutos, y luego filtrada. El filtrado fue agregado a N-metilbutilamina (5 mL) y agitada durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida y la purificación por cromatografía de flash en columna (gel de sílice, 40% de etil acetato/hexano) otorgó el aceite. El aceite (107 mg) fue disuelto en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL), y fue agregado monohidrato de hidróxido de litio (35 mg, 0.8 mmol), y la reacción fue agitada durante 1.5 hora. La solución fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelta en DMF (3 mL), y diisopropiletilamina (280 µL, 1.6 mmol), HATU (230 mg, 0.6 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}butan-2-ol dihidrocloruro (206 mg, 0.5 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato, lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de cloruro de metanol/metileno) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y se agregó ácido clorhídrico 1 N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS m/z 585.3 $[M + H]^+$.

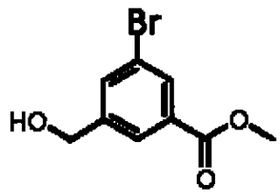
EJEMPLO 2398

762

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-furilmetil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro

Etapa 1

Metil 3-bromo-5-(hidroximetil)benzoato

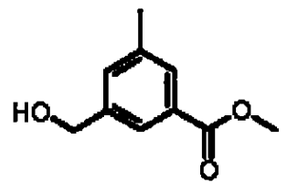


Se agregó a una solución enfriada por hielo de 3-bromo-5-(metoxicarbonil)ácido benzoico (5.0 g, 19.3 mmol) en tetrahidrofurano (77.2 mL) un complejo de sulfuro dimetil boranox (10.6 mL, 2.0 M tetrahidrofurano, 21.1 mmol). La mezcla de reacción mezcla fue calentada a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada con metanol (50 mL) y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 50% de etil acetato/hexanos) obtuvo el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.83 (br s, 1H).

Etapa 2

Metil 3-(hidroximetil)-5-metilbenzoato

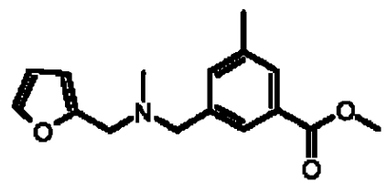
763



A una solución agitada de metil 3-bromo-5-(hidroximetil)benzoato (4.53 g, 18.5 mmol) en dioxano (74 mL) fue agregado carbonato de cesio (6.0 g, 18.5 mmol), carbonato de potasio (5.1 g, 37 mmol), y palladium(0) tetrakis(trifenilfosfeno) (2.1 g, 1.85 mmol), seguid por trimetil boroxeno (5.1 mL, 37 mmol). La mezcla de reacción fue accionada por reflujo durante 12 horas, enfriada a temperatura ambiente, y luego particionada entre agua y etil acetato. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El aceite negro fue absorbido en gel de sílice seguido por la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 25% de etil acetato/hexanos) para proveer el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.31 (brs, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Etapa 3

Metil 3-{[(2-furilmetil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato



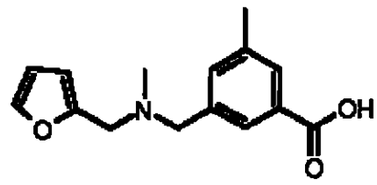
A una solución agitada enfriada por hielo de metil 3-

764

(hidroximetil)-5-metilbenzoato (200 mg, 1.1 mmol) en cloruro de metileno (2.2 mL) se agregó trietilamina (0.304 mL, 2.2 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonil (0.116 mL, 1.5 mmol). La mezcla de reacción mezcla fue agitada durante 15 minutos y filtrada. Se agregó *N*-Metilfurfurilamina (367 mg, 3.3 mmol) al filtrado y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con ácido clorhídrico 1 N , y bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrado bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 50% de etil acetato/hexanos) proporcionó el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 7.76 (d, *J* = 11 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

Etapa 4

3-{[(2-Furilmetil)(metil)amino]metil}-5-ácido metilbenzoico



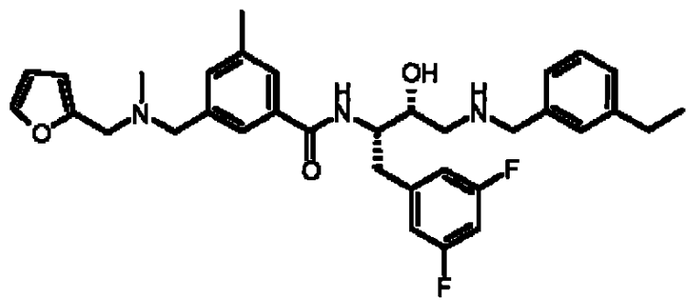
A una solución agitada de metil 3-{[(2-furilmetil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato (180 mg, 0.66 mmol) en metanol (2 mL), tetrahidrofurano (1 mL), y agua (1 mL) se agregó hidróxido de litio (277 mg, 6.6 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, disuelta en cloruro de metileno, filtrada y el

765

filtrado fue concentrado bajo presión reducida para proveer el compuesto del título. ESI MS m/z 258 $[M + H]^+$.

Etapa 5

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-furilmetil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



2 HCl

A una solución agitada de 3-{[(2-furilmetil)(metil)amino]metil}-5-ácido metilbenzoico (170 mg, 0.66 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) fue agregado HBTU (375 mg, 0.99 mmol), HOBt (134 mg, 0.99 mmol), y *N,N*diisopropiletilamina (0.334 mL, 1.98 mmol), seguid por (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol preparado por el método en el EJEMPLO 2472 (269 mg, 0.66 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno, lavada con agua, y bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10% de metanol/cloroformo) obtuvo el compuesto del título como la base libre. El compuesto fue disuelto en metanol (2 mL), y a esta solución

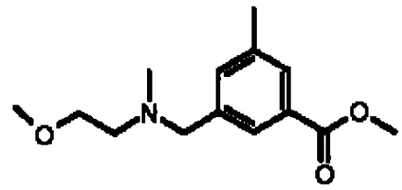
se agregó ácido clorhídrico (5 mL, 4 N dioxano, 20 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue luego diluida con etil éter (10 mL). El precipitado que fue formado fue reunido por filtración para proveer el compuesto del título. ESI MS *m/z* 576 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2399

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-metoxietil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro

Etapa 1

Metil 3-{[(2-metoxietil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato



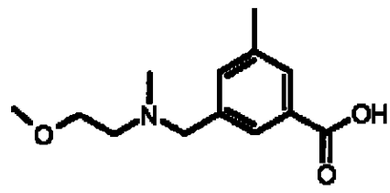
A una solución agitada enfriada por hielo de metil 3-(hidroximetil)-5-metilbenzoato (200 mg, 1.1 mmol) en cloruro de metileno (2.2 mL) se agregó trietilaminutosa (0.304 mL, 2.2 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonil (0.116 mL, 1.5 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos y filtrada. Se agregó 2-Metoxi-*N*-metileneamino (0.354 mL, 3.3 mmol) al filtrado, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con ácido clorhídrico 1 N, y bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio) filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 50% de etil acetato/hexanos) obtuvo el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.75 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.37 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.52 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.61 (t, *J*= 6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s,

767

3H).

Etapa 2

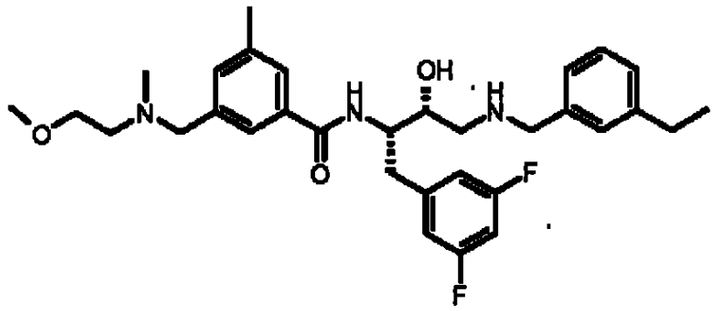
3-{[(2-Metoxietil)(metil)amino]metil}-5-ácido metilbenzoico



A una solución agitada de metil 3-{[(2-metoxietil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato (180 mg, 0.72 mmol) en metanol (2 mL), tetrahidrofurano (1 mL), y agua (1 mL) fue agregado hidróxido de litio (302 mg, 7.2 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, disuelta en cloruro de metileno, filtrada, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para proveer el compuesto del título. ESI MS *m/z* 238 $[M + H]^+$.

Etapa 3

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-metoxietil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



2 HCl

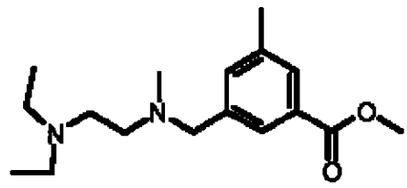
A una solución agitada de 3-{[(2-metoxietil)(metil)amino]metil}-5-ácido metilbenzoico (140 mg, 0.56 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) fue agregado HBTU (318 mg, 0.84 mmol), HOBt (114 mg, 0.84 mmol), y *N*-*N*diisopropiletilamina (0.284 mL, 1.68 mmol), seguido por (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol preparada por el método en el EJEMPLO 2472 (228 mg, 0.56 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 24 horas a temperatura ambiente, diluida con cloruro de metileno, lavada con agua, y bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10% de metanol/cloroformo) obtuvo el compuesto del título como la base libre. El compuesto fue disuelto en metanol (2 mL), y a esta solución se agregó ácido clorhídrico (5 mL, 4 N dioxano, 20 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue luego disuelta con etil éter (10 mL). El precipitado que se formó fue reunido por filtración para proveer el compuesto del título. ESI MS *m/z* 554 [M + H]⁺.

EJEMPLO 2400

3-{[[2-(Dietilamino)etil](metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilbenzamida trihidrocloruro

Etapa 1

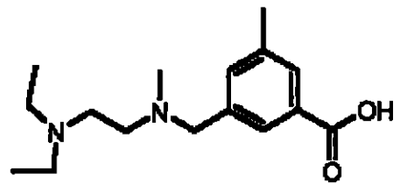
Metil 3-{[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]metil}-5-metilbenzoato



A una solución agitada enfriada por hielo de metil 3-(hidroximetil)-5-metilbenzoato (200 mg, 1.19 mmol) y trietilamina (241 mg, 2.38 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) fue agregado cloruro de metanosulfonil (191 mg, 1.67 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos, el precipitado que se formó fue removido por filtración y fue agregado *N,N*-dietil-*N'*-metiletilenediamina (465 mg, 3.57 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y luego fue concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 9:1 cloroformo/metanol) otorgó el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) 8.02 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.75 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.21 (m, 6H).

Etapa 2

3-{[[2-(Dietilamino)etil](metil)amino]metil}-5-ácido metilbenzoico



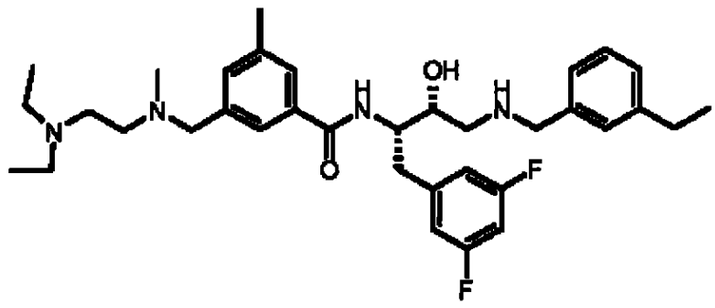
Una mezcla de metil 3-{[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]metil}-5-

770

metilbenzoato (296 mg, 1.01 mmol) y 3:1:1 metanol/tetrahidrofurano/2 N hidróxido de sodio (10 mL) fue agitada toda la noche y luego particionada entre etil acetato y agua. La capa acuosa fue acidificada a un pH de 3 con ácido clorhídrico 1 N y extraída con cloroformo. La capa acuosa fue concentrada bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.27 (m, 6H).

Etapa 3

3-{[[2-(Dietilamino)etil](metil)amino]metil}-*N*-{(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilbenzamida trihidrocloruro



3 HCl

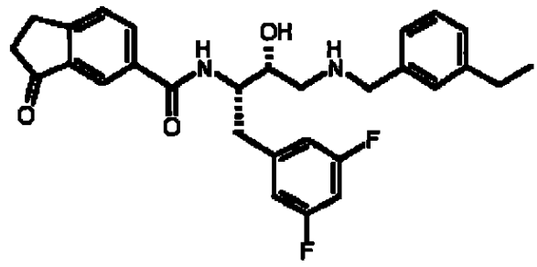
A una solución agitada de 3-{[[2-dietilamino)etil](metil)amino]metil}-5-ácido metilbenzoico (267 mg, 0.959 mmol), (2*R*,3*S*)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol preparada por el método del EJEMPLO 2472 (391 mg, 0.959 mmol), HOBt (129 mg, 0.959 mmol), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (496 mg, 3.84 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) fue agregado EDC (331 mg, 1.73 mmol). La mezcla de reacción fue agitada toda la noche y luego particionada entre etil acetato y agua. La capa orgánica fue

771

lavada con 1 N ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y solución salina, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 9:1:1 hidróxido de metileno cloruro/metanol/amonio hidróxido) otorgó el compuesto del título. ESI MS m/z 595.4 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2401

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-oxoendane-5-carboxamida

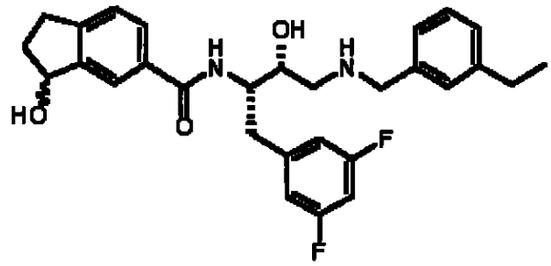


Se agregó a 3-oxoindano-5-ácido carboxílico (2.0 g, 11.5 mmol) en DMF (10 mL) diisopropiletilaminutose (8 mL, 46 mmol), HATU (5.5 g, 14.4 mmol), luego (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro preparado por the método del EJEMPLO 2472 (5.6 g, 13.8 mmol). La reacción fue agitada duarnte 1 hora a tem at temperatura ambiente. La reacción fue particionada entre etil acetato y agua. La capa orgánica fue lavada con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% metanol/metilene chloride) otorgó el compuesto del título. ESI MS m/z 493.2 $[M + H]^+$.

772

EJEMPLO 2402

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxiindano-5-carboxamida



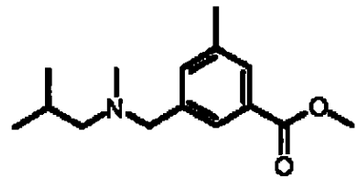
A una solución enfriada por hielo de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-ethilbencil)ameno]-2-hidroxipropil}-3-oxoendane-5-carboxamida preparada por el método del EJEMPLO 2401 (66 mg, 0.13 mmol) en metanol (3 mL) fue agregado borohidruro de sodio (20 mg, 0.52 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción fue concentrada bajo presión reducida, redisuelta en agua (3 mL) y partiticionada en etil acetato. La capa orgánica fue lavada con agua, bicarbonate de sodio saturado, y solución salina, secada (sulfato de sodio) filtrada, y concentrada bajo presión reducida para otorgar el compuesto del título. ESI MS *m/z* 495.2 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2403

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[isobutil(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida hidrocloruro

Etapa 1

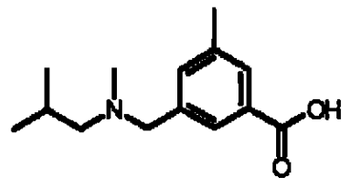
Metil 3-{[isobutil(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato



A una solución agitada enfriada por hielo de metil 3-(hidroximetil)-5-metilbenzoato (200 mg, 1.1 mmol) en cloruro de metileno (2.2 mL) fue agregado trietilamina (0.304 mL, 2.2 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonil (0.116 mL, 1.5 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos y filtrada. *N*-Metilisobutilaminutose (287 mg, 3.3 mmol) fue agregado al filtrado, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con ácido clorhídrico 1 N, y bicarbonato de sodio saturao, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 15% de etil acetato/hexanos) otorgó el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 1.81 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 7 Hz, 6H).

Etapa 2

3-{[Isobutil(methil)ameno]methil}-5-methilbenzoic acid



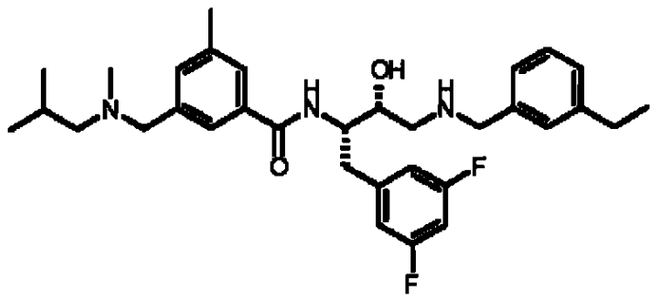
A una solución agitada de metil 3-{[Isobutil(metil)amino]metil}-5-

774

metilbenzoato (120 mg, 0.48 mmol) en metanol (2 mL), tetrahidrofurano (1 mL), y agua (1 mL) fue agregado hidróxido de litio (200 mg, 4.8 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, disuelta en cloruro de metileno, filtrada, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para proveer el compuesto del título. ESI MS m/z 236 [M + H]⁺.

Etapa 3

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[isobutil(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida hidrocloruro



2 HCl

A una solución agitada de 3-{[isobutil(metil)amino]metil}-5-ácido metilbenzoico (110 mg, 0.48 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) fue agregado HBTU (273 mg, 0.72 mmol), HOBt (97 mg, 0.72 mmol), y *N*,*N*diisopropiletilamina (0.243 mL, 1.44 mmol), seguido por (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol preparado por the método del EJEMPLO 2472 (196 mg, 0.48 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno, lavada con agua, y bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10% de metanol/cloroformo) obtuvo un aceite claro, el cual fue

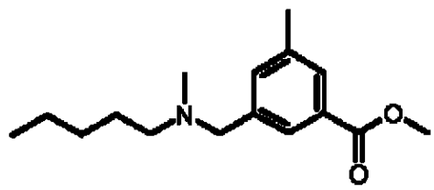
disuelto en metanol (2 mL). A esta solución se agregó ácido clorhídrico (5 mL, 4 N dioxano, 20 mmol), y la mezcla de reacción mixture fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue luego diluida con etil ether (10 mL). El precipitado que se formó fue reunido por filtración para proveer el compuesto del título. ESI MS *m/z* 552.5 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2404

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-{[metil(pentil)amino]metil}benzamida dihidrocloruro

Etapa 1

Metil 3-metil-5-{[metil(pentil)amino]metil}benzoato



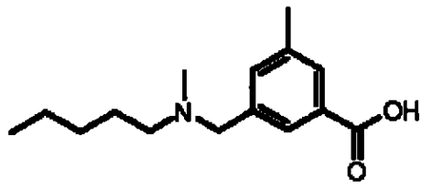
A una solución helada y agitada de metil 3-(hidroximetil)-5-metilbenzoato (200 mg, 1.1 mmol) en cloruro de metileno (2.2 mL) fue agregado trietilamina (0.304 mL, 2.2 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonil (0.116 mL, 1.5 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos y filtrada. *N*-Metilpentilaminutose (333 mg, 3.3 mmol) fue agregado al filtrado, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con ácido clorhídrico 1 N, y bicarbonato de sodio saturato, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 15% etil acetato/hexanos) otorgó el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.75 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.47 (s, 2H),

776

3.13 (t, *J* = 9 Hz, 3H), 2.39 (s, 2H), 2.34 (d, J= 8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.45 (m, 5H), 1.32 (m, 2H).

Etapa 2

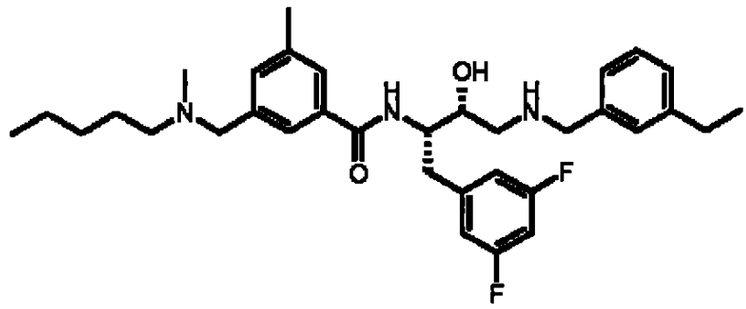
3-Metil-5-{[metil(pentil)amino]metil}ácido benzoico



A una solución agitada de metil 3-metil-5-{[metil(pentil)amino]metil}benzoato (120 mg, 0.46 mmol) en metanol (2 mL), tetrahidrofurano (1 mL), y agua (1 mL) fue agregado hidróxido de litio (191 mg, 4.6 mmol), y tla mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, disuelta en cloruro de metileno, filtrada, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para proveer el compuesto del título. ESI MS *m/z* 250 $[M + H]^+$.

Etapa 3

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-{[metil(pentil)amino]metil}benzamida dihidrocloruro



2 HCl

A una solución agitada de 3-metil-5-{[metil(pentil)amino]metil}ácido benzoico (110 mg, 0.44 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) is agregado HBTU (250 mg, 0.66 mmol), HOBt (90 mg, 0.66 mmol), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.222 mL, 1.32 mmol), seguido por (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol preparado por the método del EJEMPLO 2472 (180 mg, 0.44 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno, lavada con agua, y bicarbonato de sodio saturato, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10% de metanol/cloroformo) otorgó un aceite claro, el cual fue disuelto en metanol (2 mL). A esta solución fue agregado ácido clorhídrico (5 mL, 4 N dioxano, 20 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue luego diluida con etil éter (10 mL). El precipitado que se formó fue reunido por filtración para proveer el compuesto del título. ESI MS *m/z* 566.5 [M + H]+.

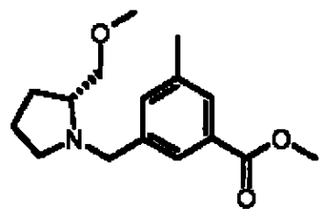
EJEMPLO 2405

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}-5-metilbenzamida

dihidrocloruro

Etapa 1

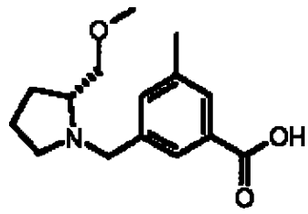
Metil 3-{[(2R)-2-(methoximetil)pirrolidin-1-il]metil}-5-metilbenzoato



A una solución enfriada por hielo, agitada de metil 3-(hidroximetil)-5-metilbenzoaoe (200 mg, 1.1 mmol) en cloruro de metileno (2.2 mL) fue agregado trietilamina (0.304 mL, 2.2 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonil (0.116 mL, 1.5 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos y filtrada. Se agregó (*R*)-2-(Metoximetil)pirrolidona (380 mg, 3.3 mmol) al filtrado, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metielno (10 mL), lavada con ácido clorhídrico 1 N acid, y bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 50% de etil acetato/hexanos) otorgó el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.11 (d, *J* =13 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.34 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.54 (m, 3H).

Etapa 2

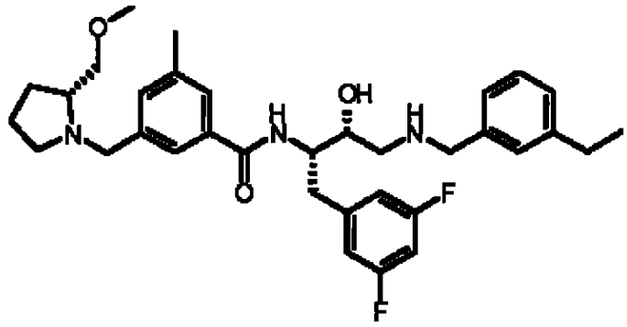
3-{[(2R)-2-(Metoximetil)pirrolidona-1-il]metil}-5-ácido metilbenzoico



A una solución agitada de metil 3-{[(2R)-2-(metoximetil)pyrrolidin-1-il]metil}-5-metilbenzoato (120 mg, 0.43 mmol) en metanol (2 mL), tetrahidrofurano (1 mL), y agua (1 mL) fue agregado hidróxido de litio (180 mg, 4.3 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, disuelta en cloruro de metileno, filtrada, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para proveer el compuesto del título. ESI MS m/z 264 $[M + H]^+$.

Etapa 3

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



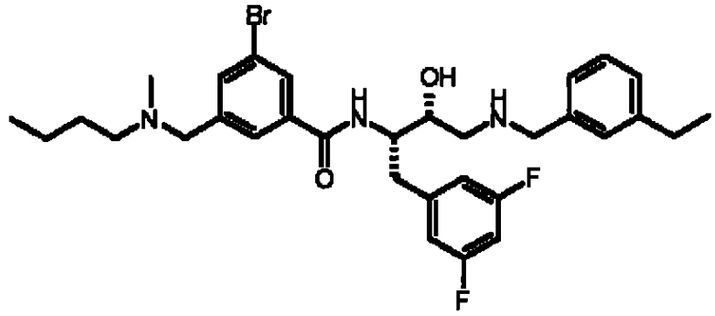
2 HCl

780

A una solución agitada de 3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}-5-ácido metilbenzoico (113 mg, 0.43 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se le agregó HBTU (165 mg, 0.66 mmol), HOBt (89 mg, 0.66 mmol), y *N,N*diisopropiletilameno (0.220 mL, 1.30 mmol), seguido por (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol preparado según el método del EJEMPLO 2472 (175 mg, 0.43 mmol), y la mezcla de reacción es agitada durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es diluida con cloruro dematileno, se lavó con agua, y bicarbonato de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columnas (sílica, 10% metanol/cloroformo)produce un aceite claro, que fue disuelto en metanol (2 mL).A esta solución se le agrega ácido hidroclorhídrico (5 mL, 4 N dioxano, 20 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es posteriormente diluida con etil éter (10 mL). El precipitado que se forma se recoge por filtración para producer el compuesto del título. ESI MS *m/z* 580.4 [M + H]+.

EJEMPLO 2406

3-Bromo-5-{[butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida dihidrocloruro



2 HCl

Metil 3-bromo-5-{[butil(metil)amino]metil}benzoato preparado por el método del EJEMPLO 2390, Etapa 1 (170 mg, 0.54) is disuelta en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL), y monohidrato de hidróxido de litio fue agregado (45 mg, 1.1 mmol), y la reacción fue agitada durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (5 mL), y diisopropiletilamina (375 µL, 2.16 mmol), HATU (256 mg, 0.68 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1- [(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro preparado por el método en el EJEMPLO 2472 (265 mg, 0.65 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno, lavada con agua, y bicarbonato de sodio saturato, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílica, 8% de cloruro de metanol/metileno) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil eter (3 mL) y fue agregado ácido clorhídrico 1N en dietil éter (1 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS m/z 616.2 [M + H]$^+$.

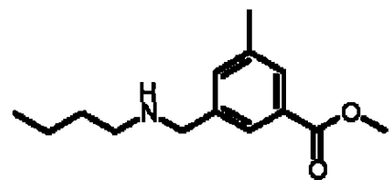
EJEMPLO 2407

3-[(Butilamino)metil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro

Etapa 1

Metil 3-[(butilamino)metil]-5-metilbenzoato

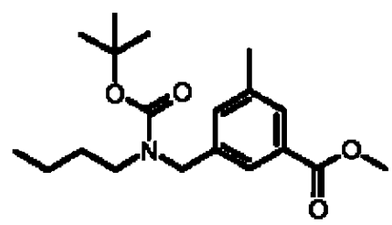
782



A una solución enfriada por hielo, agitada de metil 3-(hidroximetil)-5-metilbenzoato (200 mg, 1.1 mmol) en cloruro de metileno (2.2 mL) fue agregada trietilamina (0.304 mL, 2.2 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonil (0.116 mL, 1.5 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos y filtrada. Se agregó butilamina (0.543 mL, 5.5 mmol) al filtrado, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con ácido clorhídrico 1 N, y bicarbonato de sodio, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 89:10:1 hidróxido de cloroformo/metanol/ammonio) otorgó el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 4.42 (d, J = 9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.44 (m, 9H), 1.27 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7 Hz, 3H).

Etapa 2

Metil 3-{[(tert-butoxicarbonil)(butil)amino]metil}-5-metilbenzoato

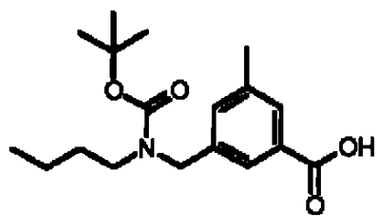


A una solución agitada de metil 3-[(butilamino)metil]-5-metilbenzoato (70

mg, 0.30 mmol) en cloruro de metileno fue agregado trietilamina (0.046 mL, 0.33 mmol), y 4-dimetilaminopiridena (4.0 mg, 0.03 mmol) seguido por di-*tert*butil-dicarbonato (72 mg, 0.30 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas, diluida con cloruro de metileno, lavada con ácido clorhídrico 1 N, y salmuera. La solución orgánica fue secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para proveer el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 4.42 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.44 (m, 9H), 1.27 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Etapa 3

3-{[(tert-Butoxicarbonil)(butil)amino]metil}-5-ácido metilbenzoico

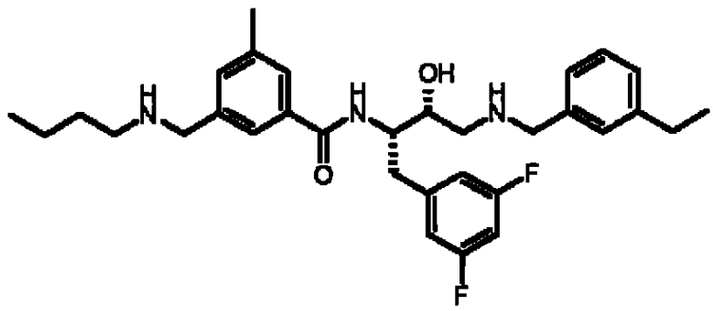


A una solución agitada de metil 3-{[(tertbutoxicarbonil)(butil)amino]metil}-5-metilbenzoato (70 mg, 0.21 mmol) en metanol (2 mL), tetrahidrofurano (1 mL), y agua (1 mL) fue agregado hidróxido de litio (88 mg, 2.1 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, disuelta en cloruro de metileno, filtrada, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para proveer el compuesto del título.

Etapa 4

784

3-[(Butilamino)metil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



2 HCl

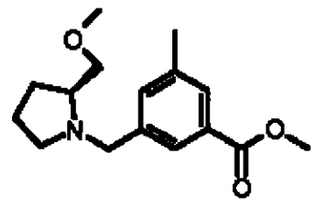
A una solución agitada de 3-{[(tertbutoxicarbonil)(butil)amino]metil}-5-ácido metilbenzoico (90 mg, 0.28 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) fueron agregados HBTU (160 mg, 0.42 mmol), HOBt (57 mg, 0.42 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0.142 mL, 0.84 mmol), seguido por (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol preparado por el método del EJEMPLO 2472 (114 mg, 0.28 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno, lavada con agua, y bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10% metanol/cloroformo) obtuvo un aceite claro, el cual fue disuelto en metanol (2 mL). A esta solución fue agregado ácido clorhídrico (5 mL, 4 N dioxano, 20 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue luego diluida con etil ether (10 mL). El precipitado que se formó fue reunido por filtración para proveer el compuesto del título. ESI MS *m/z* 538.5 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2408

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro

Etapa 1

Metil 3-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}-5-metilbenzoato

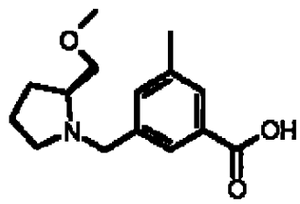


A una solución agitada enfriada por hielo de metil 3-(hidroximetil)-5-metilbenzoato (200 mg, 1.1 mmol) en cloruro de metileno (2.2 mL) fue agregado trietilamina (0.304 mL, 2.2 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonil (0.116 mL, 1.5 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos y filtrada. (*S*)-(+)-2-(Metoximetil)pirrolidina (380 mg, 3.3 mmol) fue agregada al filtrado, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con 1 N ácido clorhídrico, y bicarbonate de sodio saturato, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 15% de etil acetato/hexanos) obtuvo el compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.94 (m, 3H), 1.72 (m, 3H).

Etapa 2

786

3-{[(2S)-2-(Metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}-5-ácido metilbenzoico

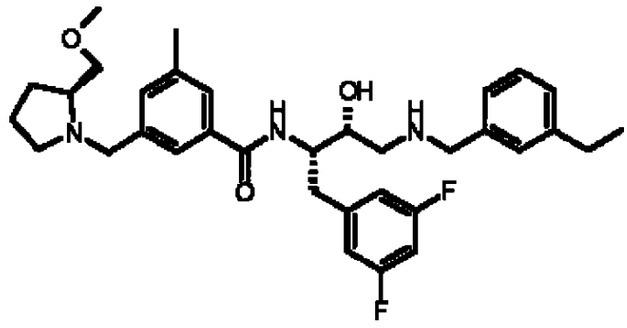


A una solución agitada de metil 3-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}-5-metilbenzoato (170 mg, 0.50 mmol) en metanol (2 mL), tetrahidrofurano (1 mL), y agua (1 mL) fue agregado hidróxido de litio (211 mg, 5.0 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, disuelta en cloruro de metileno, filtrada, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para proveer el compuesto del título. ESI MS m/z 264 [M + H]+.

Etapa 3

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2S)-2-(methoximetil)pirrolidin-1-il]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro

787



2 HCl

A una solución agitada de 3-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}-5-ácido metilbenzoico (110 mg, 0.42 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) fue agregado HBTU (240 mg, 0.63 mmol), HOBt (85 mg, 0.63 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0.212 mL, 1.26 mmol), seguido por (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol preparado por el método del EJEMPLO 2472 (171 mg, 0.42 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno, lavada con agua, y bicarbonato de sodio saturato, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10% metanol/cloroformo) obtuvo un aceite claro, el cual fue disuelto en metanol (2 mL). A esta solución fue agregado ácido clorhídrico (5 mL, 4 N dioxano, 20 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue luego diluida con etil eter (10 mL). El precipitado que se formó fue reunido por filtración para proveer el compuesto del título. ESI MS *m/z* 580.4 $[M + H]^+$.

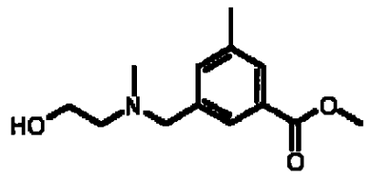
EJEMPLO 2409

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro

788

Etapa 1

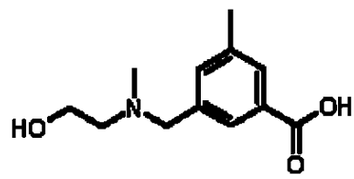
Metil 3-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato



A una solución enfriada por hielo, agitada de metil 3-(hidroximetil)-5-metilbenzoato (200 mg, 1.1 mmol) en cloruro de metileno (2.2 mL) fue agregada trietilamina (0.304 mL, 2.2 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonil (0.116 mL, 1.5 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos y filtrada. 2-Metoxi-N-metileneamina (0.354 mL, 3.3 mmol) fue agregado al filtrado y agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno (10 mL), lavada con ácido clorhídrico 1 N, y bicarbonato de sodio saturato, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (50% de etil acetato/hexanos) otorgó el compuesto del título. ESI MS m/z 238 [M + H]$^+$.

Etapa 2

3-{[(2-Hidroxietil)(metil)amino]metil}-5-ácido metilbenzoico

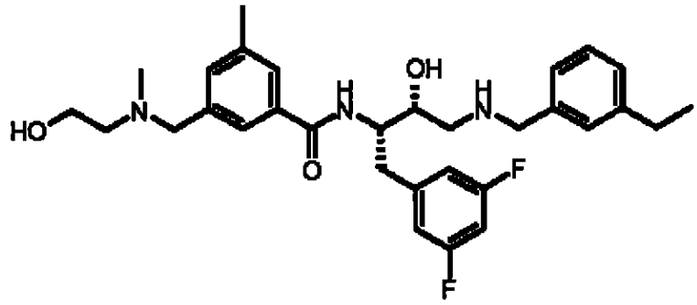


789

A una solución agitada de metil 3-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato (180 mg, 0.72 mmol) en metanol (2 mL), tetrahidrofurano (1 mL), y agua (1 mL) se le agrega hidróxido de litio (302 mg, 7.2 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se disuelve en cloruro de metileno, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS m/z 224 [M + H]+.

Etapa 3

N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbenil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



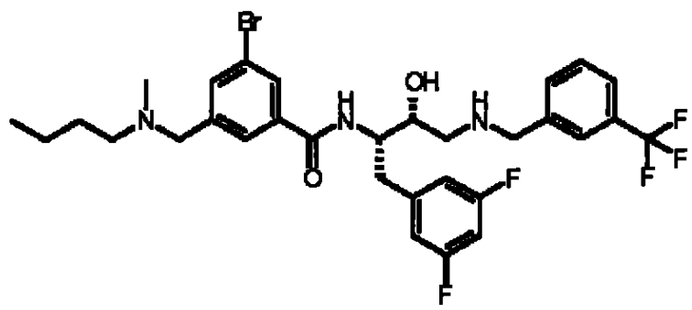
2 HCl

A una solución agitada de 3-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil}-5-ácido metilbenzoico (140 mg, 0.56 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) fue agregado HBTU (318 mg, 0.84 mmol), HOBt (114 mg, 0.84 mmol), y *N,N*diisopropiletilamina (0.284 mL, 1.68 mmol), seguido por (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol preparado por el método del EJEMPLO 2472 (228 mg, 0.56 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 24 horas a temperatura ambiente, diluida con cloruro de

metileno, lavada con agua, y bicarbonato de sodio saturado, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (10% etanol/cloroformo) obtuvo un aceite claro, el cual fue disuelto en metanol (2 mL). A esta solución fue agregado ácido clorhídrico (5 mL de una solución de 4 N en dioxano, 20 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con etil ether (10 mL). El precipitado que se formó fue reunido por filtración para proveer el compuesto del título. ESI MS m/z 540.4 [M + H]+.

EJEMPLO 2410

3-Bromo-5-{[butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida dihidrocloruro



2 HCl

Metil 3-bromo-5-{[butil(metil)amino]metil}benzoato preparado por el método del EJEMPLO 2390, Etapa 1 (200 mg, 0.64) fue disuelto en 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (4 mL), y monohidrato de hidróxido de litio fueron agregados (60 mg, 1.3 mmol), y la reacción fue agitadad durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en DMF (5 mL), y diisopropiletilamina (445 µL, 2.6 mmol), HATU (304 mg, 0.8 mmol), y (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[3-

791

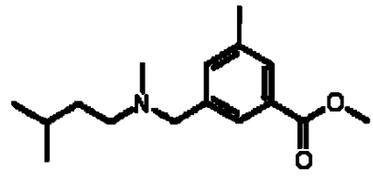
trifluorometil)bencil]amino}butan-2-ol dihidrocloruro preparado por the método en EJEMPLO 2511 (315 mg, 0.7 mmol) are agregado. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato, lavada con agua, y bicarbonato de sodio saturado, salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 9% de cloruro de metanol/metileno) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil ether (3 mL) y se agregó ácido clorhídrico 1N en dietil ether (2 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS *m/z* 656.2 [M + H]$^+$.

EJEMPLO 2411

N-((1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-3-{[isopentil(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro

Etapa 1

Metil 3-{[isopentil(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato



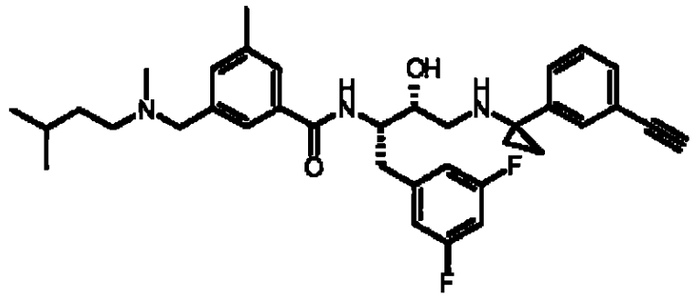
Al metil 3-(hidroximetil)-5-metilbenzoato preparado por el método del EJEMPLO 2398, Etapa 2 en cloruro de metileno anhidro a -30 °C se agregó cloruro de metanosulfonil (601 µL, 7.8 mmol), luego trietilamina (1.5 mL, 11.1 mmol), y la reacción fue agitada a 0 °C durante 15 minutos. El precipitado resultante fue filtrado, y el filtrado fue agregado a *N*-

792705

metilisoamilamina (2.1 mL, 16.7 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida, redisuelta en etil acetato y lavada con bicarbonato de sodio saturada, salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía ded flash en columna (sílice, 20% etil acetato/hexanos) otorgó el compuesto del título. ESI MS m/z 264.2 [M + H]⁺.

Etapa 2

N-((1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-3-{[isopentil(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro



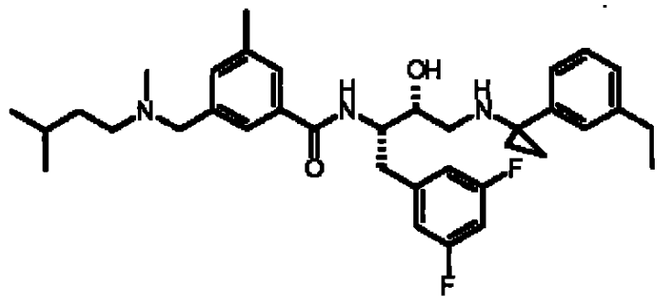
2 HCl

Se agregó al metil 3-{[isopenntil(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato (250 mg, 0.95 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (2:1:1, 8 mL), monohidrato de hidróxido de litio (80 mg, 1.9 mmol), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida, redisuelta en DMF (5 mL), y diisopropiletilamina (660 µL, 3.8 mmol), HATU (540 mg, 1.4 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-3-metilbutan-2-ol

dihidrocloruro (450 mg, 1.05 mmol). La reacción fue agitada at temperatura ambiente 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato, lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, secada (sodium sulfate), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash enn columna (sílice, 9% cloruro de metanol/metileno) provides the title compound as the free base. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y fue agregado ácido clorhídrico 1N en dietil ether (2 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS *m/z* 588.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2412

N-((1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-3-{[isopentil(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro

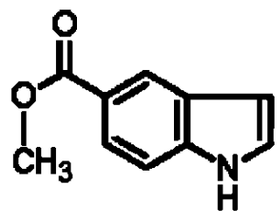


2 HCl

A metil 3-{[isopentil(metil)amino]metil}-5-metilbenzoato preparado por the método en el EJEMPLO 2411, Etapa 1 (160 mg, 0.61 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (2:1:1, 8 mL) fue agregado monohidrato de hidróxido de litio (51 mg, 1.2 mmol), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución fue concentrada bajo presión reducida, redisuelta en DMF (5 mL), y diisopropiletilamina (424 µL, 2.4 mmol), HATU (290 mg, 0.8 mmol), y fueron agregados (2R,3S)-3-amino-4-

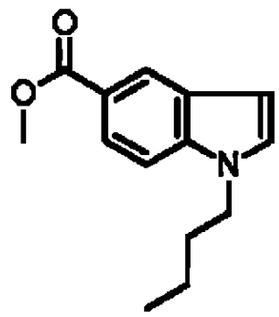
794

(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-3-metilbutan-2-ol dihidrocloruro preparado por the método en EJEMPLO 2472 (291 mg, 0.7 mmol)o. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato, lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% de cloruro de metanol/metilene) otorgó el compuesto del título como la base libre. El residuo fue disuelto en dietil éter (3 mL) y fue agregado 1N ácido clorhídrico en dietil éter (2 mL). La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS m/z 592.3 $[M + H]^+$.



A una mezcla de ácido indol-5- carboxílico (3,0 g) y tretilamina (1,9 g) en THF seco (100 mL) se añadió 1,1-carbonil diimidazol (3,08 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se le agregó metanol (25 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se la dividió en agua y etil acetato. Se separaron las capas y la capa orgánica fue lavada dos veces con agua, secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada bajo presión reducida. Cromatografía en columna sobre gel de sílice(200 mL) utilizando CH2Cl2 como eluyente para obtener 0,794 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.93, 6.66, 7.28, 7.41, 7.91, 8.34, 8.42.

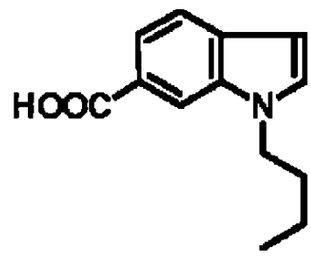
Etapa 2: Metil 1-butil-1H-índole-5-carboxilato



A una mezcla de metil 1-butil-1H-indol-5-carboxilato(6,0 g) en metilsulfóxido (30 mL) se añadió potasio t-butoxi(3,88 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, y luego se agregó 1-yodobutano (1,8 mL). A continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se la dividió en agua y cloruro de metileno. Se separaron las capas y la capa orgánica fue lavada tres veces con solución salina, secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y concentrada bajo presión reducida.

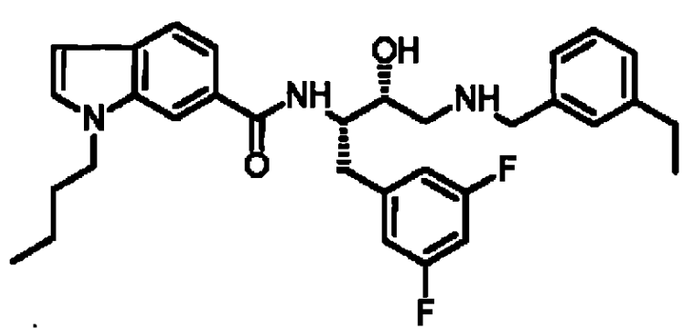
Cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 mL) utilizando 10% de etil acetato en exanos como eluyente para obtener 6,18 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.923, 1.38, 1.83, 3.9, 4.14, 6.58, 7.15, 7.34, 7.9, 8.39.

Etapa 3: 1-Butil-1H-indol-6-carboxílico ácido



A una mezcla de ácido 1-Butil-1H-indol-6-carboxílico(0,52 g) en metanol (25,0 mL) y agua (5,0 mL) se le agregó monohidrato de hidróxido de litio (2,0 g). Luego se la calentó a 60 °C durante 6 horas, se la dejó refrigerar a temperatura ambiente, se la vertió en 1N HCl (50 mL)y se la extrajo en etil acetato. Se secó el extracto de etil acetato sobre sulfato de magnesio anhidro y se lo concentró bajo presión reducida para proporcionar 0,496 g (72%) del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.4 (m, 2 H), 1.9 (m, 2 H), 4.2 (m, 2 H), 6.57 (ss, *J* = 2.6 Hz, 1 H),7.31 (ss, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J* = 1.4, 8.4 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H).

Etapa 4: 1-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-6-carboxamida



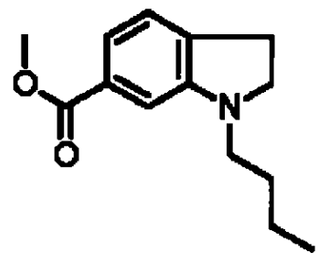
797

A una mezcla de ácido 1-butil-1H-indol-6-carboxílico (0,278 g) en cloruro de metileno (10 mL) se le añadió tretilamina (0,129 g), HOBT (0,175 g) y HATU (0,486 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se le agregó(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenilo)-1-[(3-etilbencil)amino]butano-2-ol (0,408 g). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se la dividió en agua y cloruro de metileno. Se separaron las capas, se lavó la capa orgánica con agua y luego con solución salina, y se la secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Cromatografía en columna sobre gel de sílice(100 mL) utilizando 3% de metanol en cloruro de metileno como eluyente para obtener 0,256 g del compuesto del título: MS (ESI+) para $C_{32}H_{37}F_2N_3O_2$ *m/z* 542,2 (M+H).

EJEMPLO 2401

Hidrocloruro 1-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-ethilbencil)amino]-2-hidroxipropil}indolina-6-carboxamida

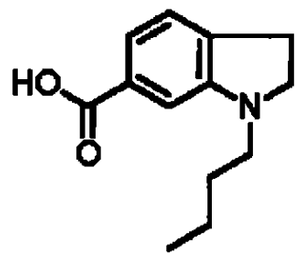
Etapa 1: Metil 1-butilindolina-6-carboxilato



A una mezcla de metil 1-butil-1H-indol-6-carboxilato, (2.1 g) en ácido acético glacial (25 mL) se le agregó cianoborohidruro de sodio (2.28 g). Se calentó la mezcla a 40°C durante 3 horas y luego se la enfrió a temperatura ambiente, se la dividió en agua y etil acetato y se separó sus

capas. Se lavó la capa orgánica tres veces con solución salina, se la secó sobre sulfato de sodio anhidro y se la concentró para obtener 1.64 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.969, 1.43, 1.59, 2.99, 3.1, 3.4, 3.88, 7.07, 7.34.

Etapa 2: Ácido 1-Butilindolina-6-carboxílico

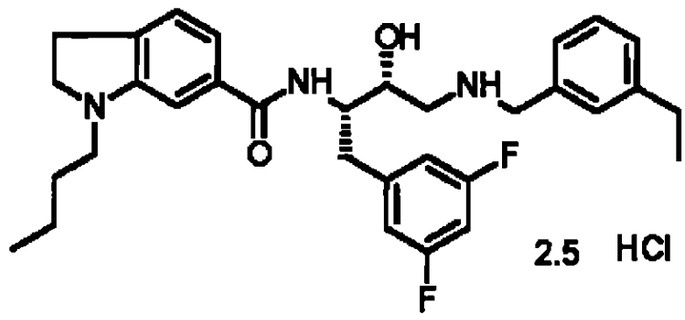


A una mezcla de Metil 1-butilindolina-6-carboxilato (1.6 g) en metanol (20 mL) se le agregó 1N NaOH (5.0 mL). Se calentó la mezcla a 60°C durante 2 horas y luego se la enfrió a temperatura ambiente, se la vertió en 1N HCl y se la extrajo en etil acetato. El extracto de etil acetato fue secado sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrado para obtener 1.16 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.974, 1.43, 1.60, 3.01, 3.11, 3.42, 7.1, 7.43.

Etapa 3: Hidrocloruro 1-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}indolina-6-carboxamida

792

799

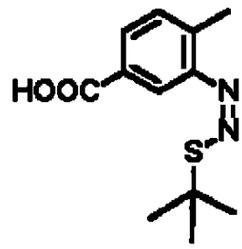


A una mezcla de ácido 1-butilindolina-6-carboxílico (0.2 g) en cloruro de metileno se le agregó tretilamina (0.027 g), HOBT (0.125 g) y HATU (0.347 g). La mezcla fue agitada a 40°C durante 15 minutos, y luego se le agregó (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (0.346 g). La mezcla resultante fue agitada a 40 °C durante 5 horas y luego dividida en agua y cloruro de metileno. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue lavada con agua y luego con solución salina, dejándosela secar sobre sulfato de magnesio anhidro. Cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 mL) utilizando 5% de metanol en cloruro de metileno como eluyente para obtener 0.100 g del compuesto del título: MS (ESI+) para $C_{32}H_{39}F_2N_3O_2$ m/z 535,9 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 2415

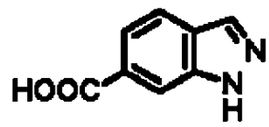
Ácido 1-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indazol-6-carboxamida

Etapa 1: 3-[(E)-(Tert-butiltio)diazenil]-4-metilbenzóico



A una mezcla de ácido 3-amino-4-metil benzóico (5.0 g) en agua (50 mL) se añadió ácido clorhídrico concentrado(15 mL). La mezcla fue congelada a 0 °C en una pileta de hielo/acetona. Se disolvió nitrito de sodio (2.28 g) en agua (10 mL) y lentamente fue agregado a la mezcla, a 0°C. El pH fue ajustado a 6 con acetato de sodio saturado y se añadió 2-metil-2-propanetiol (1.8 mL). Se agitó la mezcla durante 1 hora y los sólidos resultantes fueron recogidos por filtración, lavados con agua y secados bajo presión reducida para proporcionar 5.7 g del título de compuesto: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.61, 2.20, 7.38, 7.55, 9.67.

Etapa 2: Ácido 1H-Indazol-6-carboxílico

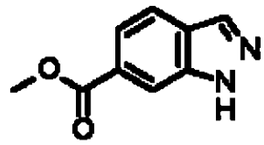


A una mezcla de ácido 3-[(E)-(tert-butiltio)diacenil]-4-metilbenzóico (5.7 g) en metilsulfóxida de nitrógeno desgasificado (90 mL) se añadió potasio t-butoxido (25.0 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se la vertió en hielo y se la acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla fue extraída con éter dietil y la capa orgánica fue lavada con solución salina. La capa orgánica

801

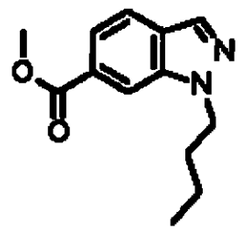
fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro y carbono decolorante, y luego concentrada bajo presión reducida para proporcionar 1.2 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.963, 1.36, 1.95, 4.48, 7.81, 7.88, 8.08, 8.29.

Etapa 3: Metil 1H-indazol-6-carboxilato



A una mezcla de ácido 1H-indazol-6-carboxílico (1.0 g) en cloruro de metileno (15 mL) se añadió EDC (1.8 g), HOBT (1.27 g) y tretilamina (1.29 mL). La mezcla fue calentada a 40°C durante 30 minutos y luego se agregó metanol(10.0 mL). Se agitó la mezcla a 40°C durante 18 horas. Luego, se la retiró del fuego, se la enfrió a temperatura ambiente y se la vertió en cloruro de metileno. La mezcla fue lavada dos veces con agua y luego solución salina, fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida para obtener 0.955 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.98, 7.81, 7.86, 8.16, 8.29, 10.6.

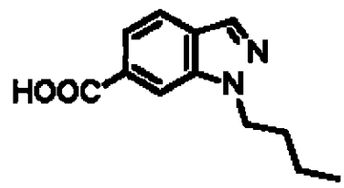
Etapa 4: Metil 1-butil-1H-indazol-6-carboxilato



802

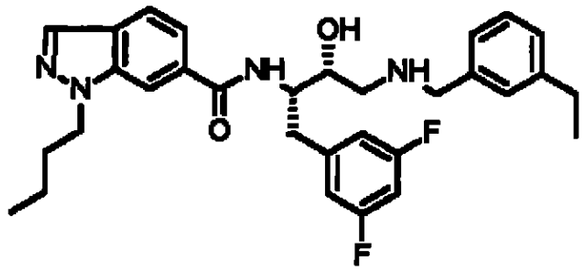
A una mezcla de metil 1H-indazol-6-carboxilato (0.95 g)en DMF (10 mL) se agregó 60% de NaH (0.216 g). La mezcla fue calentada a 60°C y luego se le añadió 1-yodobutano (0.61 mL). La mezcla fue calentada a 60°C durante 72 horas y cada 24 horas se fue agregando 1-yodobutano (0.61 mL). Luego, fue retirada del fuego, enfriada a temperatura ambiente y dividida en agua y etil acetato. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue lavada tres veces con solución salina, fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada bajo presión reducida. Cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 mL) utilizando 5% de etil acetato en exanos como eluyente para obtener 0.356 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.938, 1.34, 1.92, 3.97, 4.43, 7.73, 7.79, 8.03, 8.18.

Etapa 5: ácido 1-Butil-1H-indazol-6-carboxílico



A una mezcla de metil 1-butil-1H-indazol-6-carboxilato (0.356 g) en metanol (10 mL) se agregó bicarbonato de sodio saturado (5 mL). La mezcla fue calentada a 60°C durante 2 horas, y luego se le añadió 1N NaOH (5 mL), y se la calentó a 80°C durante 18 horas. Luego, se la enfrió a temperatura ambiente, se la vertió en 1N HCl (50 mL), y se la extrajo con etil acetato. El extracto de etil acetato fue secado sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrado bajo presión reducida para proporcionar 0.310 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.964, 1.96, 4.48, 7.81, 7.89, 8.29, 8.46.

Etapa 6: 1-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indazol-6-carboxamida



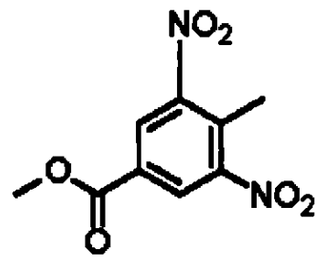
A una mezcla de ácido 1-butil-1H-indazol-6-carboxílico (0.2 g) en cloruro de metileno (20 mL) se agregó tretilamina (0.182 g), HOBT (126 g)y HATU (0.348 g). Se agitó la mezcla a 40°C durante 10 minutos, y luego se le añadió (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-lo (0.35 g). Se agitó la mezcla a 40°C durante 3 horas, y luego se la vertió en cloruro de metileno (50 mL), se la lavó con agua y luego solución salina, se la secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se la concentró al vacío. Cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 mL) usando 5% de metanol en cloruro de metileno como eluyente para obtener 0.2 g del compuesto del título: MS (ESI+) para $C_{31}H_{36}F_2N_4O_2$ *m/z* 534,9 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 2416

1-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metil(metilsulfonil)amino]-1H-indol-6-carboxamida

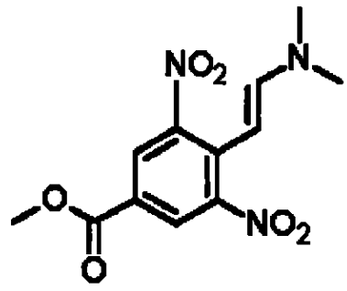
Etapa 1: Metil 4-metil-3,5-dinitrobenzoato

804



A una mezcla de ácido 3,5 ácido dinitrotolúico (16 g) en metanol (10 mL) se agregó ácido sulfúrico (15 mL). La mezcla fue calentada a 75°C durante 72 horas, luego retirada del fuego y enfriada a temperatura ambiente. Los solventes fueron removidos bajo presión y el residuo fue dividido en agua y etil acetato. Se separaron las capas y la capa orgánica fue lavada dos veces con 2 N NaOH y luego con agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para proporcionar 16.28 g (96%) del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.65 (s,3 H), 4.02 (s, 3 H), 8.61 (s, 2 H

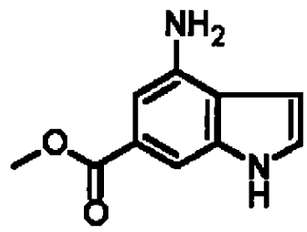
Etapa 2: Metil 4-[(E)-2-(dimetilamino)etenil]-3,5-dinitrobenzoato



A una mezcla de metil 4-metil-3,5-dinitrobenzoato (5.6 g) en tolueno (20 mL) se añadió dimetilformamida dimetil acetal (4.17 g) e hidrato de ácido 5-sulfo salicílico (0.1 g). Se calentó la mezcla a 110°C durante 19 horas, se la retiró del fuego y se la enfrió a temperatura

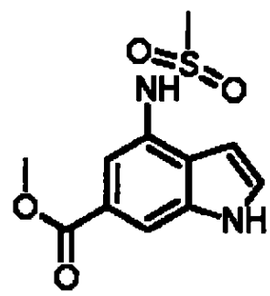
ambiente. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida, y al residuo se le añadió exanos, siendo luego filtrado para obtener 6.85 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.97, 3.96, 5.54, 6.74, 8.33.

Etapa 3: Metil 4-amino-1H-indol-6-carboxilato



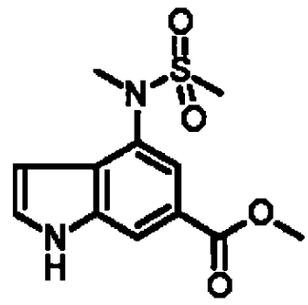
A una mezcla de metil 4-[(E)-2-(dimetilamino)etenil]-3,5-dinitrobenzoato (19.3 g) en etil acetato (200 mL) se agregó 5% de paladio en carbono (1.5 g). La mezcla fue colocada bajo 45 PSI H_2 y batida durante toda la noche. Luego fue filtrada con celito y concentrada. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2, al cual se le añadió ((1:1) H_2O:conc. HCl (250 mL)). Los sólidos resultantes fueron recogidos por filtración, disueltos en etil acetato y lavados con 2N NaOH. De la capa de etil acetato con sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada se obtuvo 7.4 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.91, 4.01, 6.51, 7.09, 7.27, 8.40.

Etapa 4: Metil 4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-6-carboxilato



A una mezcla de metil 4-amino-1H-indol-6-carboxilato(1.0 g) en DMF (10 mL) se le agregó 4-dimetilaminopiridina (1.46 g) y cloruro de metanosulfonilo (0.6 g). La mezcla fue calentada a 60°C durante 3 horas, enfriada a temperatura ambiente, y dividida en agua y etil acetato. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue lavada tres veces con solución salina, secada sobre sulfato de sodio anhidroy concentrada para obtener 0.71 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.02, 3.94, 6.69, 7.42, 7.81, 8.04.

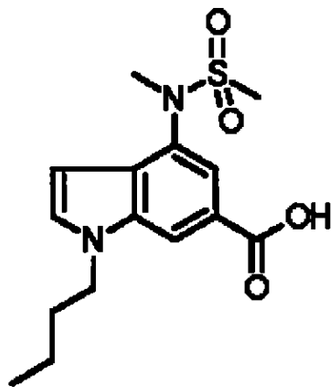
Etapa 5: Metil 4-[metil(metilsulfonil)amino]-1H-indol-6-carboxilato



A una mezcla de Metil 4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-6-carboxilato (0.6 g) en THF (10 mL) se le añadió carbonato de potasio (0.309 g) y yodometano (0.63 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas y luego calentada a 40°C durante toda la noche. A la mezcla se le añadió yodometano (0.3 mL) y se la calentó durante otras 3 horas. Luego, fue enfriada a temperatura ambiente, dividida en agua y éter dietil, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada. El residuo fue disuelto en éter, agregándose carbono decolorante (2 g) y la mezcla fue refluida durante 5 minutos, luego, en caliente, filtrada con celito. Bajo

presión reducida, se removió el éter para obtener 0.437 g del compuesto del título: MS (ESI+) para C12 H14 N2 O4 S1 m/z 321,1 (M+K).

Etapa 6: 1-Butil-4-[metil(metilsulfonil)amino]-1H-indol-6-carboxílico ácido

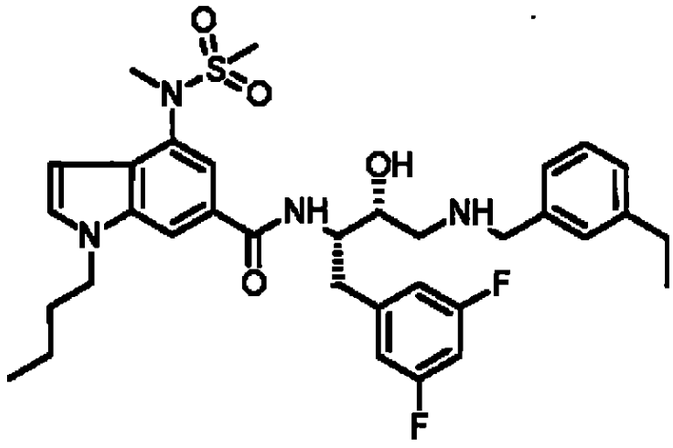


A una mezcla de metil 4-[metil(metilsulfonil)amino]-1H-indol-6-carboxilato (0.437 g) en DMF(15 mL) se añadió hidróxido de potasio (0.087 g) y yodobutano (0.34 mL). La mezcla fue calentada a 70°C durante 6 horas, luego agitada a temperatura ambiente durante 72 horas. Se dividió la mezcla en agua y etil acetato, se separaron las capas y la capa orgánica fue lavada tres veces con agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada. Se disolvió al residuo en metanol (5 mL), se le agregó 1N NaOH (2 mL) y la mezcla fue calentada a 50°C durante 1 hora. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y vertida en agua y lavada con éter. La capa acuosa fue acidificada a pH 4 con 1N HCl y el producto fue extraído en etil acetato, el cual fue secado sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentrado a seco para obtener 0.377 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.973, 1.38, 1.87, 3.01, 3.45, 4.21, 6.71, 7.36, 7.82, 8.18.

Etapa 7: 1-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

808

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[metil(metilsulfonil)amino]-1H-indol-6-carboxamida



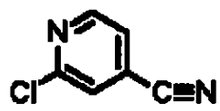
A una mezcla de ácido 1-Butil-4-[metil(metilsulfonil)amino]-1H-indol-6-carboxílico (0.2g) en cloruro de metileno (15 mL)se agregó tretilamina (0.156 g), HOBT (0.105 g)y HATU (0.293 g). La mezcla fue agitada a 39°C durante 10 minutos, y luego se le añadió(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil) amino)butan-2-ol (0.293 g). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 4 horas y luego se la vertió en cloruro de metileno (50 mL), se la lavó con agua y luego solución salina, se la secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se la concentró bajo temperatura reducida. Cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 mL)utilizando 5% de metanol en cloruro de metileno como eluyente para proporcionar 0.21 g del compuesto del título: MS (ESI+) para $C_{34}H_{42}F_2N_4O_4S_1$ m/z 640,8 (M+H).

EJEMPLO 2417

Hidrocloruro N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)isonicotinamida

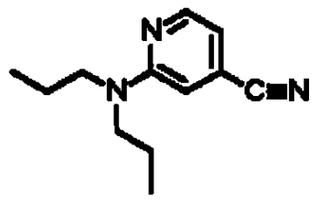
Etapa 1: 2-Cloroisonicotinonitrilo

809



A oxicloruro de fósforo (85 mL) se le agregó 4-cianopiridina-N-óxido (10.0 g), y la mezcla fue calentada a 110°C durante 2½ horas. Luego, fue enfriada a temperatura ambiente y el exceso de oxicloruro de fósforo fue removido bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en agua y transformado en básico con amoníaco concentrado. El producto fue extraído en cloruro de metileno, fue secado sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrado bajo presión reducida. Cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 mL) utilizando cloruro de metileno como eluyente para obtener 7.19 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.48, 7.6, 8.6.

Etapa 2: 2-(Dipropilamino)isonicotinonitrilo

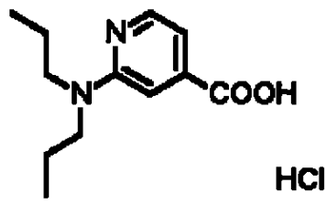


Dentro de un tubo sellado de paredes fuertes, se colocó 2-Cloroisonicotinonitrilo (1.0 g) y dipropilamina (10 mL), cuya mezcla se calentó a 100°C durante 18 horas. La mezcla fue retirada del calor y enfriada a temperatura ambiente. La dipropilamina fue removida bajo presión reducida y el residuo fue cromatografiado sobre gel de sílice utilizando 2% de etil acetato en exanos como eluyente para dar 1.06 g del compuesto del título: MS (ESI+) para $C_{12}H_{17}N_3$ m/z 204,1 $(M+H)^+$.

807

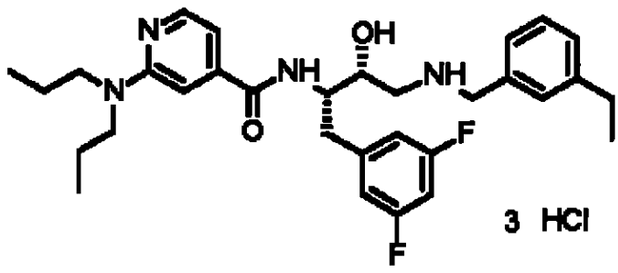
810

Etapa 3: Ácido 2-(Dipropilamino)isonicotínico hidrocloruro



Dentro de ácido clorhídrico concentrado(30 mL), se disolvió 2-(Dipropilamino)isonicotinonitrilo (1.0 g) y luego de lo calentó a 65°C durante 3 horas. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida para obtener 1.27 g del compuesto del título: MS (ESI+) para $C_{13}H_{20}N_2O_2$ m/z 237,3 $(M+H)^+$.

Etapa 4: N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)isonicotinamida hidrocloruro



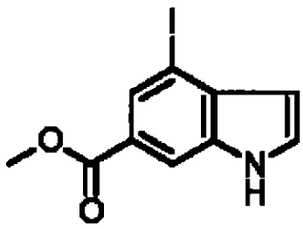
A una mezcla de hidrocloruro 2-(Dipropilamino)isonicotínico ácido (0.2g) en cloruro de metileno (15 mL) se añadió tretilamina (0.195 g), HOBT (0.105 g) y HATU (0.293 g). Se agitó la mezcla a 39°C durante 10 minutos, y luego se le agregó(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-

etilbencil)amino]butan-2-ol (0.285 g). La mezcla fue agitada a 40°C durante 4 horas y vertida en cloruro de metileno(50 mL), lavada con agua y luego solución salina, secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 mL) utilizando 5% de metanol en cloruro de metileno como eluyente y la conversión hidroclorato proporcionó 0.105 g del compuesto del título: MS(ESI+) para $C_{31}H_{40}F_2N_4O_2$ *m/z* 539,3 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 2418

1-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indol-6-carboxamida

Etapa 1: Metil 4-yodo-1H-indol-6-carboxilato

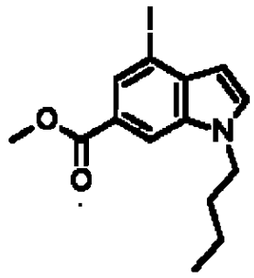


A una mezcla de metil 4-amino-1H-indol-6-carboxilato (Ejemplo 2416, Etapa 3) (3.2 g) en agua (50 mL) se le agregó ácido clorhídrico (5 mL). La mezcla fue congelada a 5°C bajo cero mediante el agregado de hielo. A ello se añadió nitrito de sodio (1.16 g) disuelto en agua (10 mL). Se agitó la mezcla congelada durante 1 hora, y luego se le agregó yoduro de sodio (3 g) en agua(20 mL). La mezcla fue agitada durante 30 minutos, filtrada y los sólidos recogidos por filtración fueron lavados con agua y secados a 50°C. Los sólidos se pusieron de color negro y al secarse, el gas evolucionó rápidamente. Cromatografía en columna sobre gel de sílice

812

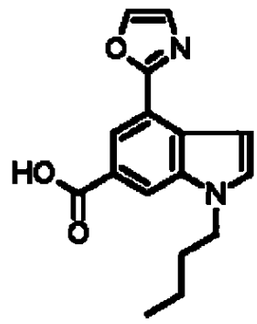
(200 mL) utilizando 20 % de exanos en CH_2Cl_2 como eluyente para obtener 0.82 g del compuesto del título: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.94, 6.55, 7.43, 8.14, 8.22, 8.62.

Etapa 2: Metil 1-butil-4-yodo-1H-indol-6-carboxilato



A una mezcla de metil 4-yodo-1H-indol-6-carboxilato (1.0 g) en DMF (10 mL) se le agregó hidróxido de potasio (0.392 g) y 1-yodobutano (0.8 mL). La mezcla fue calentada a 80°C durante 18 horas. Luego, fue enfriada a temperatura ambiente y dividida en agua y etil acetato. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue lavada dos veces con agua, secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada bajo presión reducida. Cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 mL) usando 20% de etil acetato in exanos como eluyente para dar 0.73 g del compuesto del título: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.940, 1.32, 1.81, 3.95, 4.15, 6.45, 7.31, 8.09, 8.18.

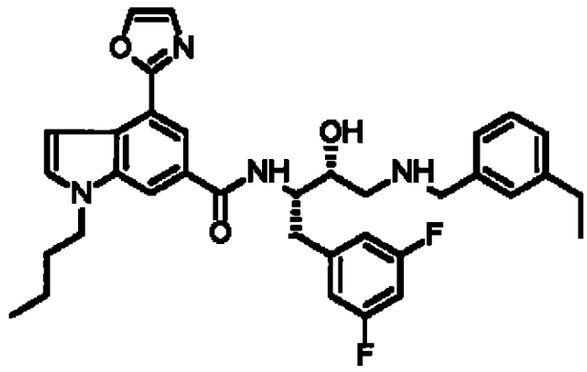
Etapa 3: 1-Butil-4-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indol-6-carboxílico ácido



A una solución de oxazol de -72°C (0.069 g) en THF seco (20 mL) se añadió gota a gota 1,6 M N-butil litio (0.68 mL). La mezcla fue agitada a -72°C durante 30 minutos, y luego se le añadió cloruro de zinc 1,0 M (3.3 mL). Se dejó entibiar la mezcla a 0°C, y se agregó metil 1-butil-4-yodo-1H-indol-6-carboxilato (0.37 g) y paladio hidroximetil trifenilfosfina (0) (0.07 g), y la mezcla fue calentada a 85°C durante 20 horas, luego enfriada a temperatura ambiente y dividida en agua y etil acetato. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida . Una cromatografía en columna fue realizada sobre gel de sílice (100 mL) utilizando 20% de etil acetato en exanos como eluyente. El residuo fue disuelto en metanol (10 mL) y 1N NaOH (3 mL), y calentado a 60°C durante 2 horas. La mezcla fue acidificada a pH 4 con 1N HCl y extraída con etil acetato. Los extractos de etil acetato fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro y concentrados a seco bajo presión reducida para obtener 0.2 g del compuesto del título: MS(ESI+) para $C_{16}H_{16}N_2O_3$ *m/z* 283,16 $(M+H)^+$.

Etapa 4: 1-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indol-6-carboxamida

814

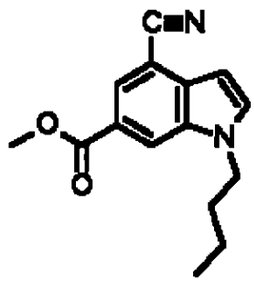


A una mezcla de ácido 1-butil-4-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indol-6-carboxílico (0.2g) en cloruro de metileno (20 mL) se le agregó 1,1-carbonil diimidazol (0.114 g). la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se le añadió(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (0.265 g) disuelto en cloruro de metileno(10 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas y luego vertida en cloruro de metileno (50 mL), lavada con agua y luego solución salina, secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada bajo presión reducida. Cromatografía en columna sobre gel de sílice(100 mL) usando 65% de cloruro de metileno, 30 % de exanos y 5% de metanol como eluyente para obtener 0.0985 g del compuesto del título: MS (ESI+) para $C_{33}H_{38}F_2N_4O_2$ m/z 601,99 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 2419

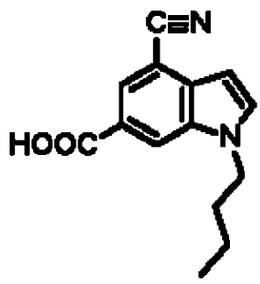
1-Butil-4-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-6-carboxamida

Etapa 1: Metil 1-butil-4-ciano-1H-indol-6-carboxilato



A una mezcla de metil 1-butil-4-yodo-1H-indol-6-carboxilato (Ejemplo 2418, Etapa 4) (1.47 g) en N-metil pirrolidinona (15 mL) se le agregó cianuro de cobre (I) (1.1 g). La mezcla fue calentada a 150°C durante 6 horas, retirada del fuego y enfriada a temperatura ambiente. Luego, la mezcla fue dividida en agua y etil acetato, y sus capas fueron separadas. La capa orgánica fue lavada tres veces con agua, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida. Cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 mL) usando 20% de etil acetato como eluyente para obtener 0.5 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.955, 1.32, 1.85, 3.98, 4.23, 6.76, 7.43, 8.16, 8.30.

Etapa 2: Ácido 1-Butil-4-ciano-1H-indol-6-carboxílico

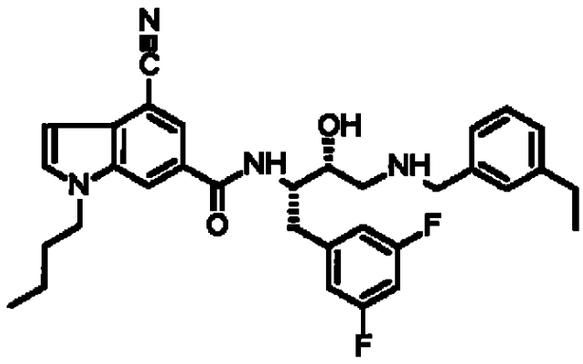


A una mezcla de metil 1-butil-4-ciano-1H-indol-6-carboxilato (10.5 g) en metanol(15 mL)se agregó 1N NaOH (3.0 mL). La mezcla fue agitada a 40°C durante 2 horas, luego enfriada a temperatura ambiente. Luego, fue

816

vertida en 1N HCl y extraída en etil acetato. El extracto de etil acetato fue secado sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrado para dar 0.45 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.973, 1.38, 1.88, 4.27, 6.79, 7.48, 8.24, 8.38.

Etapa 3: 1-Butil-4-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-6-carboxamida

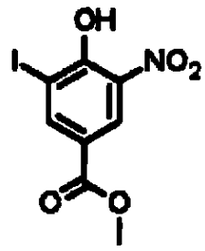


A una mezcla de ácido 1-butil-4-ciano-1H-indol-6-carboxílico (0.29 g) en cloruro de metileno(10 mL) se añadió 1,1-carbonil diimidazol (0.194 g) y tretilamina (0.267 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos, y luego se añadió(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil) amino]butan-2-ol (0.5 g) disuelto en cloruro de metileno (10 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se la vertió en cloruro de metileno (50 mL), se la lavó con agua seguida de solución salina, se la secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se la concentró al vacío. Cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 mL) usando 5% de metanol en cloruro de metileno como eluyente para obtener 0.47 g del compuesto del título: MS (ESI+) para $C_{33}H_{36}F_2N_4O_2$ m/z 559,0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 2420

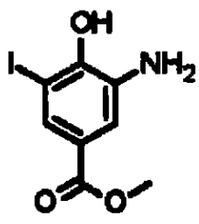
4-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-8-(1,3-oxazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida

Etapa 1: Metil 4-hidroxi-3-yodo-5-nitrobenzoato



A una solución de metil 4-hidroxi-3-nitrobenzoato (2.0 g) en ácido acético (15 mL) se añadió monocloruro de yodo(1.65 mg) en ácido acético, y la mezcla fue agitada a 100°C durante 1½ horas. Luego de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en agua (200 mL), y agitada durante 30 minutos. La mezcla fue luego filtrada y lavada con agua y exanos. El polvo amarillo fue recogido por filtración y secado al vacío durante toda la noche para obtener 2.99 g del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.68, 8.81, 8.72, 3.96.

Etapa 2: Metil 3-amino-4-hidroxi-5-yodobenzoato

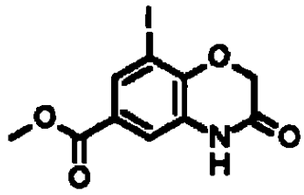


A una mezcla de metil 4-hidroxi-3-yodo-5-nitrobenzoato(2,99 g) en

818

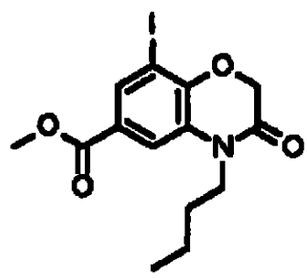
etanol (40 mL) se agregó cloruro de estaño (II)(10g)en porciones. Luego de revolver durante 1 hora a reflujo, la mezcla fue enfriada a 0°C y templada con carbonato de potasio saturado (100 mL). La mezcla fue filtrada a través de tierra diatomea y el producido del filtrado fue extraído con etil acetato (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (sulfato de sodio), filtrados, y concentrados bajo presión reducida para obtener 2.5 g del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz,DMSO-d_6) δ 7.50, 7.24, 3.75.

Etapa 3: Metil 8-yodo-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato



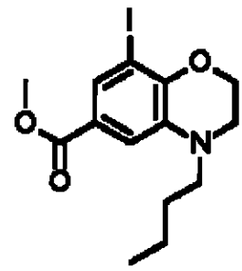
A una solución helada y agitada de Metil 3-amino-4-hidroxi-5-yodobenzoato (2.3 g) y bicarbonato de sodio (1.5 g) en 1:1 isobutil metil cetona/agua(80 mL) se añadió cloruro cloroacetílico (1.1 g), y la mezcla de la reacción fue agitada durante 1 hora. Luego, se entibió la mezcla a temperatura ambiente y se la calentó a reflujo durante 18 horas. A la mañana siguiente, formó un sólido color beige. La mezcla fue filtrada y lavada con agua y exanos para obtener 2.4 g del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz,DMSO-d_6) δ 10.98, 7.89, 7.47, 4.79, 3.82.

Etapa 4: Metil 4-butil-8-yodo-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato



A una solución de Metil 8-yodo-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato (2.64 g) y carbonato de potasio(5 g)en DMSO (20 mL) se agregó bromobutano (5 g),y la mezcla de la reacción fue agitada durante 1 hora a 80°C. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con 1:1 etil acetato/exanos(100 mL) y agua (160 mL), y separada. La capa orgánica fue lavada con agua y luego solución salina, fue secada (sulfato de magnesio), filtrada y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:10 etil acetato/exanos) proporcionó 2.24 g del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz $CDCl_3$) δ 8.13, 7.63, 4.74, 3.96, 3.92, 1.64, 1.42, 0.97.

Etapa 5: Metil 4-butil-8-yodo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato

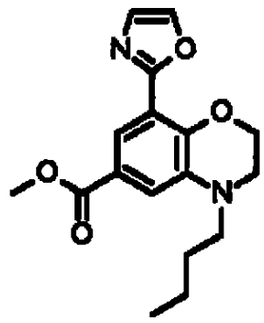


Una solución de Metil 4-butil-8-yodo-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato (680 mg) y 9-BBN (900 mg) en tetrahidrofurano (30

820

mL) fue calentada a reflujo durante 1½ horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, se le añadió etanolamina (0.22 mL), y la solución resultante fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue lavado con exanos, y el producido del filtrado fue concentrado bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de flash en columna (sílice, 10% de etil acetato/exanos) proporcionó 600 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75, 7.28, 4.34, 3.86, 3.36, 3.28, 1.58, 1.40, 0.96.

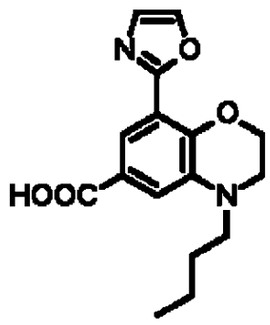
Etapa 6: Metil 4-butil-8-(1,3-oxazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato



A una solución de -70°C de oxazol(227 mg) en tetrahidrofurano(10 mL) se añadió *n*-butilitio (2.5 M en exanos, 2 mL). La mezcla fue agitada durante 30 minutos a -70°C, y luego se le agregó cloruro de zinc (1 M en etil éter, 13 mL). La mezcla fue entibiada a 0°C durante 1 hora. Luego, a esta mezcla se le añadió etil 4-butil-8-iodo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato (600 mg, 1.6 mmol) en THF (5 mL) seguido de paladio hidroximetil trifenilfosfina (0) (115 mg). La mezcla fue luego calentada a reflujo durante 3 horas, diluida con etil acetato (300 mL) y lavada con agua, y solución salina. La solución orgánica fue secada(sulfato de sodio) y concentrada bajo presión reducida. La purificación mediante tapón de gel de sílice (1:1 acetato/exanos) brindó 363 mg del compuesto del

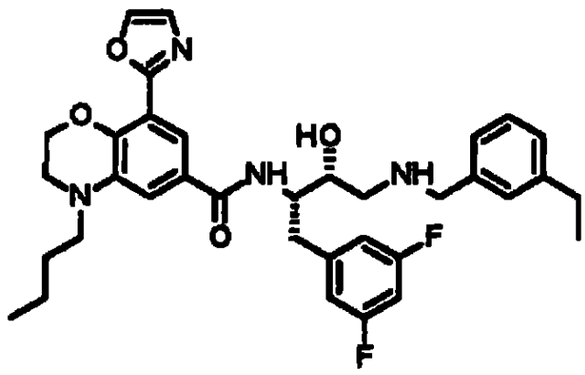
título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96, 7.73, 7.40, 7.28, 4.44, 3.90, 3.43, 3.34, 1.61, 1.41, 0.98.

Etapa 7: 4-Butil-8-(1,3-oxazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico ácido



A una solución agitada de Metil 4-butil-8-(1,3-oxazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato (474 mg) en metanol (20 mL) se añadió hidróxido de potasio (15 mL de una solución 1.0 M en agua). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche y luego concentrada bajo presión reducida. El residuo fue diluido con agua y lavado con etil acetato. La capa acuosa fue acidificada a pH 4 con ácido clorhídrico 1N y extraída con cloroformo (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (sulfato de sodio), filtrados, y concentrados bajo presión reducida para brindar 450 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.60, 8.08, 7.74, 7.46, 7.37, 4.46, 3.43, 3.34, 1.62, 1.41, 0.98.

Etapa 8: 4-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-8-(1,3-oxazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida



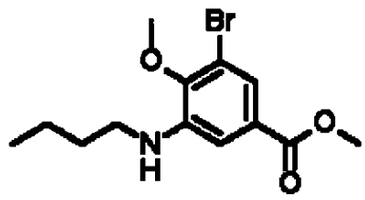
Una solución de ácido 4-Butil-8-(1,3-oxazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (450 mg, HBTU (853 mg), y diisopropiletilamina (580 mg) fue agitada en cloruro de metileno

(15 mL) durante 15 minutos. Se le añadió una solución de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (606 mg) en cloruro de metileno (7 mL) y la mezcla de la reacción fue agitada durante toda la noche. La mezcla fue filtrada con cloruro de metileno, secada (sulfato de magnesio), y concentrada bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 metanol/cloroformo)proporcionó 400 mg del compuesto del título: ESI MS m/z 619 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 2421

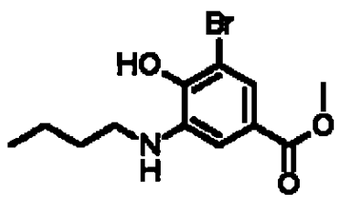
4-Butil-8-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida

Etapa 1: Metil 3-bromo-5-(butilamino)-4-metoxibenzoato



A una solución agitada de $Pd(OAc)_2$ (144 mg), BINAP (1.2 g), y carbonato de cesio (8.4 g) en tolueno (100 mL) se agregó butilamina (1.6 mL), y la mezcla fue calentada a 80°C durante 15 minutos. Se añadió por goteo una solución metil 3,5-dibromo-4-metoxibenzoato (4.2 g) en tolueno (30 mL) durante más de 20 minutos. La mezcla fue refluida durante toda la noche. Luego, se la enfrió a temperatura ambiente, se la filtró mediante tierra diatomea , y se la concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 etil acetato/exanos)brindó 3.5 g del compuesto del título: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52, 7.19, 3.90, 3.88, 3.18, 1.66, 1.46, 0.97.

Etapa 2: Metil 3-bromo-5-(butilamino)-4-hidroxibenzoato

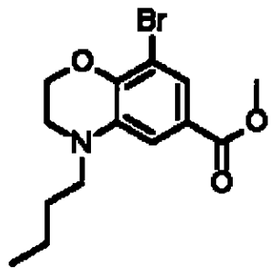


A una solución de -78°C de Metil 3-bromo-5-(butilamino)-4-metoxibenzoato (520 mg) en cloruro de metileno (10 mL) se añadió BBr_3 (8 mL de solución 1.0 M en cloruro de metileno) gota a gota y la mezcla de la reacción fue agitada durante 18 horas. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en cloruro de metileno, y luego se añadió bicarbonato de sodio saturado. Se enfrió la mezcla a 0°C y

824

se le agregó metanol por gotas. Luego de revolver durante 30 minutos, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente fue removido y el residuo disuelto en cloruro de metileno, lavado con agua, bicarbonato de sodio saturado (15 mL), y solución salina, secado (sulfato de magnesio), filtrado, y concentrado bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de flash en columna (sílice, 1:20, etil acetato/exanos) otorgó 440 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52, 7.19, 3.88, 3.18, 1.65, 1.46, 0.97.

Etapa 3: Metil 8-bromo-4-butil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato



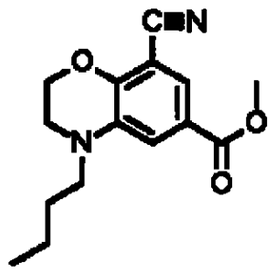
A una solución helada y agitada de Metil 3-bromo-5-(butilamino)-4-hidroxibenzoato (440 mg) y bicarbonato de sodio (280 mg) en 1:1 isobutil metil cetona/agua (10 mL) se añadió cloruro de cloroacetilo (226 mg). La mezcla fue agitada durante 1 hora, entibiada a temperatura ambiente, y calentada a reflujo durante 14 horas. Luego fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con cloroformo, y separada la capa. La capa orgánica fue lavada con agua, y solución salina, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para generar un sólido blanco: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94, 7.62, 4.76, 3.98, 3.93, 1.65, 1.43, 0.97, que fue utilizado en el siguiente Etapa, sin más purificación ni caracterización.

Etapa 4: Una solución de la amida del Etapa 3 y 9-BBN (780 mg) en

825

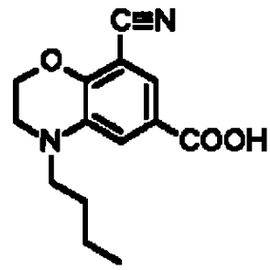
tetrahidrofurano(10 mL) fue calentada a reflujo durante 1½ horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, y se añadió etanolamina (0.2 mL). La solución resultante fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue lavado con exanos, filtrado, y el producido del filtrado fue concentrado bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10% de etil acetato/exanos) proporcionó (330 mg, a lo largo de 2 Etapas) del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55, 7.27, 4.36, 3.87, 3.37, 3.30, 1.60, 1.41, 0.97.

Etapa 5: Metil 4-butil-8-ciano-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato



A un frasco que contenía metil 8-bromo-4-butil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato (0.33 g) se añadió NMP (7 mL), seguido de cianuro de cobre (0.18 g). La mezcla fue luego calentada a 175°C y agitada durante toda la noche. La mezcla resultante fue enfriada a temperatura ambiente y vertida en ácido clorhídrico 1N. La capa acuosa ácida fue extraída con etil acetato, lavada con ácido clorhídrico 1N (15 mL), bicarbonato de sodio saturado (15 mL), y solución salina, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 etil acetato/exanos) otorgó 184 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55, 7.43, 4.41, 3.89, 3.39, 3.31, 1.58, 1.40, 0.97.

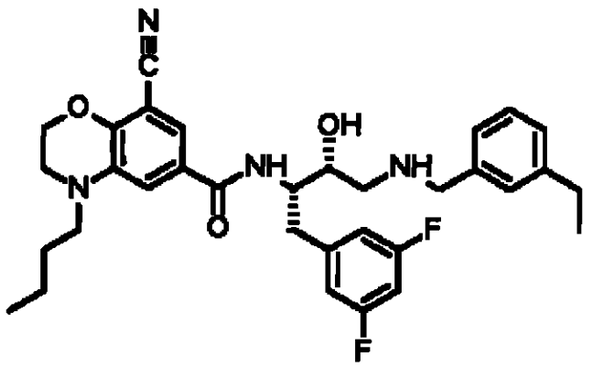
Etapa 6: Ácido 4-Butil-8-ciano-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico



A una solución agitada de Metil 4-butil-8-ciano-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato (184 mg) en metanol (3 mL) se agregó hidróxido de potasio (7 mL de una solución de 1.0 M en agua). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche, luego concentrada bajo presión reducida. El residuo fue diluido con agua y lavado con etil acetato. La capa acuosa fue acidificada a pH 4 con ácido clorhídrico 1N y extraída con cloroformo (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (sulfato de sodio), filtrados, y concentrados bajo presión reducida para obtener 154 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62, 7.46, 4.44, 3.41, 3.33, 1.60, 1.41, 0.98.

Etapa 7: 4-Butil-8-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida

827

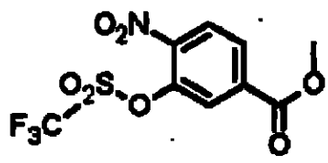


Una solución de ácido 4-Butil-8-ciano-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (129 mg), HBTU (284 mg) y diisopropiletilamina (0.26 mL) fue agitada en cloruro de metileno (6 mL) durante 15 minutos. Se añadió una solución de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol 204 mg) en cloruro de metileno (4 mL) y la mezcla de la reacción fue agitada durante toda la noche. La mezcla fue luego diluida con cloruro de metileno, lavada con ácido clorhídrico 1N (15 mL), bicarbonato de sodio saturado (15 mL), y solución salina, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 metanol/cloroformo) brindó 20 mg del compuesto del título: ESI MS m/z 577 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2422

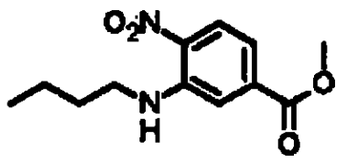
4-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxamida

Etapa 1: Metil 4-nitro-3-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}benzoato



A una solución helada y agitada de metil 3-hidroxi-4-nitrobenzoato (1.5 g) y tretilamina (1.1 mL) en cloruro de metileno (15 mL) se añadió anhídrido sulfónico de trifluorometano (1.4 mL), y la mezcla de la reacción fue agitada durante 30 minutos. La mezcla fue disuelta con cloruro de metileno, lavada con bicarbonato de sodio saturado, y solución salina, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida, y proporcionó 2.4 g del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSOd_6) δ 8.47, 8.27, 8.15, 3.99.

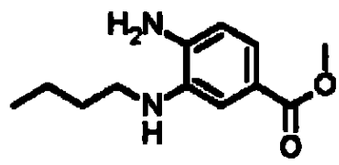
Etapa 2: Metil 3-(butilamino)-4-nitrobenzoato



A una solución agitada de Pd2(dba)3 (139 mg), BINAP (284 mg), y carbonato de cesio (2.0 g) en tolueno (50 mL) se agregó butilamina (0.45 mL), y la mezcla de la reacción fue calentada a 80°C durante 15 minutos. Se añadió una solución de metil 4-nitro-3-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}benzoato (1.0 g) en tolueno (15 mL) gota a gota durante más de 1 hora. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada a través de tierra diatomea , y concentrada bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de flash en columna (sílice, 3:1 etil acetato/exanos) otorgó 670 mg del compuesto del título en forma de

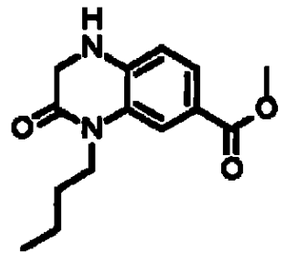
aceite amarillo: ESI MS m/z 550 [M + H]⁺.

Etapa 3: Metil 4-amino-3-(butilamino)benzoato



Se batió una solución de metil 3-(butilamino)-4-nitrobenzoato (1.1 g) y 10% de Pd/C (110 mg) en metanol (20 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a 50 psi durante 2 horas. La mezcla fue filtrada mediante tierra diatomea, y concentrada bajo presión reducida para brindar 940 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSOd_6) δ 7.13, 6.94, 6.52, 3.72, 3.02, 1.60, 1.42, 0.93.

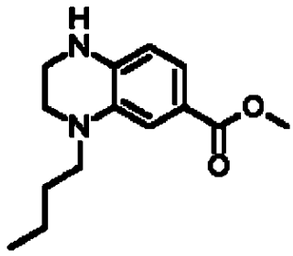
Etapa 4: Metil 4-butil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-Carboxilato



A una solución helada y agitada de metil 4-amino-3-(butilamino)benzoato (950 mg) y bicarbonato de sodio(862 mg)en 1:1 isobutil metil cetona/agua (20 mL) se añadió cloruro de cloroacetilo (0.41 mL), y la

mezcla fue agitada durante 1 hora. Luego, se la entibió a temperatura ambiente y se la refluyó durante 14 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con cloroformo y separada. La capa orgánica fue lavada con agua, y solución salina, secada(sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:1 etil acetato/exanos) proporcionó 850 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89, 7.72, 6.80, 3.97, 3.88, 3.30-3.25, 1.68-1.58, 1.47-1.35, 0.94-0.88.

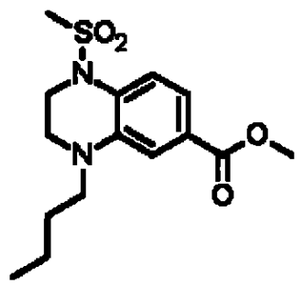
Etapa 5: Metil 4-butil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxilato



A una solución helada y agitada de metil 4-butil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxilato (840 mg) en tetrahidrofurano (32 mL) se añadió complejo dimetilsulfuro de borano (3.2 mL, 2.0 M tetrahidrofurano) y la mezcla resultante fue refluida durante 24 horas. Luego, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se la templó con metanol, y se removió el solvente bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:1 etil acetato/exanos) otorgó 364 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27, 7.22, 6.41, 3.84, 3.47-3.45, 3.32-3.23, 1.60-1.58, 1.42-1.37, 0.99-0.94.

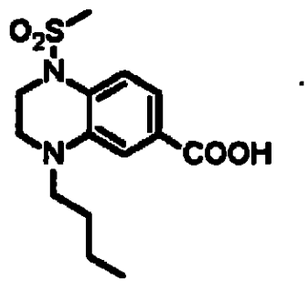
Etapa 6: Metil 4-butil-1-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxilato

831



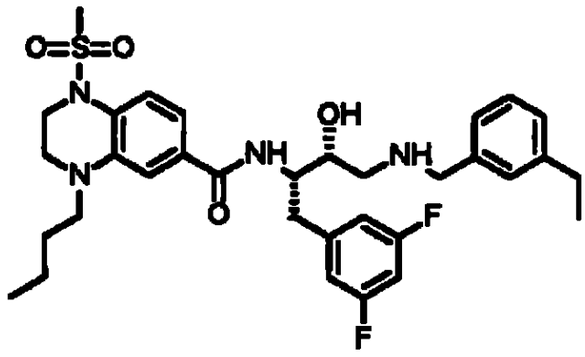
A una solución helada y agitada de metil 4-butil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxilato (180 mg) y tretilamina (62 µL) en cloruro de metileno (2 mL) se agregó cloruro de metanosulfonil (101 µL) y la mezcla fue agitada durante 1 hora. Luego, se la entibió a temperatura ambiente, se la diluyó con cloruro de metileno, se la lavó con ácido clorhídrico 1N, y solución salina. La capa orgánica fue entonces secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:3 etil acetato/exanos) otorgó 150 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57, 7.41, 7.32, 3.90, 3.84, 3.45, 3.38, 1.61, 1.41, 0.98.

Etapa 7: Ácido 4-Butil-1-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxílico



A una solución agitada de metil 4-butil-1-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxilato (144 mg) en metanol (1.3 mL) se agregó 1 M hidróxido de potasio(13 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 48 horas y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue diluido con agua y lavado con etil acetato. La capa acuosa fue acidificada a pH 4 con ácido clorhídrico 1N y extraída con cloroformo (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (sulfato de sodio), filtrados, y concentrados bajo presión reducida para obtener 99 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43, 7.39, 7.24, 3.77, 3.39, 3.32, 1.56, 1.33, 0.90.

Etapa 8: 4-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxamida



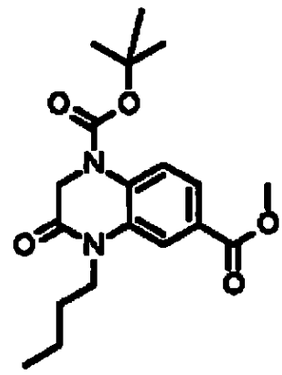
Durante 15 minutos se agitó en cloruro de metileno (1.0 mL) una solución de ácido 4-butil-1-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxílico (99 mg), HATU (181 mg), HOBt (64 mg), y diisopropiletilamina (100 µL). A ella se añadió una solución de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (129 mg) y diisopropiletilamina (100 µL) en cloruro de metileno (1.0 mL) y la mezcla

fue agitada durante toda la noche. Luego, fue diluida con cloruro de metileno, lavada con ácido clorhídrico 1N (10 mL), bicarbonato de sodio saturado (10 mL), y solución salina. La capa orgánica fue luego secada (sulfato de magnesio), filtrada y concentrada bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 metanol/cloroformo) generó un sólido claro. El sólido fue disuelto en metanol(1 mL), y fue tratado con ácido clorhídrico (0.5 mL, 1.0 M dietil éter). El precipitado resultante fue recogido por filtración para obtener 90 mg del compuesto del título: ESI MS m/z 629 [M + H]⁺.

EJEMPLO 2423

Hidrocloruro 4-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxamida

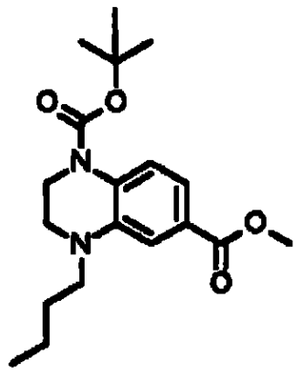
Etapa 1: 1-Tert-butil 6-metil 4-butil-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-1,6(2H)-dicarboxilato



A una solución helada y agitada de metil 4-butil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxilato (1.1 g), y tretilamina (0.9 mL) en cloruro de metileno (10 mL) se agregó DMAP (51.3 mg) y dicarbonato di-*tert*-

butil (1.4 g), y se agitó la mezcla resultante durante 4 días. La mezcla fue diluida con cloruro de metileno, lavada con agua, y solución salina. La capa orgánica fue entonces secada (sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de flash en columna (sílice, 1:1 etil acetato/exanos) proporcionó 440 mg del compuesto del título: ESI MS *m/z* 363 $[M + H]^+$.

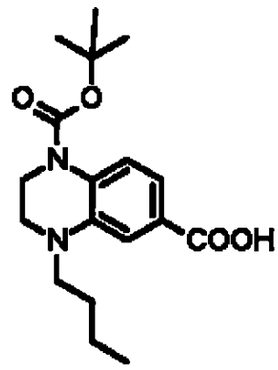
Etapa 2: 1-Tert-butil 6-metil 4-butil-3,4-dihidroquinoxalina-1,6(2H)-dicarboxilato



Durante 10 horas se calentó a 65°C una solución de 1-tert-butil 6-metil 4-butil-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-1,6(2H)-dicarboxilato (440 mg) y dímero 9-BBN (600 mg) en tetrahidrofurano (10 mL). Luego, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se añadió etanolamina (0.15 mL) y la solución resultante fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue lavado con exanos, filtrado, y el producido del filtrado concentrado bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 etil acetato/exanos)proporcionó 158 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50, 7.34, 7.28, 3.88, 3.77, 3.38-3.30, 1.65-1.51, 1.42-1.34, 0.99-0.94.

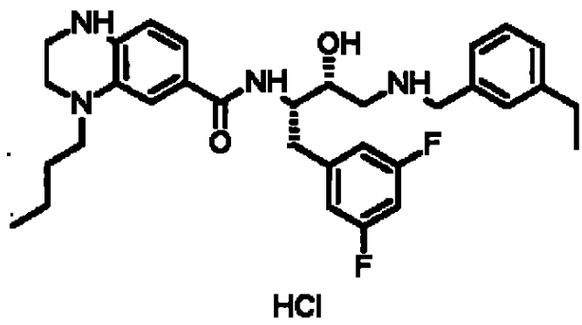
Etapa 3: Ácido 1-(Tert-butoxicarbonilo)-4-butil-1,2,3,4-

tetrahidroquinoxalina-6-carboxílico



A una solución agitada de 1-tert-butil 6-metil 4-butil-3,4-dihidroquinoxalina-1,6(2H)-dicarboxilato (158 mg) en metanol (1.4 mL) se añadió 1 M de hidróxido de potasio (1.4 mL). La mezcla fue agitada a 40°C durante 12 horas y luego fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue diluido con agua y lavado con etil acetato. La capa acuosa fue acidificada a pH 4 con ácido clorhídrico 1N y extraída con cloroformo (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (sulfato de sodio), filtrados, y concentrados bajo presión reducida, para obtener 120 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55, 7.40, 7.37, 3.79, 3.38, 3.34, 1.60, 1.53, 1.39, 0.97.

Etapa 4: Hidrocloruro 4-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxamida



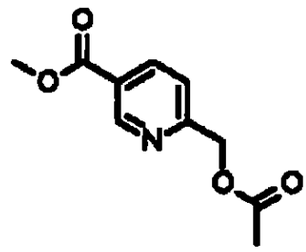
Una solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-butil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxílico (120 mg), HBTU (204 g), y diisopropiletilamina (100 µL) fue agitada en cloruro de metileno (2.0 mL) durante 15 minutos. Se añadió una solución de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (146 mg) y diisopropiletilamina (100 µL) en cloruro de metileno (2.0 mL) y se agitó la mezcla durante toda la noche. Luego, dicha mezcla fue diluida con cloruro de metileno, lavada con ácido clorhídrico 1N (10 mL), bicarbonato de sodio saturado (10 mL), y solución salina. Más tarde, se secó la capa orgánica (sulfato de magnesio), se la filtró y concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 metanol/cloroformo) produjo un sólido claro. El sólido fue disuelto en metanol (1 mL), y tratado con ácido clorhídrico (0.5 mL, 1.0 M dietil éter, 0.5 mmol). El precipitado obtenido fue recogido por filtración para obtener 45 mg del compuesto del título: ESI MS *m/z* 551 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2424

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-(metilsulfonil)metil]nicotinamida

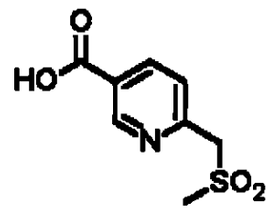
Etapa 1: Metil 6-[(acetiloxi)metil]nicotinato

837



A una solución de metil 6-metilnicotinato (6.05 g) en cloruro de metileno (100 mL) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (77%, 13.5 g). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y luego diluida con cloroformo (100 mL). Luego, la mezcla fue lavada sucesivamente con sulfito de sodio acuoso, bicarbonato de sodio saturado, y solución salina. La capa orgánica fue secada (sulfato de sodio), filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener 6.21 g de metil 6-metilnicotinato 1-óxido. Se calentó a 120°C una solución de metil 6-metilnicotinato 1-óxido (4.35 g) en anhídrido acético (50 mL) durante 2 horas y luego se la concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 1:2 a 3:5 etil acetato/exanos) dio 3.3 g del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18, 8.31, 7.44, 5.29, 3.96, 2.19.

Etapa 3: Ácido 6-[(Metilsulfonil)metil]nicotínico



A una solución de metil 6-[(acetiloxi)metil]nicotinato(3.0 g) en

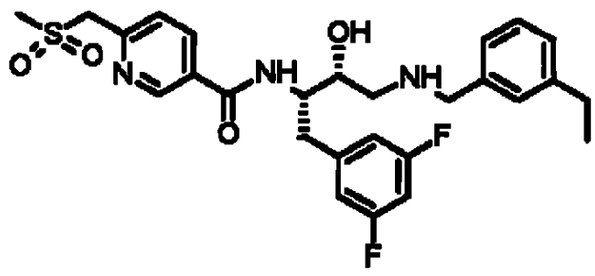
838

metanol seco (100 mL) se agregó carbonato de potasio (4.56 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se la diluyó con cloruro de metileno (200 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para obtener 1.70 g del alcohol. Este material fue utilizado sin más purificación. A una solución helada de metil 6-(hidroximetil)nicotinato (1.6 g) en cloruro de metileno (40 mL) se añadió diisopropiletilamina (1.5 g) seguida de cloruro de metanosulfonilo (1.21 g). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y diluida con cloruro de metileno (100 mL). Luego, fue lavada sucesivamente con 0.5 N sulfato de hidrógeno de potasio, agua, y solución salina. La capa orgánica fue secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para obtener 2.34 g de mesilato. Dicho mesilato fue utilizado sin más purificación. A una solución de metil 6-{[(metilsulfonil)oxi]metil}nicotinato (2.34 g) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió tiometóxido de sodio (850 mg). La mezcla fue agitada a 50°C durante 15 horas. Luego, fue diluida con etil acetato (100 mL) y lavada sucesivamente con agua, bicarbonato de sodio saturado, y solución salina. La capa orgánica fue secada (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para obtener 1.61 g del metil tioéter. Este material fue utilizado sin otra purificación. A una solución helada de metil 6-[(metiltio)metil]nicotinato (1.61 g) en metanol(35 mL) se agregó una solución de oxona (7.52 g) en agua (35 mL). El compuesto resultante fue revuelto a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla obtenida fue diluida con agua (50 mL),y extraída con cloroformo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados son solución salina, secados (sulfato de sodio), filtrados, y concentrados bajo presión reducida para brindar 1.77 g de del metil sulfona, que fue utilizado sin más purificación. A una solución agitada de metil 6-[(metilsulfonil)metil]nicotinato (800 mg) en 1:1:1

939

tetrahidrofurano/metanol/agua (30 mL) se añadió hidróxido de litio (440 mg). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue particionado en agua (10 mL) y cloroformo (10 mL). La capa acuosa fue acidificada a pH 4 con ácido clorhídrico 1N y extraída con 3:1 cloroformo/2-propanol (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (sulfato de sodio), filtradas, y concentradas bajo presión reducida para obtener 700 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.07, 8.33, 7.65, 4.77, 3.06.

Etapa 4: N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-(metilsulfonil)metil]nicotinamida



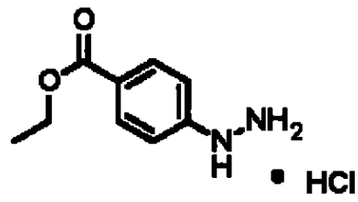
A una solución agitada de ácido 6-[(metilsulfonil)metil] nicotínico (181 mg), diisopropiletilamina (116 mg), y HBTU (341 mg) en cloruro de metileno (5 mL) se agregó una mezcla de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino] butan-2-ol (326 mg)y *N,N*-diisopropiletilamina (233 mg) en cloruro de metileno (5 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas y se la concentró bajo presión reducida. El residuo fue diluido con etil acetato (50 mL), lavado con bicarbonato de sodio saturado, y solución salina, secado (sulfato de sodio), filtrado, y concentrado bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de flash en columna (gel de sílice, 5:95 a 10:90

metanol/cloruro de metileno) otorgó 165 mg del compuesto del título: ESI MS m/z 532 [M + H]⁺.

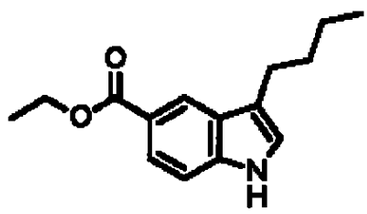
EJEMPLO 2425

3-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-indol-5-carboxamida

Etapa 1: Hidrocloruro etil 4-hidrazinobenzoato

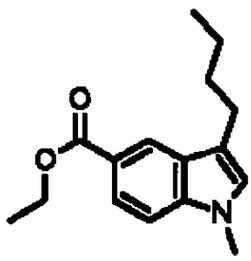


A una mezcla de 0°C de 4-etilaminobenzoato (10.0 g) en agua (56 mL) y ácido clorhídrico concentrado(20 mL) se añadió en porciones una solución de nitrito de sodio (4.25 g) en agua (20 mL). Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 minutos, y luego se la vertió en una solución de cloruro de estaño (II) (50 gm) en agua (34 mL). La mezcla resultante fue removida del baño de hielo y fue dejada lentamente tomar temperatura ambiente durante 1 hora, transcurrida la cual los sólidos obtenidos fueron recogidos por filtración y lavados con ácido clorhídrico concentrado helado(30 mL), y luego con éter. Los sólidos fueron secados al vacío para obtener 13 g del compuesto del título: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.29, 4.25, 7.03, 7.85, 9.0, 9.06, 10.6. 2: Etil 3-butil-1H-indol-5-carboxilato



A una mezcla de hidrocloruro etil 4-hidrazinobenzoato(10 gm) en etanol:agua (5:1 100 mL) se agregó hexanal (4.62 gm). La mezcla fue refluida a 100°C durante 3 horas. Los solventes fueron removidos y se añadió tolueno (100 mL) y ácido sulfónico p-tolueno(0.1 g). La mezcla fue refluida a 120°C durante 18 horas, enfriada a temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida. Cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 mL) utilizando 90:9:1 (exanos : cloruro de metileno: etil acetato) como eluyente para obtener 0.8 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.957, 1.44, 1.72, 2.78, 4.40, 7.02, 7.34, 7.90, 8.13, 8.38.

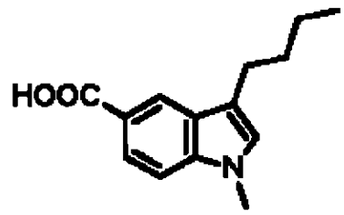
Etapa 3: Etil 3-butil-1-metil-1H-indol-5-carboxilato



A una mezcla de etil 3-butil-1H-indol-5-carboxilato (0.6 g) en metilsulfóxido (10 mL) se añadió t-butoxido de potasio (0.29 g) y yodometano (2.0 mL). La mezcla fue agitada a 50°C durante 18 horas, luego de lo cual fue vertida en agua (50 mL). La solución fue extraída con etil

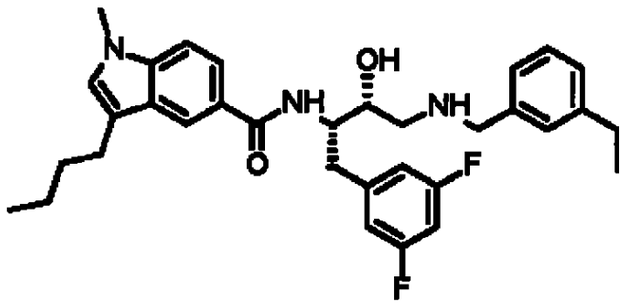
acetato y los extractos orgánicos lavados tres veces con solución salina, secados sobre sulfato de sodio anhidro y concentrados bajo presión reducida. Cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 mL) utilizando 5% de etil acetato en exanos como eluyente para obtener 0.294 g del compuesto del título: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.953, 1.44, 1.69, 2.77, 3.76, 4.40, 6.87, 7.26, 7.91, 8.35.

Etapa 4: Ácido 3-Butil-1-metil-1H-indol-5-carboxílico



A una mezcla de etil 3-butil-1-metil-1H-indol-5-carboxilato (0.294 g) en metanol (20 mL) se agregó 1N NaOH (10 mL). Se agitó la mezcla a 50°C durante 18 horas, se la enfrió a temperatura ambiente y se la vertió en 1N HCl (50 mL). La mezcla fue extraída con etil acetato y el extracto de etil acetato fue secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado a seco bajo presión reducida para obtener 0.234 g (89%) del compuesto del título: ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.965, 1.42, 1.69, 2.76, 3.77, 7.02, 7.35, 7.84, 8.29.

Etapa 5: 3-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-indol-5-carboxamida

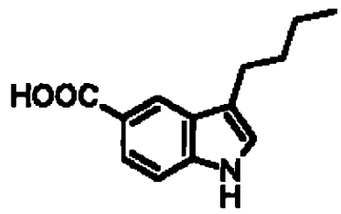


A una mezcla de ácido 3-Butil-1-metil-1H-indol-5-carboxílico (0.15 g) en cloruro de metileno (5 mL) y tetrahidrofurano(10 mL) se añadió 1,1-carbonil diimidazol (0.105 g). Se agitó la mezcla a 40°C, y luego se añadió (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (0.2 g) en cloruro de metileno (5 mL). La mezcla fue agitada a 40°C durante 18 horas y luego vertida en cloruro de metileno (50 mL). Luego, fue lavada con agua, y solución salina, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida. Cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 mL) utilizando 85:10:5 (cloruro de metileno: exanos : metanol) como eluyente para obtener 0.102 g del compuesto del título: MS (ESI+) para $C_{33}H_{39}F_2N_3O_2$ m/z 547.9 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 2426

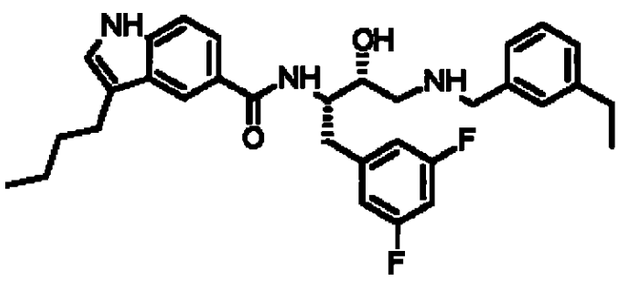
3-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-5-carboxamida

Etapa 1: Ácido 3-Butil-1H-indol-5-carboxílico



A una mezcla de Etil 3-butil-1H-indol-5-carboxilato, Ejemplo 2425, Etapa 2, (0.4 g) en metanol(15 mL) se añadió 1N NaOH (5 mL). Se agitó la mezcla a 50°C durante 18 horas, se la enfrió a temperatura ambiente y se la vertió en 1N HCl (50 mL). La mezcla fue extraída con etil acetato. El extracto de etil acetato fue secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado a seco bajo presión reducida para obtener 0.145 g del compuesto del título: MS (ESI+) para $C_{13}H_{15}N_1O_2$ m/z 216.12 (M+H)⁺.

Etapa 2: 3-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-5-carboxamida



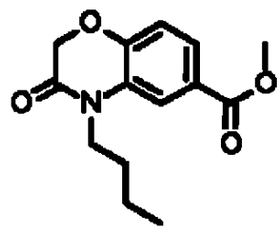
A una mezcla de 3-Butil-1H-indol-5-carboxílico ácido (0.145g) en cloruro de metileno (15 mL) se agregó tretilamina (0.068 g), y HATU (0.255 g). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos, y luego se añadió (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-

etilbencil)amino]butan-2-lo (0.224 g). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 72 horas, luego vertida en cloruro de metileno (50 mL), lavada con agua y bicarbonato de sodio saturado, secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada al vacío. Cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 mL) utilizando 5% de metanol en cloruro de metileno con 0,15% de HOAc como eluyente para obtener 0.247 g del compuesto del título: MS (ESI+) para $C_{32}H_{37}F_2N_3O_2$ m/z 534.3 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 2427

4-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida

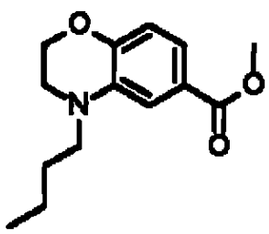
Etapa 1: Metil 4-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato



A una solución helada y agitada de metil 3-amino-4-hidroxibenzoato (3.0 g) y bicarbonato de sodio(3.3 g) en 1:1 isobutil metil cetona/agua(40 mL) se agregó cloruro de cloroacetilo (1.7 mL), y se agitó la mezcla durante 1 hora. La mezcla fue luego entibiada a temperatura ambiente y refluida durante 14 horas, enfriada a temperatura ambiente, diluida con cloroformo, y separada. Se lavó a la capa orgánica con agua, y solución salina, se la secó (sulfato de magnesio), filtró y concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 metanol/cloroformo) proporcionó una fenoxazina 3.2 g en forma de sólido

blanco, que fue utilizada sin más purificación o caracterización. A una solución de fenoxazina del Etapa 1 (700 mg) y carbonato de potasio (934 mg) en metanol (8 mL) se añadió bromobutano (1.8 mL), y la mezcla fue refluida durante 6 días. Luego, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, concentrada bajo presión reducida, particionándose el residuo entre etil acetato y agua. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada (sulfato de magnesio), filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener 800 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72-7.68, 7.02-6.99, 4.66, 4.00-3.92, 1.69-1.64, 1.46-1.38, 1.01- 0.95.

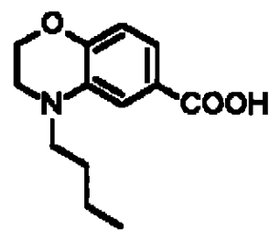
Etapa 2: Metil 4-butil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato



Se refluyó una solución de metil 4-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato (800 mg) y 9-BBN (1.6 g) en tetrahidrofurano (13 mL) durante 1½ horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, se añadió etanolamina (0.4 mL), y la solución resultante fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue lavado con exanos, filtrado, y el producido del filtrado fue concentrado bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 25% de etil acetato/exanos) proporcionó 607 mg del compuesto del título: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21, 7.16, 6.75, 4.24-4.21, 3.78, 3.34-3.24, 1.55-1.47, 1.38-1.30, 0.95-0.90.

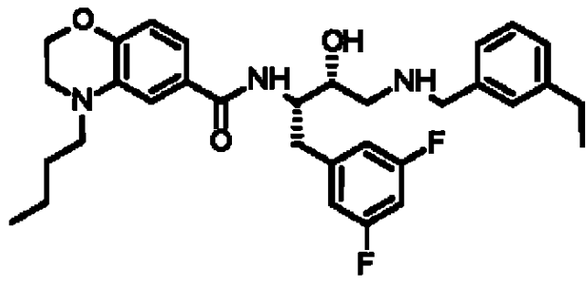
Etapa 3: Ácido 4-Butil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-

carboxílico



A una solución agitada de metil 4-butil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxilato (412 mg) en metanol (5 mL) se añadió 1 M hidróxido de potasio (17 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue diluido con agua y lavado con etil acetato. La capa acuosa fue acidificada a pH 4 con ácido clorhídrico 1N y extraído con cloroformo(4 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados(sulfato de sodio), filtrados, y concentrados bajo presión reducida para obtener 384 mg del compuesto del título: ESI MS m/z 236 [M + H]⁺.

Etapa 4: 4-Butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida

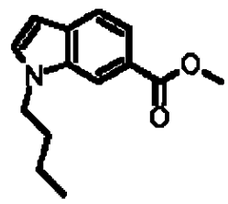


Se agitó una solución de ácido 4-Butil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6- carboxílico (43 mg), HATU (104 mg), HOBt (37 mg) y diisopropiletilamina (47 µL) en cloruro de metileno (1.0 mL) durante 15 minutos. Se agregó una solución de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro (62 mg) y diisopropiletilamina (47 µL) en cloruro de metileno (1.0 mL) y la mezcla de la reacción fue agitada durante toda la noche. Luego, fue diluida con cloruro de metileno, lavada con ácido clorhídrico 1N (15 mL), saturada con bicarbonato de sodio(15 mL), y solución salina, secada(sulfato de magnesio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 metanol/cloroformo) proporcionó 15 mg del compuesto del título: APCI MS *m/z* 552 [M + H]$^+$.

EJEMPLO 2428

3-acetil-1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-6-carboxamida

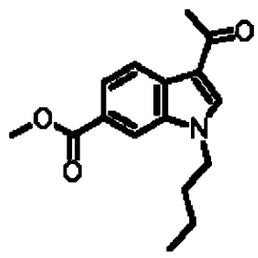
Etapa 1. Metil 1-butil-1H-indol-6-carboxilato



Se disolvió Metil 1H-indol-6-carboxilato (4.17g) en DMSO (30 mL), y se añadió potasio *tert*-butoxido (2.93 g). Se agitó la mezcla durante diez minutos a temperatura ambiente. Se agregó yodobutano (3.0 mL). Se dejó agitar la mezcla durante otras tres horas. Luego, se particionó la mezcla en etil acetato, agua y solución salina, se la secó cobre sulfato de sodio, se la filtró y concentró para obtener metil 1-butil-1H-indol-6-

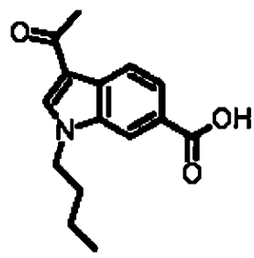
carboxilato (4.53 g). MS (ESI+) para $C_{16}H_{17}NO_2+H_1$ m/z 232.12 $(M+H)^+$.

Etapa 2. Metil 3-acetil-1-butil-1H-indol-6-carboxilato



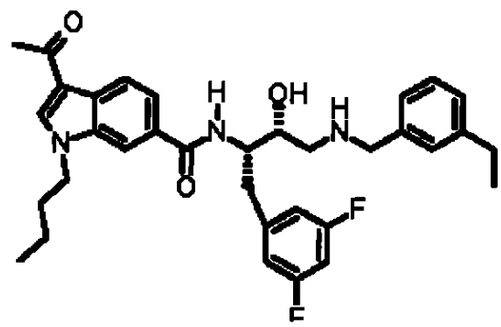
Se disolvió Metil 1-butil-1H-indol-6-carboxilato (4.53 g) en diclorometano (25mL). La mezcla fue enfriada a 0°C. se añadió cloruro de aluminio dietil por goteo (29.5 mL) y agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Se añadió una solución de diclorometano (25 mL) y cloruro acetil (2.1 mL) gota a gota, y se agitó la mezcla durante 2 horas a 0° C. Luego, la mezcla fue particionada en diclorometano, agua, y solución salina, secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada. El concentrado fue cromatografiado sobre gel de sílice utilizando etil acetato/heptano (40/60) para obtener metil 3-acetil-1-butil-1H-indol-6-carboxilato (3.38 g). MS (ESI+) para $C_{16}H_{19}N_1O_3+H_1$ m/z 274.14 $(M+H)^+$.

Etapa 3. Ácido 3-acetil-1-butil-1H-indol-6-carboxílico



Se disolvió metil 3-acetil-1-butil-1H-indol-6-carboxilato (2.00 g) en metanol (100mL). Se añadió hidróxido de sodio (1N) hasta que la mezcla se tornó turbia. Nuevamente se agregó metanol (20 mL) hasta que la solución se aclaró. Se añadió nuevamente hidróxido de sodio hasta que la mezcla se hizo levemente turbia. Se la dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución fue concentrada a la mitad de su volumen original y se añadió ácido clorhídrico(2N) hasta que la capa acuosa indicó un pH de alrededor de uno. Se extrajo la mezcla con diclorometano y se lavó la capa orgánica con solución salina, se la secó sobre sulfato de sodio, se la filtró y concentró. El material resultante fue cromatografiado sobre gel de sílice utilizando MeOH/heptano/diclorometano (4/20/76) para obtener ácido 3-acetil-1-butil-1H-indol-6-carboxílico (1.60 g). MS (ESI+) para $C_{15}H_{17}N_1O_3+H_1$ m/z 260.13 $(M+H)^+$.

Etapa 4. 3-acetil-1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-6-carboxamida



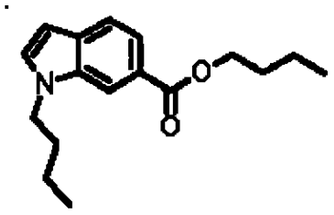
Se disolvió ácido 3-Acetil-1-Butil-1H-indol-6-carboxílico(0.322 g) en diclorometano (15 mL). Se añadió 1,1'-Carbonil diimidazol (0.171 g). la mezcla fue agitada durante 2 horas y luego se añadió una mezcla de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (0.250 g) en diclorometano (15 mL). Luego de ser agitada durante toda la noche, la mezcla fue particionada en diclorometano, agua y solución salina. La capa

orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada. El residuo fue cromatografiado sobre gel de sílice usando MeOH/diclorometano (4/96) para obtener 3-acetil-1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-6-carboxamida (0.335 g). MS (ESI+) para $C_{34}H_{39}F_2N_3O_3+H_1$ m/z 576.30 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 2429

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(trifluoroacetil)-1H-indol-6-carboxamida

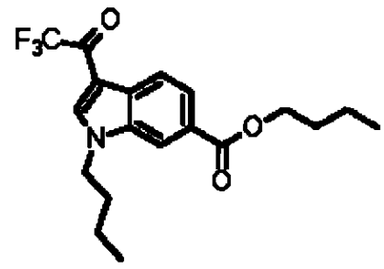
Etapa 1. Butil 1-butil-1H-indol-6-carboxilato



Se disolvió ácido 1-Butil-1H-indol-6-carboxílico(0.450 g) en sulfóxido dimetil (10mL). Se añadió tertbutoxido de potasio (0.317 g) y se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió yodobutano (0.33 mL) y se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Luego, se agregó agua y se particionó la mezcla en etil acetato, agua y solución salina, y se la secó sobre sulfato de magnesio, se la filtró y concentró. Con la cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/diclorometano (30/70) se obtuvo butil 1-butil-1H-indol-6-carboxilato (0.429 g). MS (ESI+) para $C_{17}H_{23}NO_2+H_1$ m/z 274.20 $(M+H)^+$.

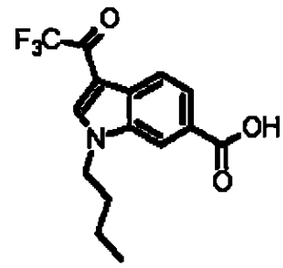
Etapa 2. Butil 1-butil-3-(trifluoroacetil)-1H-indol-6-carboxilato

852



Se disolvió complejo sulfuro de boro trifluoruro-metil (0.238 g) en diclorometano (10 mL). La solución fue enfriada a -78°C y se añadió una solución de anhídrido trifluoroacético (0.384 g) en diclorometano (2 mL). La mezcla fue agitada a -78°C durante 10 minutos, y luego se agregó una solución de butil 1-butil-1H-indol-6-carboxilato (0.250 g) en diclorometano (3 mL). Se agitó la mezcla a -78°C durante 15 minutos y luego se la dejó entibiar a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, se vertió la mezcla en bicarbonato de sodio acuoso y se la extrajo con diclorometano. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada, y el material resultante fue cromatografiado sobre gel de sílice utilizando etil acetato/heptano (20/80) para obtener butil 1-butil-3-(trifluoroacetil)-1H-indol-6-carboxilato (0.302 g). MS (ESI+) para $C_{19}H_{22}F_3N_1O_3+H_1$ m/z 370.16 $(M+H)^+$.

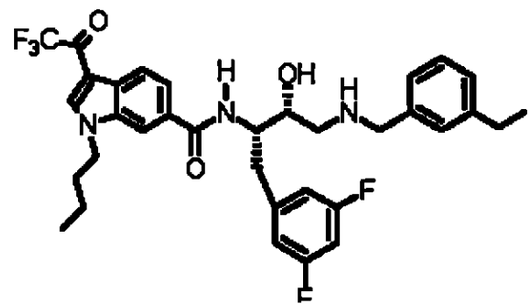
Etapa 3. Ácido 1-butil-3-(trifluoroacetil)-1H-indole-6-carboxílico



853

Durante toda la noche, se agitó butil 1-butil-3-(trifluoroacetil)-1H-indol-6-carboxilato (0.277 g), $LiOH \cdot H_2O$ (0.040 g), THF (1.5 mL), agua (0.5 mL), y metanol (0.5 mL) a temperatura ambiente. Luego, se removieron los solventes bajo presión reducida y al residuo se le añadió HCl (2N, 0.5mL). El residuo fue extraído con etil acetato, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado, y concentrado. La cromatografía sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano (6/94) proporcionó 1-butil-3-(trifluoroacetil)-1H-indol-6-carboxílico ácido (0.166 g). MS (ESI+) para $C_{15}H_{14}F_3N_1O_3+H_1$ m/z 314.10 $(M+H)^+$.

Etapa 4. 1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(trifluoroacetil)-1H-indol-6-carboxamida



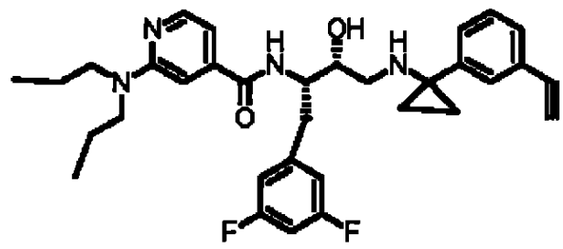
Se disolvió ácido 1-Butil-3-(trifluoroacetil)-1H-indol-6-carboxílico (0.141 g) en diclorometano (10 mL). Se añadió 1,1'-Carbonil diimidazol (0.080 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (0.166 g) en diclorometano y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego, fue particionada entre diclorometano y agua, secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando metanol/etil acetato/heptano /diclorometano (3/10/10/77 a 6/10/10/74)

854

proporcionó 1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-trifluoroacetil)-1H-indol-6-carboxamida (0.155 g). MS (ESI+) para $C_{34}H_{36}F_5N_3O_3+H_1$ m/z 630.28 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 2430

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-(dipropilamino)isonicotinamida

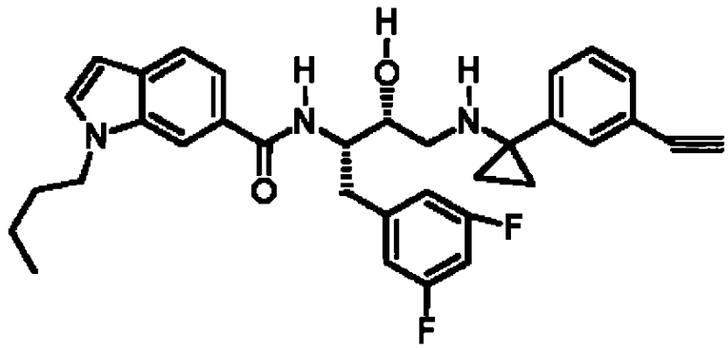


Se disolvió ácido 2-(Dipropilamino)isonicotinico (0.206 g) en diclorometano (10 mL). Se agregó 1,1'-Carbonil diimidazol (0.142 g) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se añadió (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}butan-2-ol (0.284 g) en diclorometano. La mezcla fue agitada durante toda la noche y fue luego particionada en diclorometano, agua, y solución salina, secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El concentrado fue cromatografiado sobre gel de sílice utilizando metanol/diclorometano (4/96) para obtener N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-(dipropilamino)isonicotinamida (0.268g). MS (ESI+) para $C_{33}H_{38}F_2N_4O_2+H_1$ m/z 561.30 $(M+H)^+$.

855

EJEMPLO 2431

1-butil-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-1H-indol-6-carboxamida



De la misma forma que para N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-dipropilamino)isonicotinamida, el ácido 1-butil-1H-indol-6-carboxílico (0.119 g) proporcionó 1-butil-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-1H-indol-6-carboxamida(0.076g). MS (ESI+)para $C_{34}H_{33}F_2N_3O_2+H_1$ m/z 556.28 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 2431

3-(allitio)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)benzamida

Etapa 1. Ácido 3-(allitio)benzoico

Se disolvió ácido 3-Tiobenzoico (Aldrich, 4.3g, 28 mmol) en THF (100 mL), se enfrió a 0°C, y se trató con KO-tBu (6.3g, 56 mmol), seguido de bromuro alil (2.4 mL, 28 mmol). El solvente fue removido de la mezcla de la reacción y el residuo fue particionado en 3M HCl y EtOAc. La capa

orgánica fue dividida, secada ($MgSO_4$) y concentrada para proporcionar el compuesto del título (5.3g). (LRMS (M-H) m/z 193.2)

Etapa 2. 3-(allitio)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)benzamida

Se disolvió ácido 3-(Allitio)benzoico (717 mg, 3.69 mmol), (2R,3R)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-etilfenil) ciclopropil]amino}butan-2-ol (247 mg, 0.685 mmol), y HATU (Aldrich, 2.1g, 5.54mmol) en diclorometano (35 mL), a temperatura ambiente, y se lo trató con diisopropiletilamina (1.6mL, 9.225 mmol). Al finalizar, la mezcla de la reacción fue concentrada y cromatografiada (SiO2, 2:1 a 1:1 Exanos:EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado (650mg). (LRMS (M+H) m/z =537.8)

EJEMPLO 2432

3-(alilsulfinil)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)benzamida

Se disolvió 3-(allitio)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)benzamida

(325 mg, 0.606 mmol) en CH_2Cl_2 (10mL) y AcOH (1mL)y se lo trató con mCPBA (104 mg, 0.606 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada durante 2½ horas, y luego se añadió más mCPBA (20 mg,0.11 mmol), continuando la agitación durante otros 30 minutos. La capa orgánica fue diluida con Et_2O y lavada con 15% de solución de tiosulfito de sodio. La capa orgánica fue lavada con solución salina, luego secada ($MgSO_4$) y concentrada para proporcionar un aceite, que fue croamtografiado con 25% a 50% EtOAc en exanos para obtener el compuesto del título. (LRMS (M+H) m/z 553.8)

EJEMPLO 2433

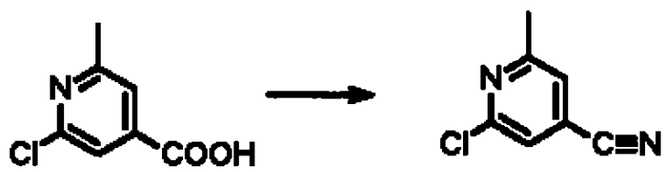
3-(allilsulfonil)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)benzamida

3-allitio)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)benzamida (245 mg, 0.456mmol) fue disuelta en MeOH:H_2O (9:1, 6mL) y tratada con oxona (561 mg, 0.913 mmol). Cuando se completó la reacción, la mezcla se concentró a un volumen de 0.5x y se vertió sobre EtOAc. Esto se lavó con una solución de tiosulfito de sodio al 15%, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para producir el compuesto del título. (LRMS (M+H) m/z 569.8)

EJEMPLO 2434

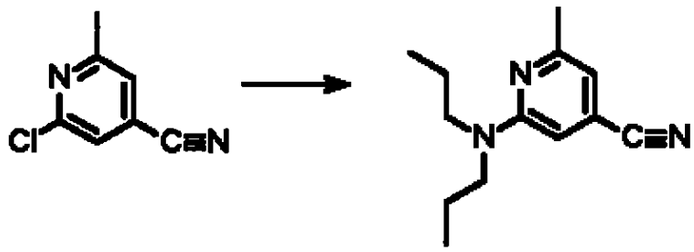
N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-metilisonicotinamida

Etapa 1. 2-cloro-6-metilisonicotinonitrilo



Al utilizar el método de Org. Prep. Proceed. Intern. (1982) 396, 2-cloro-6-ácido metilisonicotínico (0.405 g, 2.36 mmol) se convierte en 2-cloro-6-metilisonicotinonitrilo (0.241 g).

Etapa 2. 2-(dipropilamino)-6-metilisonicotinonitrilo

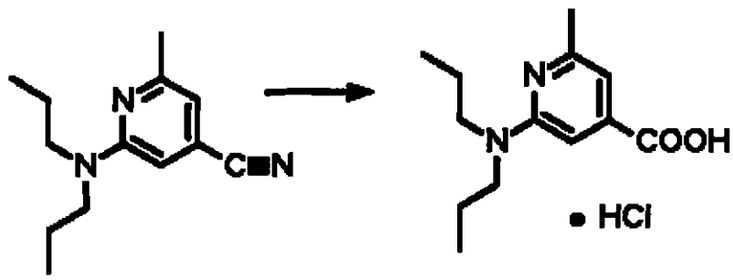


A 2-cloro-6-metilisonicotinonitrilo (0.230 g, 1.51 mmol) se le adicionó di-n-propilamina (5 mL). La mezcla se calentó a 80 °C en un recipiente de paredes gruesas de vidrio, sellado, durante 12 horas y después a temperatura ambiente durante 17 horas. Se elimina el exceso de di-n-propilamina bajo presión reducida y el residuo se dividió en diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso. Después de secarlo sobre sulfato de sodio y la concentración, el residuo se cromatografió en gel de sílice mediante la utilización de etil acetato-hexano (10/90) para producir 0.14 g de 2-cloro-6-metilisonicotinonitrilo y 0.059 g de 2-(dipropilamino)-6-metilisonicotinonitrilo. En las condiciones mencionadas anteriormente, 2-cloro-6-metilisonicotinonitrilo (0.14 g) se convierte en 0.043 g adicionales de 2-

859

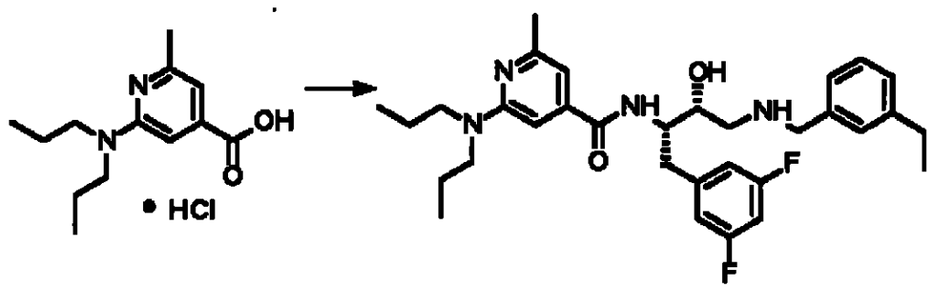
(dipropilamino)-6-metilisonicotinonitrilo.

Etapa 3. 2-(dipropilamino)-6- ácido metilisonicotínico hidrocloruro



A una mezcla de 2-(dipropilamino)-6-metilisonicotinonitrilo (0.094 g, 0.433 mmol) se agregaron 4N HCl (2 mL) y el THF (1 mL). La mezcla se agitó a 100 °C (el THF se destiló) durante 12 horas, después se retiró la capa acuosa bajo presión reducida mediante la utilización de un azeotropo de tolueno para producir 2-(dipropilamino)-6- ácido metilisonicotínico hidrocloruro, que fue utilizado sin ser purificado nuevamente en el próximo etapa.

Etapa 4. N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-metilisonicotinamida

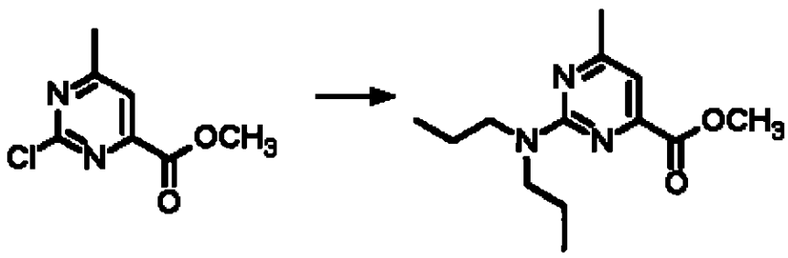


A 2-(dipropilamino)-6- ácido metilisonicotínico hidrocloruro (aprox. 0.4 mmol) en THF (3 mL) se le adicionó trietilamina (0.17 mL), seguido por diclorometano (2 mL) y después CDI (0.071 g, 0.44 mmol). Después de agitarse durante 1 hora, se adicionó una mezcla de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrochloruro(0.163 g, 0.400 mmol), trietilamina (0.11 mL), y diclorometano (aprox. 2 mL) a la mezcla de CDI. La mezcla se agitó durante toda la noche, después de lo cual se agregaron 0.12 mL de trietilamina y 0.045 g de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro. Después de agitarse durante muchas más horas, la mezcla se separó en diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, concentrado, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice mediante la utilización de MeOH-diclorometano (5/95) para producir 0.04 g del compuesto del título.

EJEMPLO 2435

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-carboxamida

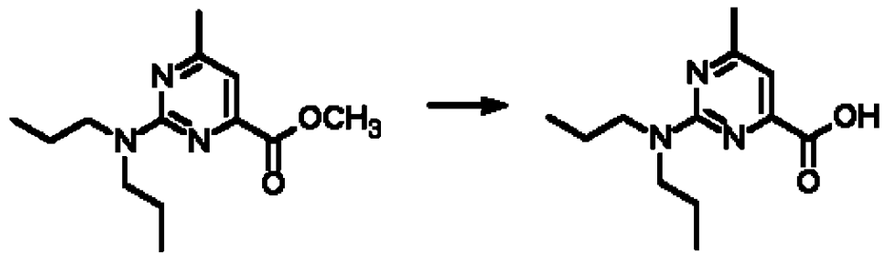
Etapa 1. metil 2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-carboxilato



Una mezcla de metil 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxilato(0.411 g, 2.20 mmol), di-n-propilamina (0.668 g, 6.60 mmol), trietilamina (0.267 g, 2.64 mmol), y el THF (5 ml)se agitó a temperatura ambiente durante 55 minutos y después a reflujo durante 1.3 horas, momento en que se separó en etil acetato y una mezcla de solución salina y bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró; posteriormente se cromatografió en gel de sílice mediante la utilización de etil acetato-hexano (90/10) para producir metil 2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-carboxilato(0.457 g) con la apariencia de un líquido amarillo pálido.

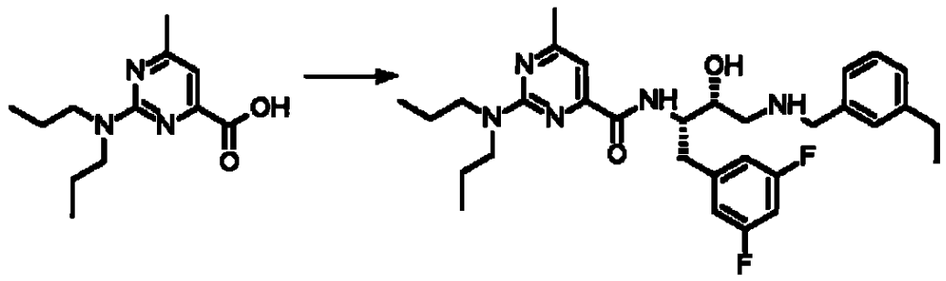
862

Etapa 2. 35137-ret-135 2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-ácido carboxílico



A una mezcla de metil 2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-carboxilato(0.450 g, 1.79 mmol) en MeOH (2 mL), agua (1 mL),y THF (1 mL) se le adicionó hidróxido de litio monohidrato (0.113g, 2.68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y posteriormente se eliminaron el MeOH y el THF bajo presión reducida. El pH del residuo se ajustó aproximadamente en 5 y la mezcla resultante se extrajo mediante diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para producir 2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-ácido carboxílico (0.351 g) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 3. N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-carboxamida



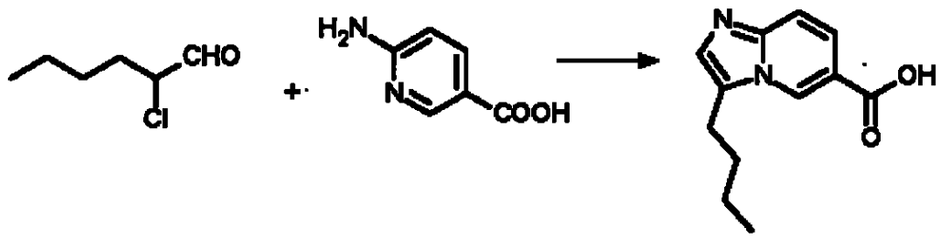
A 2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-ácido carboxílico (0.101 g, 0.426 mmol) en el THF (0.5 mL) se le adicionó 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (0.076 g, 0.468 mmol). Después de 50 minutos, se adicionó la mezcla CDI a una mezcla de (2R,3S)-3-amino-4--586-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrochloruro(0.173 g, 0.425 mmol) y trietilamina (0.18mL, 1.28 mmol) en el THF (6 mL) y diclorometano (2 mL). Después de agitarse toda la noche, se eliminaron los solventes bajo presión reducida y el residuo se separó endiclorometano, bicarbonato de sodio acuoso, y una mezcla de bicarbonato de sodio acuoso-solución salina. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice mediante la utilización de MeOH-diclorometano (5/95) para producir 0.199 g del compuesto del título en estado sólido.

EJEMPLO 2436

3-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

Etapa 1. 3-butilimidazo[1,2-a]piridina-6-ácido carboxílico

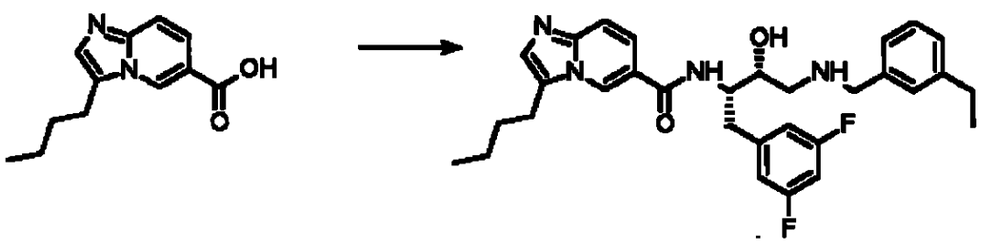


Un hexanal (1.02 g, 10.2 mmol) en 15 mL de isopropil alcohol y agua (4:1 v/v) se le adicionó CuCl2 (1.37 g, 10.2 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2.5 horas, y posteriormente se enfrió. Se sacaron los sólidos mediante filtración y se adicionó el filtrado a 6-ácido aminonicotínico(1.35 g, 10 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo durante 32 horas. Después de enfriarse, los solventes extrajeron bajo presión reducida y se adicionó MeOH al residuo. El sólido resultante fue extraído mediante filtración y el filtrado se concentró hasta secarse. Nuevamente se adicionó MeOH, y se extrajo el sólido resultante por filtración. Después de concentrar el filtrado, el residuo fue cromatografiado sobre gel de sílice mediante la utilización de MeOH-diclorometano (33/67) para producir 0.26 g de 3-butilimidazo[1,2-a]piridina-6-

865

ácido carboxílico.

3-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

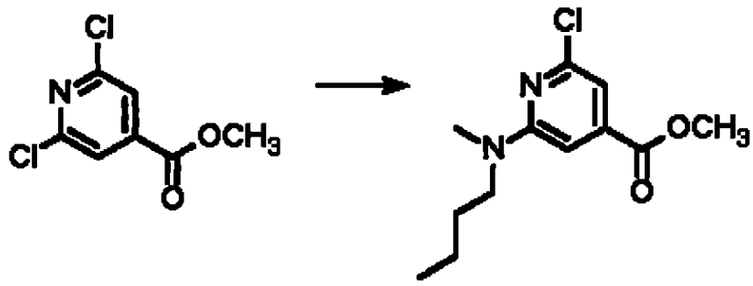


Etapa 2. Al igual que N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-carboxamida {EJEMPLO 2435}, Etapa 3, 3-butilimidazo[1,2-a]piridina-6-ácido carboxílico (0.16 g) fue transformado en 0.30 g del compuesto del título.

EJEMPLO 2437

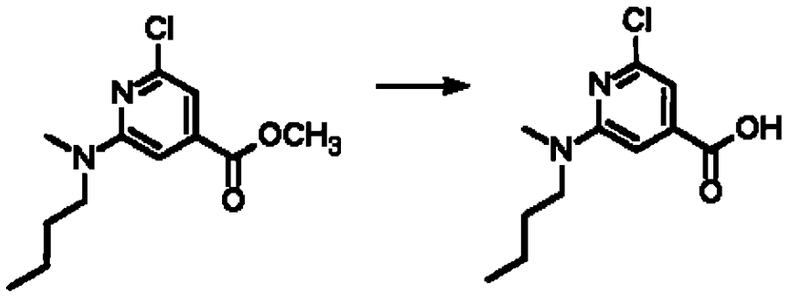
2-[butil(metil)amino]-6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isonicotinamida

Etapa 1. metil 2-[butil(metil)amino]-6-cloroisonicotinato



Al igual que N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-metilisonicotinamida {EJEMPLO 2434, Paso2,} metil 2,6-dicloroisonicotinato (1.0 g) fue transformado en metil 2-[butil(metil)amino]-6-cloroisonicotinato (0.87 g).

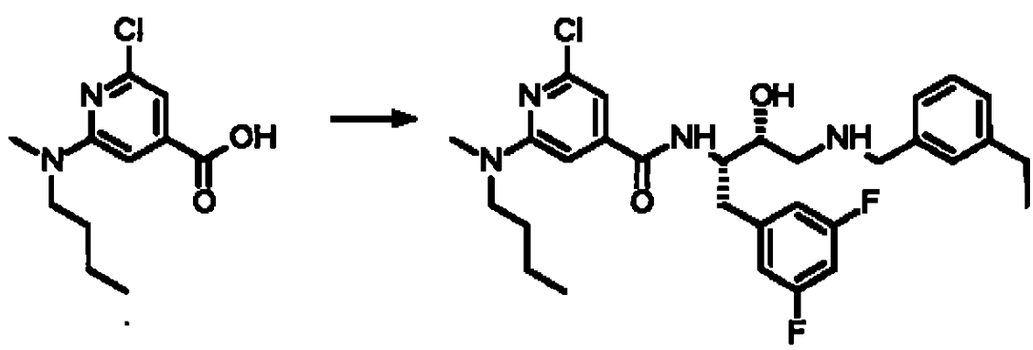
Etapa 2. 2-[butil(metil)amino]-6-ácido cloroisonicotínico



Al igual que N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-carboxamida {EJEMPLO 2435}, Etapa 2, metil 2-[butil(metil)amino]-6-cloroisonicotinato (0.17 g) fue

transformado en 2-[butil(metil)amino]-6-ácido cloroisonicotínico(0.15 g).

Etapa 3. 2-[butil(metil)amino]-6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isonicotinamida

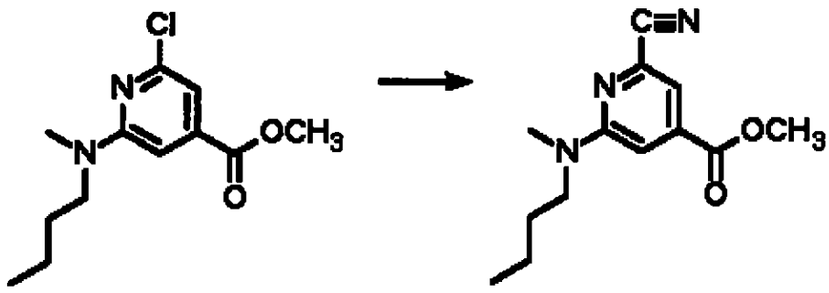


Al igual que N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-carboxamida (EJEMPLO 2435), Etapa 3, 2-[butil(metil)amino]-6-ácido cloroisonicotínico (0.15 g) fue transformado en 0.13 g del compuesto del título.

EJEMPLO 2438

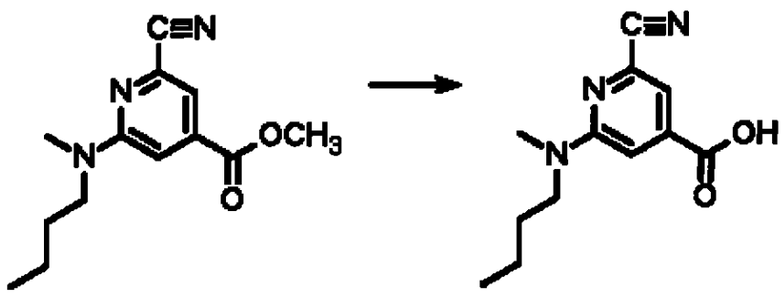
2-[butil(metil)amino]-6-ciano -N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isonicotinamida

Etapa 1. metil 2-[butil(metil)amino]-6-cianoisonicotinato



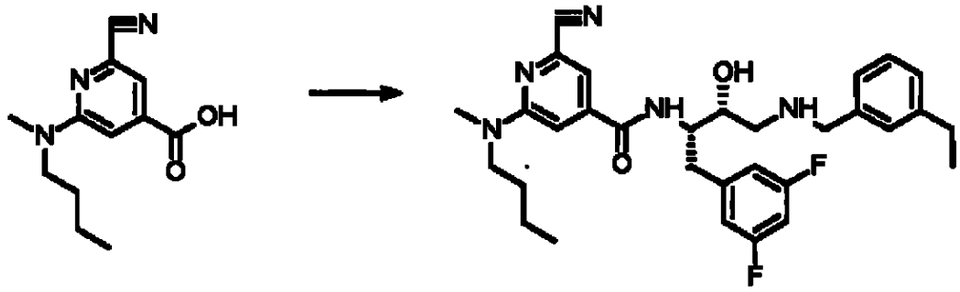
Se llenó un frasco que contenía metil 2-[butil(metil)amino]-6-cloroisonicotinato (0.306 g, 1.19 mmol), cianuro de cinc (0.0839 g, 0.714 mmol), Pd_2dba_3 (0.0218 g, 0.024 mmol), dppf (0.0264 g, 0.048 mmol), y polvo de cinc(0.0093 g, 0.143 g) con nitrógeno. Se adicionó N-Metilpirrolidinona (2 mL) y La mezcla se calentó a 120 °C durante 2 horas, momento en el que se enfrió y se separó en etil acetato e hidróxido de amonio acuoso y solución salina. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, seguida por la cromatografía de gel de sílice mediante la utilización de etil acetato-hexano (10/90) para producir 0.161 g de metil 2-[butil(metil)amino]-6-cianoisonicotinato.

Etapa 2. 2-[butil(metil)amino]-6-ácido cianoisonicotínico



Al igual que N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-carboxamida {EJEMPLO 2435}, la etapa 2 ,metil 2-[butil(metil)amino]-6-cianoisonicotinato (0.157 g) fue transformado en 2-[butil(metil)amino]-6-ácido cianoisonicotínico(0.151 g).

Etapa 3. 2-[butil(metil)amino]-6-ciano -N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isonicotinamida

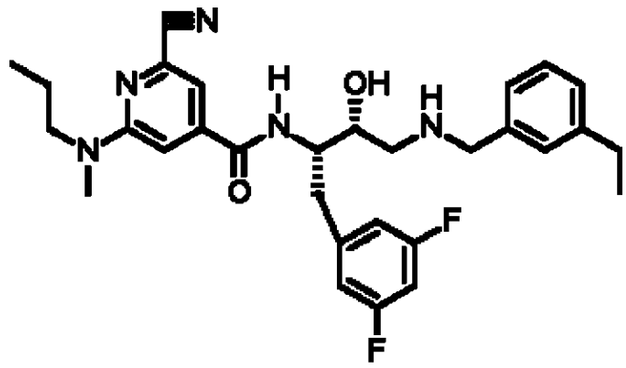


Al igual que N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-carboxamida {EJEMPLO 2435}, la etapa 3, 2-[butil(metil)amino]-6-ácido cianoisonicotínico (0.135 g) fue transformado en el compuesto del título (0.223 g).

EJEMPLO 2439

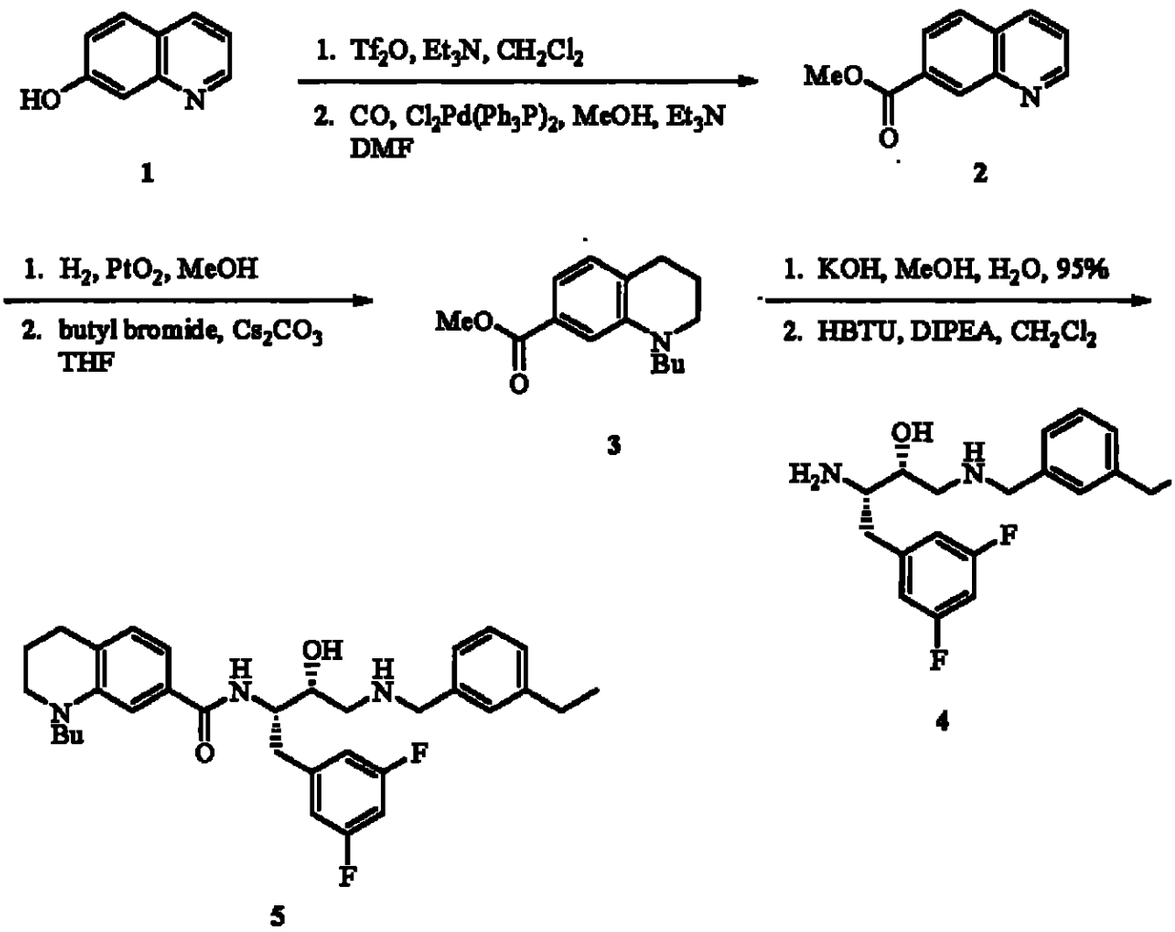
2-ciano -N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-[metil(propil)amino]isonicotinamida



Al igual que N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-carboxamida {EJEMPLO 2435}, la etapa 3, 2-ciano-6-[metil(propil)amino]ácido isonicotínico(0.13 g) produjo 0.23 g del compuesto del título.

EJEMPLO 2440

Esquema de reacción respecto de la preparación de 1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-carboxamida



1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-

carboxamida

Etapa 1: A una solución helada, revuelta de quinolin-7-ol (1.0 g, 6.9 mmol) y trietilamina (1.0 mL, 7.6 mmol) en cloruro de metileno (14 mL) se adicionó trifluorometano sulfónico anhídrido (1,3 mL, 7.6 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos La mezcla se disolvió con cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, y solución salina, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida obteniéndose quinolin-7-il trifluoroacetato (1.5 g): ESI MS *m/z* 278 $[M + H]^+$

Etapa 2: A una solución de mezcla de quinolin-7-il trifluoroacetato (750 mg, 2.7 mmol), $PdCl_2(Ph_3P)$ (95 mg, 0.14 mmol), y trietilamina (1.2 mL, 8.4 mmol) en 1:2 DMF/MeOH (39 mL) se le extrajeron los gases y se roció con CO, y la mezcla se calentó a 60 °C durante 48 horas. La mezcla se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente, se filtró mediante tierra diatomea, y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue diluido con una solución al 5% de LiCl, y lavado con $CHCl_3$ (3 x 250 mL). Las sustancias orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna(sílice, 3:1

etil acetato/hexanos) suministró metil quinolina-7-carboxilato(185 mg): ESI MS *m/z* 188 $[M + H]^+$

Etapa 3: Se agitó una solución de metil quinolina-7-carboxilato(185 mg,1.0 mmol) y PtO_2 (20 mg) en metanol (10 mL) en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomea, y se concentró bajo presión reducida para obtener metil 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-carboxilato(189 mg): ESI MS *m/z* 192 $[M + H]^+$

Etapa 4: a una solución de mezcla de metil 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-carboxilato(180 mg, 0.94 mmol) y bicarbonato de cesio (1.5 g, 4.7 mmol) en el THF (2 mL) se adicionó *n*-butil bromuro (1.0 mL, 9.4 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente, y diluida con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con agua, y solución salina, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna(sílice, 1:3 etil acetato/hexanos) proporcionó metil 1-butil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-carboxilato(156 mg): ESI MS *m/z* 248 $[M + H]^+$

Etapa 5: A una solución de mezcla de metil 1-butil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-carboxilato(156 mg, 0.63 mmol) en metanol (1.3 mL) se adicionó hidróxido de potasio(6,3 mL de una 1 M solución en agua, 6.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se lavó con etil acetato. La capa acuosa se acidificó hasta un pH 4 con 1 N ácido hidroclórico y se extrajo con cloroformo (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Mediante purificación por cromatografía de flash en columna(sílice, 1:9 metanol/cloroformo) se obtuvo 1-butil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-ácido carboxílico(139 mg): ESI MS *m/z* 234 $[M + H]^+$.

Etapa 6: Una solución de 1-butil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-ácido carboxílico(134 mg, 0.57 mmol), HBTU (327 mg, 0,86 mmol), y diisopropiletilamina (150 µL, 0.86 mmol) se agitó en cloruro de metileno (3.0 mL) durante 15 minutos Una solución de(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (Ejemplo 2472) (234 mg, 0.57 mmol) y diisopropiletilamina (150 µL, 0.86 mmol) en cloruro de metileno (3.0 mL) se adicionó y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de

reacción se disolvió con cloruro de metileno, se lavó con 1 N ácido hidroclórico (10 mL), bicarbonato de sodio saturado (10 mL), y solución salina. Posteriormente se secó la capa orgánica (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Mediante la cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 metanol/cloroformo) se obtuvo 1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-carboxamida (130 mg): ESI MS *m/z* 550 $[M + H]^+$

EJEMPLO 2441

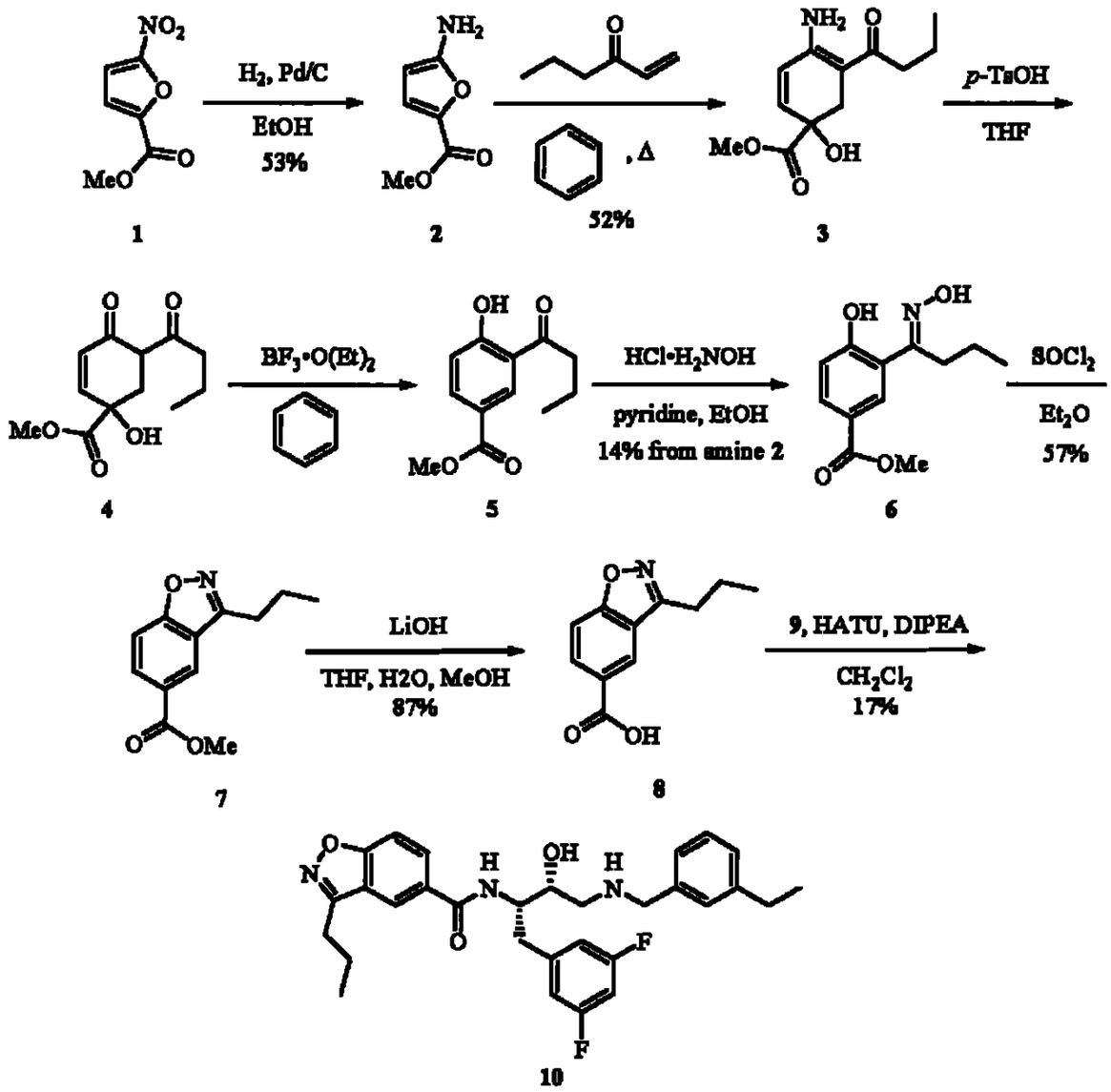
N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-propil-1,2-bencisoxazol-5-carboxamida

Síntesis General de Bencisoxazol

Se hidrogenó Furano 1 para obtener amina 2. De una reacción de amina Diels-Alder 2 y 1-hexen-3-ona se obtuvo acetona 3.1 la acetona 3 fue posteriormente tratada con *p*-toluenesulfónico ácido para obtener diacetona 4. La diacetona 4 fue rearomatizada con trifluoruro de boro para obtener fenol 5. El fenol 5 después fue transformado en oxima 6 con hidroxilamina. La oxima 6 fue

ciclada con cloruro de tionil para obtener éster metílico 7.2 el éster metílico 7 fue posteriormente saponificado en ácido 8. De la unión de ácido 8 y amina 9 en la presencia de HATU, se obtuvo benzoxazol 10.

Esquema de reacción



N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-propil-1,2-bencisoxazol-5-carboxamida

Etapa 1: Se agitó una mezcla de metil 5-nitro-2-furoato (13 g, 76

mmol) y 10% Pd/C (1,3 g) en etanol (150 mL) en una atmósfera de hidrógeno a 40 psi durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró mediante diatomina y se concentró bajo presión reducida para obtener aceite crudo. Mediante la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:1 hexanos/etil acetato) se obtuvo metil 5-amino-2-furoato (5.6 g): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) d 7.11-7.10 (m, 1H), 5.31-5.29 (m,1H), 4.31 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H).

Etapa 2: Una solución de mezcla de metil 5-amino-2-furoato (1.4 g, 10 mmol) y 1-hexen-3-ona (7 mL, 60 mmol) en benceno (50 mL)se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir aceite crudo. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 2:1 hexanos/etil acetato) se obtuvo metil 4-amino-5-butiril-1-hidroxiciclohexa-2,4-dienos-1-carboxilato(1.25 g): ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3): d 6.26-6.23 (m, 1H), 6.09-6.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 0.96-0.88 (m, 3H).

Etapa 3: A una solución de mezcla de metil 4-amino-5-butiril-1-hidroxiciclohexa-2,4-dienos-1-carboxilato(1.25 g, 5.2 mmol) en una 1:1 mezcla de agua/tetrahidrofurano(10 mL) se adicionó *ácido*

879

toluenosulfónico monohidrato(1.1 g, 5.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y posteriormente se separó en diclorometano y agua. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener metil 5-butiril-1-hidroxi-4-oxociclohex-2-eno-1-carboxilato, que fue utilizado sin realizar una nueva purificación o caracterización.

Etapa 4: A una solución mezclada de metil 5-butiril-1-hydroxi-4-oxociclohex-2-eni-1-carboxilato en benceno se adicionó $BF_3 \cdot O(Et)_2$ (1. mL, 10 mmol. La mezcla se agitó durante ½ de hora y posteriormente se enfrió con bicarbonato de sodio saturado, a lo que siguió la extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener metil 3-butiril-4-hidroxibenzoato, que se utilizó sin realizar una nueva purificación o caracterización.

Etapa 5: Una solución de mezcla de metil 3-butiril-4-hidroxibenzoato, piridina (3.7 mL, 46 mmol), e hidrocloruro de hidroxilamina (3.55 g, 51 mmol) en etanol (30 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se separó en agua y etil acetato. La capa orgánica se lavó con 1 N ácido hidroclórico, bicarbonato de sodio saturado,

se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener aceite crudo. Mediante la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10:1 hexanos/etil acetato) se obtuvo metil 4-hidroxi-3-[(1E)-Nhidroxibutanimidil] benzoato (170 mg): ^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD): d 8.30-8.28 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 3.88(s, 3H), 2.87-2.84 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.05-1.00 (m,3H).

Etapa 6: A una solución de mezcla helada de metil 4-hidroxi-3-[(1E)-N-hidroxibutanimidil]benzoato (170 mg, 0.7 mmol) en dietil éter(5 mL) se adicionó una mezcla de cloruro de tionil(60 µL, 0.8 mmol) y piridina (580 µL, 7.2 mmol) in dietil éter(5 mL). Después de 2½ horas la mezcla fue vertida sobre agua helada y se acidificó a un pH = 1 con 1 N ácido hidroclórico. Posteriormente la mezcla se separó en agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con bicarbonato de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener aceite crudo. Mediante la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10:1 hexanos/etil acetato) se obtuvo metil 3-propil-1,2-bencisoxazol-5-carboxilato(90 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3): d 8.36-8.35 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H),

1.09-1.04 (m, 3H).

Etapa 7: A una solución de metil 3-propil-1,2-bencisoxazol-5-carboxilato(90 mg, 0.4 mmol) en una 2:1:1 mezcla de tetrahidrofurano, agua, y metanol (4 mL) se adicionó hidróxido de litio(50 mg, 1.2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2½ horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se separó en agua y etil éter. La capa acuosa se lavó dos veces con éter y se acidificó a pH 1 con 6 M ácido hidroclórico. La capa acuosa resultante fue extraída con etol acetato, se secó (sulfato de sodio), y se concentró bajo presión reducida para obtener 3-propil-1,2-bencisoxazol-5-ácido carboxílico(73 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD): d 8.28-8.27 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 3H).

Etapa 8: A una solución de mezcla de 3-propil-1,2-bencisoxazol-5-ácido carboxílico(70 mg, 0.3 mmol) y HATU (130 mg, 0.3 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se adicionó *N,N*diisopropiletilamina (110 µL, 0.6 mmol). En un frasco separado se adicionó, *N,N*-diisopropiletilamina (110 µL, 0.6 mmol) a (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (EXA xxx) (140 mg, 0.3 mmol) en cloruro de metileno (2 mL). Esta solución fue

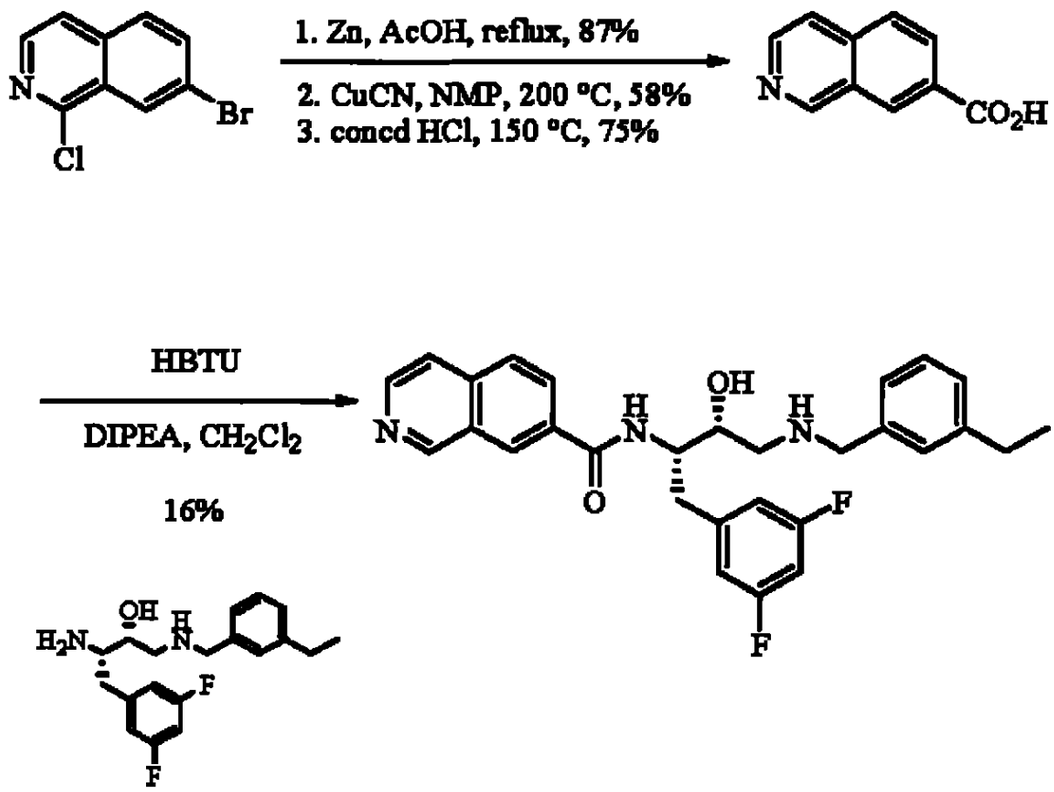
450
882

adicionada a la solución anterior que contenía ácido y la mezcla de reacción resultante fue revuelta a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se separó en cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener aceite crudo. Mediante la cromatografía de flash en columna (sílice, gradiente 97:3 a 94:6 cloruro de metileno/metanol) se obtuvo N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-propil-1,2-bencisoxazol-5-carboxamida (30 mg). ESI-MS *m/z* 522 $[M + H]^+$

EJEMPLO 2442

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoquinolina-7-carboxamida dihidrocloruro

883



Etapa 1: Una solución de 7-bromo-1-cloroisoquinolina (2.50 g, 10.3 mmol) y cinc activado(1.40 g, 21.65 mmol) en ácido acético (20 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se separó en etil acetato y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener 7-bromoisoquinolina

(1.86 g): ESI MS *m/z* 208 $[M + H]^+$.

Etapa 2: Una solución de 7-bromoisoquinolina (1.80 g, 8.65 mmol) y cianuro cuproso(1.16 g, 12.97 mmol) en *N*-metil pirrolidinona (17 mL) se calentó a 200 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente y se separó en etil acetato y agua. La fase acuosa se volvió a extraer con más etil acetato y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir 7-ciano -isoquinolina (770 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 9.35 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 5 Hz, 1H), -600-8.40 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 5 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 155 $[M + H]^+$.

Etapa 3: Una solución de 7-cyanoisoquinolina (770 mg, 5.0 mmol) en ácido hidroclórico concentrado (25 mL) se calentó en un tubo sellado a 150 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y se neutralizó a pH 7.0 con hidróxido de amonio concentrado. La solución se filtró al vacío y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener isoquinolina-7-ácido

carboxílico(640 mg): ESI MS *m/z* 174 $[M + H]^+$.

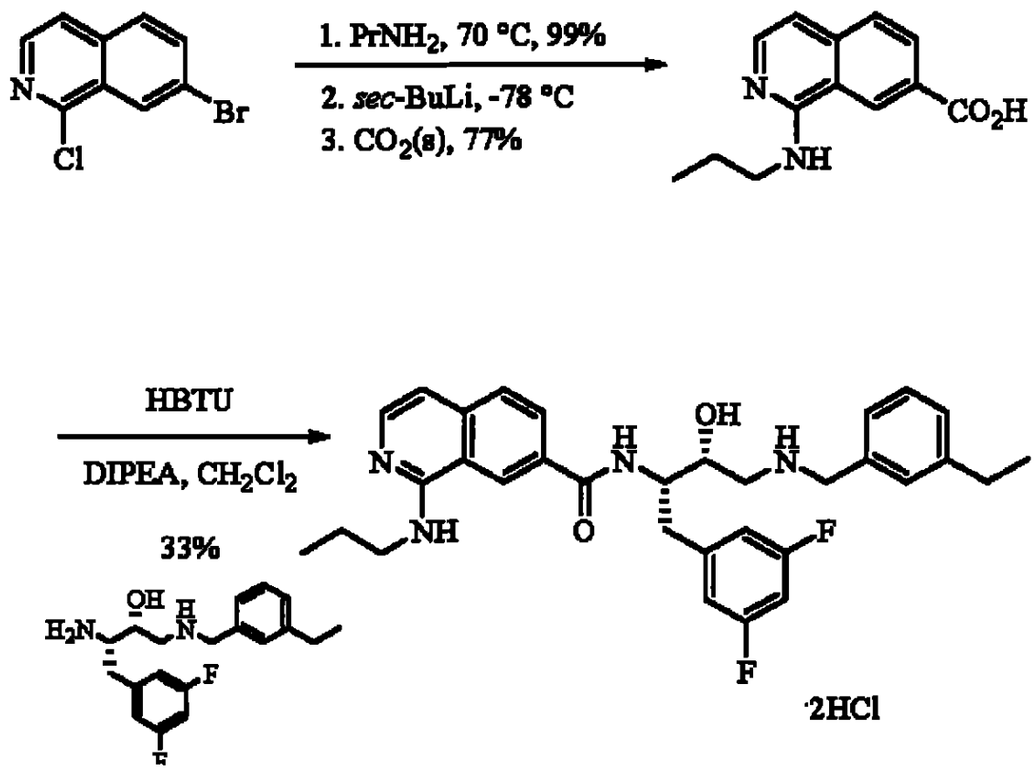
Etapa 4: A una solución de mezcla de isoquinolina-7-ácido carboxílico(200 mg, 1.15 mmol) y *N,N*-diisopropil etilamina (1.20 mL, 6.88 mmol) en cloruro de metileno (14.0 mL) se adicionó HBTU (438 mg, 1.15 mmol) y la reacción se agitó durante ½ hora. Se adicionó una porción de (2R,3S)-3-Amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (470 mg, 1.15 mmol y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 18 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se diluyó con más cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Mediante la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 0-5% metanol/cloruro de metileno) se obtuvo N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoquinolina-7-carboxamida (100 mg) que se caracterizó como su sal bis-HCl: mp 142-143 °C; ESI MS *m/z* 490 $[M + H]^+$

EJEMPLO 2443

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(propilamino)isoquinolina-7-carboxamida

886

dihidrocloruro



Etapa 1: Una solución de 7-bromo-1-cloroisoquinolina en propilamina (15,0 mL) se calentó a 70 °C en un tubo sellado durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, posteriormente se disolvió en cloroformo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida para producir 7-bromo-2-(*N*-propilamino)isoquinolina (820 mg): ESI MS *m/z* 266 $[M + H]^+$.

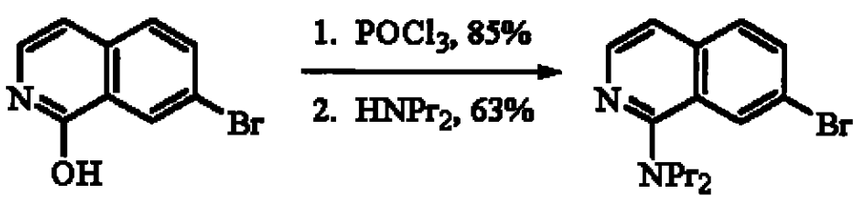
Etapa 2: Una solución de 7-bromo-2-(*N*-propilamino)isoquinolina (200 mg, 0.754 mmol) en anhidro dietil éter(1.0 mL) se enfrió a -65 °C. A esta solución se le adicionó *sec-butillitio* por goteo (1.30 mL de una 1.3 M solución en ciclohexano, 1.69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 10 minutos La mezcla de reacción se enfrió agregándole hielo seco pulverizado (CO_2) y se dejó que la reacción lentamente vuelva a estar a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución resultante se acidificó con 1 N ácido hidroclórico y la mezcla de reacción se extrajo con etil acetato (3 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir una sustancia sólida de coloración marrón. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 66:20:10:4 etil acetato/cloroformo/metanol/ hidróxido de amonio concentrado) se obtuvo 1-(propilamino)isoquinolina-7-ácido carboxílico(133 mg): ESI MS *m/z* 231 $[M + H]^+$.

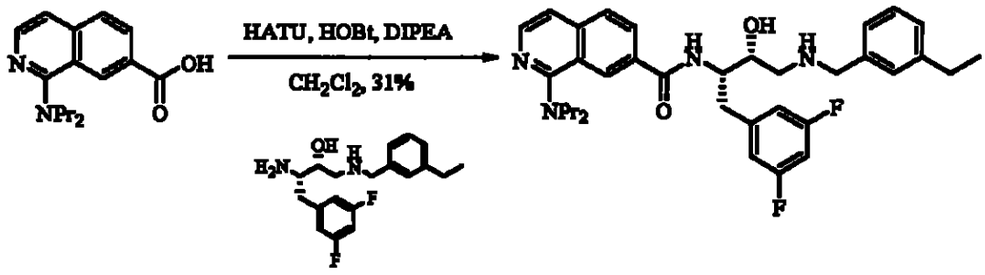
Etapa 3: A una solución de mezcla de 1-(propilamino)isoquinolina-7-ácido carboxílico(81 mg, 0.396 mmol) y *N,N*-diisopropil etilamina (3.75 µL, 2.16 mmol) en cloruro de metileno (5.0 mL) se le adicionó HBTU (152 mg, 0.396 mmol) y la reacción se agitó durante ½ hora. A una porción de ella se

adicionó (2R,3S)-3-Amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (150 mg, 0.36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción fue posteriormente diluida con más cloruro de metileno y lavada con bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 0-5% metanol/cloruro de metileno) se obtuvo N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(propilamino)isoquinolina-7-carboxamida (67 mg), que fue caracterizado como su sal bis-HCl: mp 262 °C dec; ESI MS *m/z* 547 $[M + H]^+$

EJEMPLO 2444

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(dipropilamino)isoquinolina-7-carboxamida





Etapa 1: Se agitó una solución de 7-bromoisoquinolin-1-ol (2.5 g, 11.1 mmol) y $POCl_3$ (10.4 mL, 111 mmol) a 70 °C durante 2½ horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, se vertió en agua helada, y la solución se agitó durante toda la noche. La mezcla acuosa se diluyó con cloroformo, se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir 7-bromo-1-cloroisoquinolina (2.3 g): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) d 8.39-8.36 (m, 2H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 6 Hz, 1H).

Etapa 2: Una solución de 7-bromo-1-cloroisoquinolina dla etapa 1 (500 mg, 2.1 mmol) y dipropilamina (28 mL, 21 mmol) se calentó a 150 °C en un tubo sellado durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió, y el solvente s extrajo bajo presión reducida para obtener 7-bromo-N,N-dipropilisoquinolin-1-amina (400 mg): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) d 8.55 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.75-

7.64 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 3.42 (q, *J* = 7 Hz, 4H), 1.65 (q, *J* = 7 Hz, 4H), 0.94 (t, *J* = 7 Hz, 6H).

Etapa 3: Una solución de 7-bromo-N,N-dipropilisoquinolin-1-amina (350 mg, 1.1 mmol) y CuCN (204 mg, 2.2 mmol) en *N*,Ndimetilformamida (2 mL) se agitó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con etil acetato (3 x 50 mL). Los sustancias orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener 1-(dipropilamino)isoquinolina-7-carbonitrilo (279 mg, que fueron utilizados sin realizar una nueva caracterización.

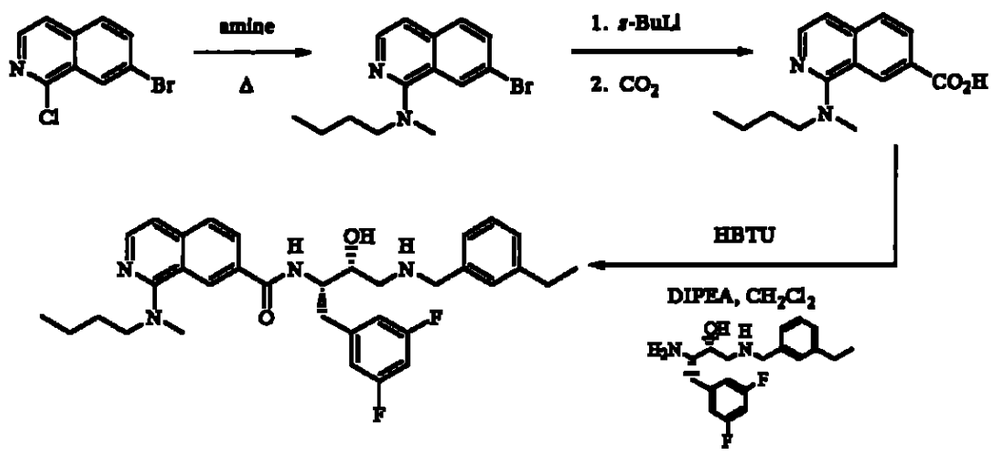
Etapa 4: Una solución de 1-(dipropilamino)isoquinolina-7-carbonitrilo dla etapa 3 (279 mg, 1.1 mmol) en ácido hidroclórico concentrado (4 mL) se calentó a 150 °C en un tubo sellado durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, el solvente se extrajo bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en una solución al 25% de hidróxido de amonio/agua y se agitó durante hora. La solución se acidificó a pH 4 ácido hidroclórico concentrado, y se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL). Las sustancias orgánicas combinadas

se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener 1-(dipropilamino)isoquinolina-7-ácido carboxílico (104 mg): ESI MS *m/z* 273 $[M + H]^+$.

Etapa 5: A una solución de mezcla de 1-(dipropilamino)isoquinolina-7-ácido carboxílico(103 mg, 0.38 mmol), (2R,3S)-3-Amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (154 mg, 0.38 mmol), HOBt (77 mg, 0.57 mmol), y DIPEA (0.2 mL, 1.1 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) se le añadió HATU (216 mg, 0.57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y posteriormente se separó en cloruro de metileno y 1 N ácido hidroclórico. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 9:1 cloroformo/metanol) se obtuvo N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(dipropilamino)isoquinolina-7-carboxamida (70 mg): mp: 142-151 °C; APCI MS *m/z* 589 $[M + H]^+$

EJEMPLO 2444

1-[butil(metil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoquinolina-7-carboxamida



Etapa 1: Se calentó una solución de 7-bromo-1-cloroisoquinolina (750 mg, 3.09 mmol) en *N*-metilbutilamina (7.0 mL) a 65 °C en un tubo sellado durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con cloroformo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite de coloración marrón. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 3:1 hexanos/dietil éter) se obtuvo 7-bromo-N-butil-N-metilisoquinolin-1-amina (730 mg): ESI MS *m/z* 293 $[M + H]^+$.

Etapa 2: A una solución a -60 °C de 7-bromo-N-butil-Nmetilisoquinolin-1-amina (230 mg, 0.78 mmol) en dietil éter se le adicionó *sec-butillitio* (1.00 mL de una solución 1.3 M en ciclohexanos, 1.30 mmol). La solución se agitó a -60 °C durante 20 minutos y después se agregó hielo seco en exceso (CO2) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta adquirir temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción fue acidificada con 1 N ácido hidroclórico y extraída con etil acetato. La fase acuosa se concentró bajo presión reducida para producir un aceite de coloración amarilla. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 50:30:15:5 etil acetato/cloroformo/metanol/hidróxido de amonio) se obtuvo 1-[butil(metil)amino]isoquinolina-7-ácido carboxílico(90 mg): ESI MS *m/z* 259 $[M + H]^+$.

Etapa 3: A una solución de 1-[butil(metil)amino]isoquinolina-7-ácido carboxílico(130 mg, 0.5 mmol) y *N,N*diisopropiletilamina (525 µL, 3.0 mmol) en cloruro de metileno (6.25 mL) se le adicionó HBTU (190 mg, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante ½ hora. A una porción de ella se adicionó (2R,3S)-3-Amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (174 mg, 0.42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se

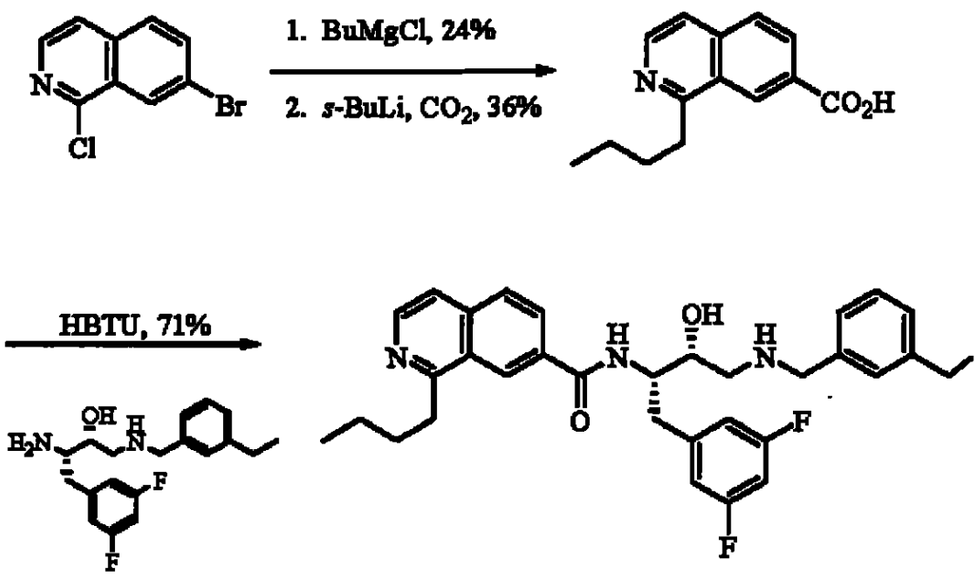
diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash (sílice, 1-5% metanol en cloroformo) se obtuvo 1-[butil(metil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)àmino]-2-hidroxipropil}isoquinolina-7-carboxamida (101 mg): mp 120-121 °C; ESI MS *m/z* 575 $[M + H]^+$

EJEMPLO 2444

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-[metil(propil)amino]isoquinolina-7-carboxamida fue preparado de una manera similar a la descripta anteriormente para preparar 1-[butil(metil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2hidroxipropil}isoquinolina-7-carboxamida. ESI MS *m/z* 561 $[M + H]^+$

EJEMPLO 2445

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoquinolina-7-carboxamida



Etapa 1: A una solución de reflujo de 7-bromo-1-cloroisoquinolina (4.85 g, 23.28 mmol) en dietil éter (75 mL) se le adicionó cloruro de butilmagnesio (17.8 mL, 2.0 M éter, 35.6 mmol) y la solución se mantuvo a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, se diluyó cuidadosamente con igual volumen de etil acetato, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite de coloración marrón. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1-10% éter/hexanos) se obtuvo la deseada sustancia 7-

bromo-1-butilisoquinolina (1,50 g): ESI MS *m/z* 264 $[M + H]^+$.

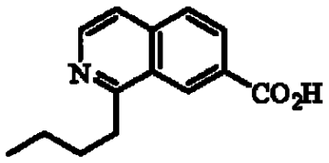
Etapa 2: A una solución de -60 °C de 7-bromo-1-butilisoquinolina preparada en la etapa 1 (940 mg, 3.55 mmol) en dietil éter(15 mL) le adicionó *sec*-butil litio (3.0 mL, 1.3 M ciclohexanos, 3.90 mmol) para producir una solución de coloración verde oscura. La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 15 minutos adicionales, cuando el gas anhídrido carbónico había hecho ebullición en la solución durante 20 minutos con la ayuda de un tubo de dispersión de gas. Posteriormente, se dejó que la solución resultante adquiera temperatura ambiente y se concentraron bajo presión reducida para producir una sustancia sólida de coloración rosada. El residuo se separa en etil acetato y agua y después se acidifica a pH 7 con 1 N ácido hidroclórico. La fase acuosa se extrajo nuevamente con etil acetato y las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron para producir 1-butilisoquinolina-7-ácido carboxílico (299 mg). ESI MS *m/z* 230 $[M + H]^+$.

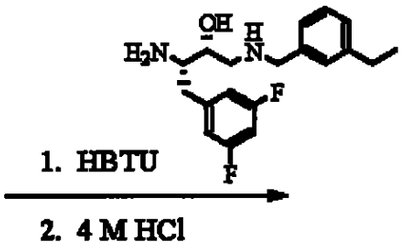
Etapa 3: A una solución de 1-butilisoquinolina-7-ácido carboxílico (79 mg, 0.26 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (150 µL, 0.86 mmol) en cloruro de metileno (1,8 mL) se le adicionó

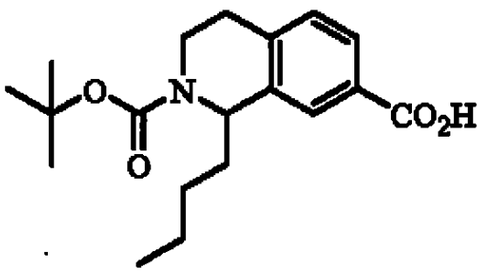
HBTU (100 mg, 0.264 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante ½ hora. A esa mezcla se agregó una solución de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (107 mg, 0.264 mmol) en cloruro de metileno (1,8 mL) que contenía *N*,*N*diisopropiletilamina (150 µL, 0.86 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. Después se secó la capa orgánica (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 93:7 cloroformo/metanol) se obtuvo 1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoquinolina-7-carboxamida (103 mg): mp 109-110 °C; ESI MS *m/z* 546 $[M + H]^+$.

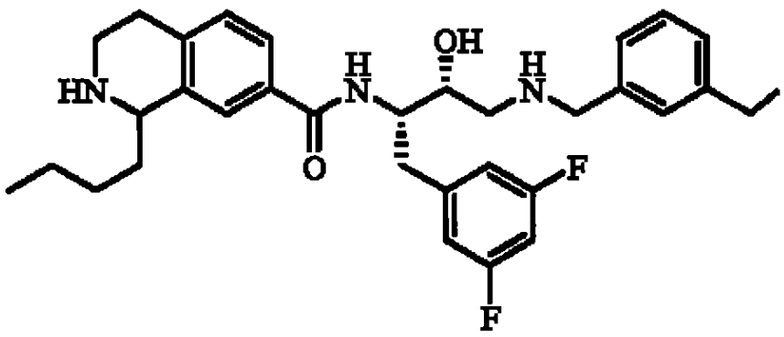
EJEMPLO 2446

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida









Etapa 1: Una solución de 1-butilisoquinolina-7-ácido carboxílico (325 mg, 1.41 mmol) en metanol (25 mL) que contenía ácido

899

sulfúrico concentrado (800 µL) fue refluida durante toda la noche. Después, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó agua, y cloruro de sodio saturado. Posteriormente, la capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró para producir metil 1-butilisoquinolina-7-carboxilato (350 mg): ESI MS *m/z* 244 $[M + H]^+$;

Etapa 2: A una solución de metil 1-butilisoquinolina-7-carboxilato preparada en la etapa 1 (350 mg, 1.44 mmol) en metanol (6.0 mL) se le adicionó óxido de platino(IV)(35 mg) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se volvió a disolver en cloruro de metileno (15 mL). A esta solución se le adicionó di-tert-butil dicarbonato(350 mg, 1.6 mmol), trietilamina (500 µL, 3.11 mmol), 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0.16 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, y cloruro de sodio saturado. Después la capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite incoloro. La purificación por

900

cromatografía flash en columna (sílice, 85:15 hexanos/etil acetato) produjo 2-tert-butil 7-metil 1-butil-3,4-dihidroisoquinolina-2,7(1H)-dicarboxilato (347 mg)1: ESI MS *m/z* 248 $[M + H]^+$.

Etapa 3: A una solución de 2-tert-butil 7-metil 1-butil-3,4-dihidroisoquinolina-2,7(1H)-dicarboxilato preparada en la etapa 2 (347 mg, 1.0 mmol) en 2:1:1 dioxano /metanol/agua (6,6 mL) se le adicionó hidróxido de litio monohidrato (125 mg, 3.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo sólido se separó en etil acetato y agua. La fase acuosa se acidificó con 1 N ácido hidroclórico a pH 1 y fue extraída varias veces con 3:1 cloroformo/2-propanol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y cloruro de sodio saturado, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, de lo que se obtuvo 2-(tert-butoxicarbonil)-1-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-ácido carboxílico(205 mg). ESI MS *m/z* 332 $[M - H]^-$.

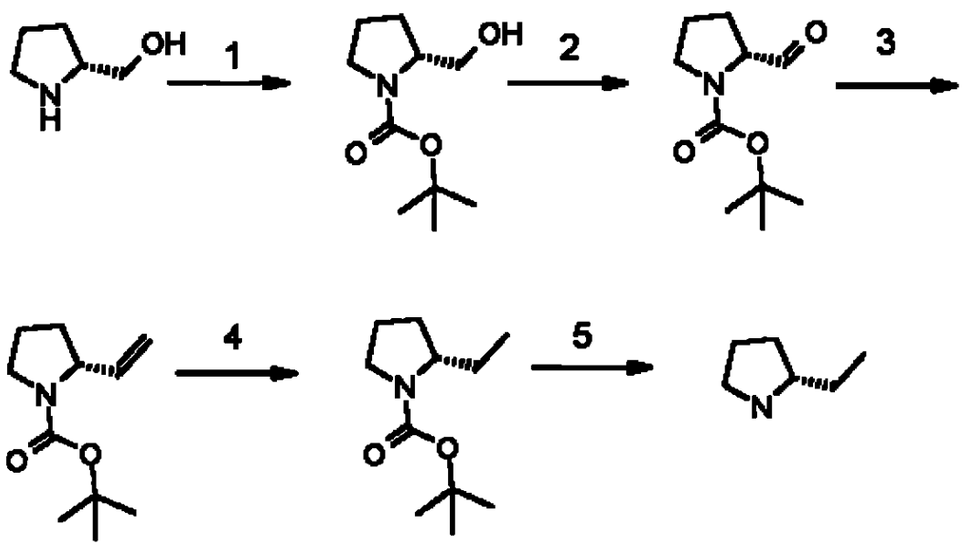
Etapa 4: A una solución de 2-(tert-butoxicarbonil)-1-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-ácido carboxílico(205 mg, 0,61 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (150 µL, 0.86 mmol) en cloruro

de metileno (4,0 mL) se le adicionó HBTU (233 mg, 0.61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante ½ hora. A ella se agregó una solución de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (250 mg, 0.61 mmol) en cloruro de metileno (4,0 mL) que contenía *N,N*-diisopropiletilamina (150 µL, 0.86 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. Posteriormente se secó la capa orgánica (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía flash en columna (sílice, 95:5 cloroformo/metanol) se obtuvo como el producto la deseada amida. Después, la amida se disolvió en dioxano (5,0 mL) a lo cual se le adicionó ácido hidroclórico (20 mL, 4,0 M dioxanos, 80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Después la mezcla de reacción fue concentrada hasta secarse y purificada por cromatografía de flash en columna (sílice, 90:6:3:1 etil acetato /cloroformo/metanol/hidróxido de amonio) para un aceite incoloro. El aceite se separó en 3:1 cloroformo/2-propanol, se lavó con agua, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró para producir una sustancia sólida blanca. La sustancia sólida se secó a alto vacío

a 45 °C en presencia de P_2O_5 para producir 1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (140 mg) caracterizada como una mezcla de diastereómeros: mp 121-124 °C; ESI MS *m/z* 550 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2447

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2S)-2-etilpirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida hidrocloruro



Etapa 1: Se adicionó Di-*tert-butil*-dicarbonato (10.8 g, 49 mmol) a una solución helada de R-pirrolidinametanol (5.0 g, 49 mmol) y trietilamina (7.6 mL, 55 mmol) en 125 mL de CH_2Cl_2. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Posteriormente, la solución de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con 1 M KH_2PO_4 y dos veces con solución salina, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir *tert-butil* (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato(9.9 g).

Etapa 2: Se adicionó Oxalil cloruro (9.0 mL, 100 mmol) a una solución de DMSO (10,5 mL, 150 mmol) en 80 mL CH_2Cl_2 a -78°C, bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 20 minutos a -78 °C, se agregó *tert-butil* (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato(9,9 g, 49 mmol) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos A la solución de reacción se le agregó trietilamina (28 mL, 200 mmol), se eliminó el baño seco helado de acetona, y se dejó que la solución resultante se revuelva durante dos horas, templándose lentamente hasta llegar a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió con solución salina, se separaron las fases, y la fase orgánica se lavó con 1 M KH_2PO_4 y $NaHCO_3$ saturado. Después, la solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y

se concentró formando un aceite de coloración naranja. Posteriormente, este aceite se disolvió en heptano, se filtró a través de un tapón de gel de sílice que se lava con heptano, y el filtrado se concentró para producir *tert-butil* (2R)-2-formilpirrolidina -1-carboxilato(7.87 g).

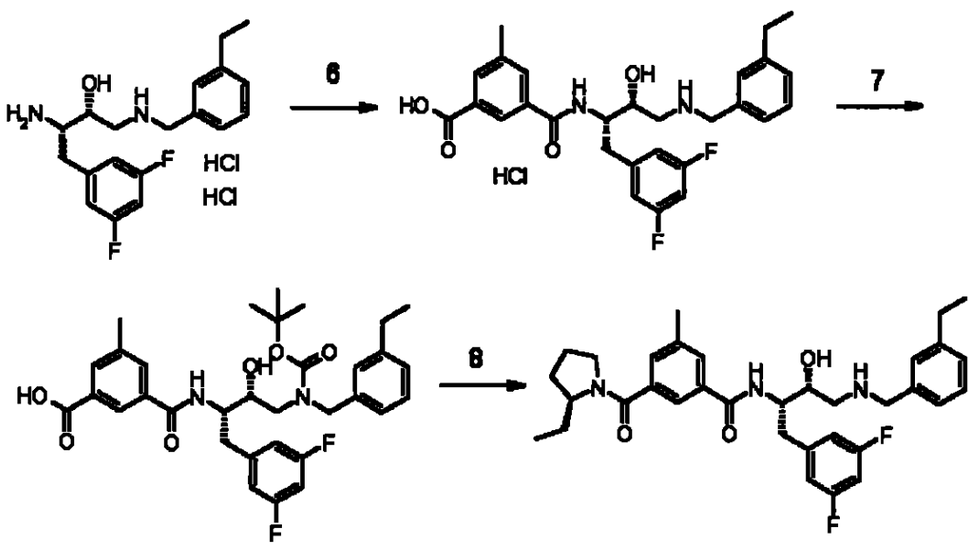
Etapa 3: Se adicionó n-Butil litio (1.6 M en hexanos) (27 mL, 43 mmol al hexametildisilazano helado(9.2 mL, 44 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 10 minutos y después fue agregada a una suspensión de metil(trifenilfosfonio)bromuro (15.5 g, 43 mmol) en 100 mL del THF a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 hora, la mezcla se enfrió hasta llegar a -78 °C y se agregó solución de *tert-butil* (2R)-2-formilpirrolidina -1-carboxilato(7.9 g, 40 mmol) en 50 mL del THF. Se eliminó el baño frío y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se enfrió con NH_4Cl saturado, las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con NH_4Cl saturado, solución salina, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir un aceite de coloración naranja. El aceite se purificó en una columna Biotage 40M que se lava con heptano para producir *tert-butil* (2R)-2-vinilpirrolidina-1-carboxilato(5.0 g).

905

Etapa 4: A una suspensión de hidróxido de paladio (II) sobre carbono activado (20% por peso, 1,2 g) en 10 mL de etanol se le adicionó *tert-butil* (2R)-2-vinilpirrolidina-1-carboxilato(2,0 g, 10 mmol)como una solución en 15 mL de etanol y la mezcla se colocó bajo 12 psi de H_2 en un parr hidrogenador durante toda la noche. Posteriormente, la mezcla resultante se filtró y se concentró para obtener *tert-butil* (2S)-2-etilpirrolidina-1-carboxilato(1,5 g).

Etapa 5: A una solución de *tert-butil* (2S)-2-etilpirrolidina-1-carboxilato(1.0 g, 5.0 mmol) en 10 mL de dioxano se le adicionaron 8 mL de 6N HCl y la solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción después se concentró, se transformó en básica con la sustancia sólida KOH, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir(2S)-2-etilpirrolidina hidrocloruro (0,30 g).

906



Etapa 6: Una solución de 3-(metoxicarbonil)-5-ácido metilbenzoico (0.48 g, 2.5 mmol), HATU (1.0 g, 2.6 mmol), y HOAt (0.37 g, 2.7 mmol) en 10 mL de DMF seco se agitó durante una hora sobre hielo, bajo una atmósfera de nitrógeno con anterioridad a la adición de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrochloruro(1.0 g, 2.5 mmol) y DIPEA (1.8 mL, 10 mmol). La solución se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción después se enfrió con 1 M HCl, diluido con EtOAc, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 1 M HCl, los lavados ácidos combinados se volvió a extraer con EtOAc, y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas fueron

posteriormente lavadas con $NaHCO_3$ saturado, solución salina y se secó sobre Na_2SO_4 La mezcla se filtró y se concentró para producir el producto acoplado como un aceite de coloración naranja. Este aceite se disolvió en 35 mL de MeOH y se adicionó $LiOH.H_2O$ sólido(0.6 g, 14 mmol) con 2 mL de agua. La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró, se diluyó con agua, se neutralizó con 1 M HCl, y se concentró. El residuo aceitoso resultante se purificó en una columna Biotage 40S, que se lava con %% MeOH en CH_2Cl_2 para producir un aceite incoloro. Ese aceite se disolvió en 10 mL de MeOH y se adicionaron 3 mL de 1 M HCl en éter. La solución se concentró y el residuo se trituró con heptano para producir3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-tilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-5-ácido metilbenzoico hidrocloruro (0,65 g).

Etapa 7: A una solución de 3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-5-ácido metilbenzoico hidrocloruro (0.50 g, 0.94 mmol) y ditert-butildicarbonato (0.20 g, 0.92 mmol) en 10 mL de metanol y 10 mL de CH_2Cl_2 se le adicionó trietilamina (0.40 mL, 2.9 mmol). La solución se agitó durante 2½ horas a temperatura ambiente, momento en el que se concentró, se separó en EtOAc y 1 M KH_2PO_4,

y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con M KH_2PO_4, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró, y se trituró con heptano para producir3- ({[(1S,2R)-3-[(tert-butoxicarbonil)(3-etilbencil)amino]-1- (3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]amino}carbonil)-5- ácido metilbenzoico (0,50 g).

Etapa 8: Una solución de 3-({[(1S,2R)-3-[(tert-butoxicarbonil)(3-etilbencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]amino}carbonil)-5-ácido metilbenzoico (0.30 g, 0.50 mmol), HATU (0.19 g, 0.50 mmol) y HOAt (0.07 g, 0.51 mmol) en 5 mL de DMF seco bajo una atmósfera de nitrógeno se agitó durante 15 minutes. Se adicionó una solución de (2S)-2-etilpirrolidina hidrocloruro (00.05 g, 0.50 mmol) y DIPEA (0.35 mL, 2.0 mmol) en 5 mL de DMF. La solución se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después se enfrió con 1 M HCl, se diluyó con EtOAc, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 1 M HCl, $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir un aceite de coloración naranja-amarronado. Este aceite fue purificado en una columna Biotage 40S que se lava con 200 mL de CH_2Cl_2, después 3% MeOH en CH_2Cl_2. El aceite amarillo obtenido se disolvió en 4 mL de CH_2Cl_2 y se agregaron 4 mL de TFA. Después de agitarse durante dos horas a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró y el residuo fue purificado mediante la fase inversa preparatoria

hplc utilizando una columna Kromasil c18 de 1 pulgada para producir el producto como la sal del ácido fórmico. Esto se transformó con posterioridad en la sal HCL al adicionar 2 mL de 1 M HCl en éter. Al concentrarse y triturarse con heptano, se obtuvo N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2S)-2-etilpirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (0.010 g). MS *m/z* 579.0 [M + H].

EJEMPLO 2448

Los siguientes compuestos,

3-{[(2S)-2-butilpirrolidin-1-il]carbonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilbenzamida, MS *m/z* 606.4 [M + H];

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-{[(2S)-2-propilpirrolidin-1-il]carbonil}benzamida sal de ácido fórmico, MS*m/z* 638.6 [M + H];

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(2-metoxietil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida, MS *m/z* 608.6[M + H]; y N-{(1S,2R)-

910

1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2S)-2-etilpirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida hidrocloruro; se prepararon de una manera similar a la descripta anteriormente para el EJEMPLO 2447.

EJEMPLO 2449

Los siguientes compuestos;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida hidrocloruro, MS *m/z* 608.3 [M + H];

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida hidrocloruro, MS *m/z* 590.3 [M + H]; y N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida hidrocloruro, MS *m/z* 620.3 [M + H]; también fueron preparados de acuerdo con los métodos divulgados en el presente documento.

911

EJEMPLO 2450

Preparación de: N-[(1S,2R)-3-{[1-(3-bromofenil)ciclopropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]acetamida:

Etapa 1: Una solución de mezcla de N-{(1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-oxiran-2-il]etil}acetamida (4,96 g) y 1-(3-bromofenil)ciclopropilamina (8,6 g) en 60 mL de *i*-PrOH se calentó a 75 °C durante 3 horas. La solución refrigerada se evaporó y el residuo se disolvió nuevamente en etil acetato (200 mL). La capa orgánica se lavó con 10 % HCl acuoso (25 mL x 2). Los baños acuosos se extrajeron una vez con EtOAc (75 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 mL). Las capas orgánicas después se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para producir un residuo que fue purificado por cromatografía en columna para producir 5.0 g de tert-butil (1S,2R)-3-{[1-(3-bromofenil)ciclopropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato.

Etapa 2: A una suspensión de tert-butil (1S,2R)-3-{[1-(3-bromofenil)ciclopropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato (1,3 g) en 5,0 mL de diclorometano se le

adicionaron 5,0 mL de ácido trifluoroacético a 23 °C. Después de agitarse durante 1 hora, se agregaron 10,0 mL de tolueno y la solución se evaporó. El residuo resultante fue nuevamente disuelto en tolueno y la solución se evaporó. Este procedimiento se repitió una vez más. Después de secar bajo un gran vacío durante 2 horas, el residuo fue suspendido en diclorometano (10,0 mL) y trietilamina (0.5 g) y se agregó acetilimidazol (0,3 g). La solución se agitó durante 4 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado· mediante cromatografía en columna para producir 0,90 g del compuesto del título. ES+ se halló $(M+H^+)$455.

EJEMPLO 2451

Preparación de N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3'-metoxi-1,1'-difenilo-3-il)ciclopropil]amino}propil)acetamida: A una solución de N-[(1S,2R)-3-{[1-(3-bromofenil)ciclopropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]acetamida (0.030 g) en DMF (0,75 mL) se le adicionó 3-metoxi ácido fenilborónico (0.030 g), Cs2CO3 (0.085 g) y Pd(Ph3P)4. la mezcla se calentó durante 12 horas a 90 °C. La solución refrigerada se diluyó con EtOAc (15 mL) y se lavó con solución salina (10 mL x 2. La capa orgánica se secó sobre

9.13

Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna para obtener 0.010 g del compuesto del título. ES+ se halló ($M+H^+$): 481.

EJEMPLO 2451

N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({1-[3'-(hidroximetil)-1,1'-difenilo-3-il]ciclopropil}amino)propil]acetamida, fue preparada mediante el método de preparación de N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3'-metoxi-1,1'-difenilo-3-il)ciclopropil]amino}propil)acetamida dla etapa 1, utilizando 3-(hidroximetil)ácido fenilborónico (0,036 g) para producir 0,008 g del compuesto del título. ES+ se halló ($M+H^+$)481.

EJEMPLO 2452A

N-[(1S,2R)-3-{[1-(2'-acetilo-1,1'-difenilo-3-il)ciclopropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]acetamida fue preparado mediante el método de preparación de N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3'-metoxi-1,1'-difenil-3-il)ciclopropil]amino}propil)acetamida dla etapa 1, utilizando 2-ácido acetilfenilborónico (0,032 g)

914

para producir0.012 g del compuesto del título. ES+ se halló (M+H$^+$)493.

EJEMPLO 2452B

N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({1-[3-(5-formiltien-2-il)fenil]ciclopropil}amino)-2-hidroxipropil]acetamida fue preparado mediante el método de preparación de N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3'-metoxi-1,1'-difenil-3-il)ciclopropil]amino}propil)acetamida dla etapa 1, utilizando ácido 5-formiltien-2-ilboronic (0,030 g) para producir 0,005 g del compuesto del título. ES+ se halló (M+H$^+$): 484.

EJEMPLOS 2453A a 2453D

EJEMPLO 2453A

N^1-{(1S,2R)-1-(ciclopentilmetil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro;

EJEMPLO 2453B

N1-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(ciclopentilmetil)-2-

915

hidroxipropil]-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro;

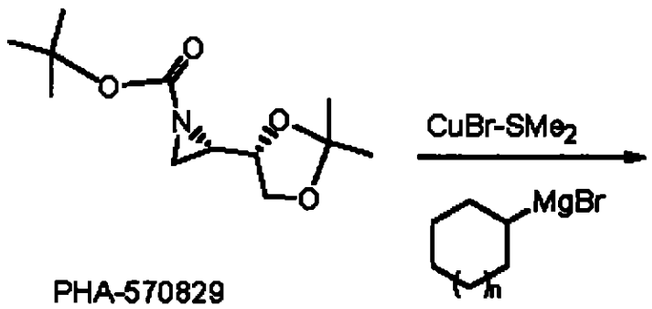
EJEMPLO 2453C

N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro;

EJEMPLO 2453D

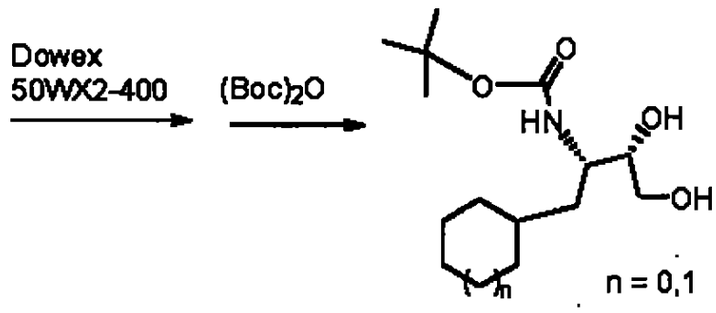
N^1-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro;

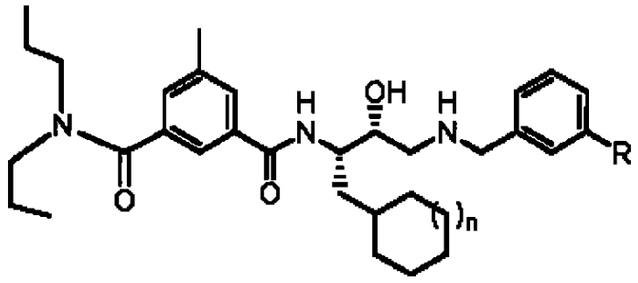
EJEMPLO 2454A

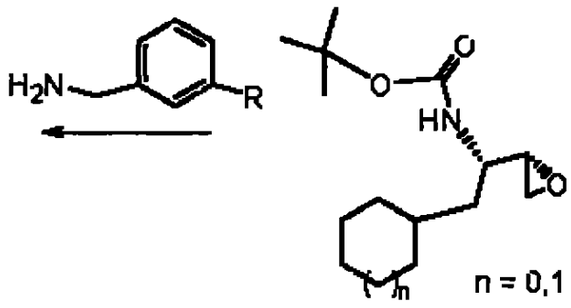


PHA-570829

916







N^1-{(1S,2R)-1-(ciclopentilmetil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro

(ejemplo 2454) y N^1-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(ciclopentilmetil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro (ejemplo 2455)

Etapa 1: Se adicionó ciclopentil bromuro de magnesio (8 mL de 2M solución etérea) complejo bromuro cuproso/dimetilsulfida (0.33 g, 1.6 mmol) en 10 mL de THF seco refrigerado a - 25°C bajo nitrógeno. Después de 20 minuntos, se introdujo una solución de tert-butil (2R)-2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]aziridina-1-carboxilato(1,95 g, 8 mmol) en 4 mL de THF seco. Se dejó que la mezcla adquiera temperatura ambiente durante toda la noche. Se enfrió con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con etil éter. La fase orgánica se lavó con NH_4Cl acuoso saturado, 1 N $NaHCO_3$, y solución salina. Se secó sobre anhídrido Na_2SO_4 y se concentró a 2,38 g de una sustancia sólida. Este material se disolvió en 70 mL de metanol, se adicionó 12 g de Dowex 50WX2-400, y la mezcla fue refluida durante 2 horas. La mezcla se filtró, lavándose con metanol y diclorometano. Se agregó un nuevo recipiente, y la resina se lavó con 100 mL de 1:1 NH_4OH concentrado: etanol. El filtrado se concentró a 1.16 g de los cristales. Los cristales se disolvieron en 30 mL de THF seco, y se introdujeron 1,5 g (6,9 mmol) de di-t-butildicarbonato. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante toda la noche. Se concentró, se extrajo con éter y el éter se lavó con varias partes de agua y solución salina. Al

secarse sobre Na_2SO_4 y concentración se obtuvieron 1.8 g (6.7 mmol, 84% de tert-butil (2R)-2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]aziridina-1-carboxilato) de tert-butil (1S,2S)-1-[ciclopentilmetil]-2,3-dihidroxipropilcarbamato: ^1H NMR ($CDCl_3$) d 4.5 (d, 1 H, NH), 3.7 (m, 1 H), 3.6-3.49 (m, 2 H), 3.36 (m, 1 H), 3.26 (t, 1 H, OH), 2.76 (d, 1 H, OH), 1.45 (s, 9 H), 1.88-1.36 (m, 9 H), 1.17-1.08 (m, 2 H).

Etapa 2: Se agregó toluenosulfonil imidazol (Ts-Im, 2.22 g, 10 mmol) al tert-butil (1S,2S)-1-[ciclopentilmetil]-2,3-dihidroxipropilcarbamato (1.8 g, 6.7 mmol) en 15 mL de THF seco bajo nitrógeno , refrigerado en un baño de hielo. A esto se agregaron 13.4 mL (13.4 mmol) de una solución 1M de potasio-t-butóxido en el THF durante 8 minutos Después de 5 minutos, se eliminó el baño de hielo y la mezcla de coloración naranja se agitó durante 3 horas. Se enfrió con 1 N KH_2PO_4 y se diluyó con éter. La fase orgánica se lavó con 1 N KH_2PO_4, agua, y solución salina. La solución se secó sobre Na_2SO_4, se concentró, y se cromatografió sobre gel de sílice, que se lava con 5% diclorometano, 15% etil acetato, y 80% heptano. La fracción 4 dio como resultado 900 mg de una mezcla 2:1 de tertbutil (1S)-2-(ciclopentil)-1-[(2S)-oxiran-2-il]etilcarbamato y un el producto derivado. De la Fracción 5 se obtuvieron 230 mg de tert-butil

919

(1S)-2-(ciclopentil)-1-[(2S)-oxiran-2-il]etilcarbamato: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 4.56 (d, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 1.6-1.4 (m, 6 H), 1.44 (s, 9 H), 1.13-1.07 (m, 2 H).

EJEMPLO 2454B

N^1-{(1S,2R)-1-(ciclopentilmetil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro

Etapa 3: Al tert-butil (1S)-2-(ciclopentil)-1-[(2S)-oxiran-2-il]etilcarbamato (230 mg, 0.9 mmol) se adicionaron 260 mg (1.9 mmol) de m-etibencilamina en 5 mL de isopropanol. La mezcla fue refluida durante 1½ horas bajo nitrógeno, el solvente se extrajo al vacío, y el residuo se disolvió en etil acetato. Se lavó tres veces con pequeñas partes de HCl 10%, y las fases acuosas se volvió a extraer con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 N $NaHCO_3$ y solución salina, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron. El residuo se purificó parcialmente mediante la formación de sal HCl, que se tritura con pentano, y después se neutraliza transformándose en una base libre (290 mg, 0.74 mmol). A esto se le adicionaron 2 mL de ácido trifluoroacético (TFA) y 2 mL de diclorometano, y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 30 minutos Se concentró en un

aceite que se disolvió en 2 mL de THF seco y se neutralizó con 0,2 mL de 4-metil morfolina. A esta mezcla se le adicionó una solución de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-ácido metilbenzoico (0,2 g, 0.76 mmol) y carbonildiimidazol (CDI, 0.13 g, 0.8 mmol) en 3 mL de THF seco, que se había estado revolviendo junta durante 35 minutos La reacción se agitó bajo nitrógeno durante toda la noche. A esta mezcla se le adicionó 1 N KH_2PO_4 y etil acetato. La fase orgánica se lavó con 1 N KH_2PO_4, 1 N $NaHCO_3$ (2X) y solución salina, se secó Na_2SO_4, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice , que se lava con 6% metanol (que contiene 1% NH_4OH) en diclorometano dio como resultado 109 mg (0.19 mmol) de N^1-{(1S,2R)-1-(ciclopentilmetil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro (EJEMPLO 2454) después de la formación de la sal con HCl etéreo: CI MS *m/z* 536 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 2455

N1-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(ciclopentilmetil)-2-hidroxipropil]-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro

Etapa 3: La fracción que contiene tert-butil (1S)-2-(ciclopentil)-1-[(2S)-oxiran-2-il]etilcarbamato (ca. 2 mmol) y un

921

el producto derivado, que se describe en el ejemplo anterior, reaccionó con m-bromobencilamina (10 mmol) en 12 mL de isopropanol a reflujo durante 3 horas. El solvente se extrajo y el residuo se disolvió en etil acetato. Esto se lavó con varias partes de HCl 10%, 1 N $NaHCO_3$, y solución salina, (Na_2SO_4), se secó, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, que se lava con diclorometano, y después hasta un 2% de metanol (que contiene 1% NH_4OH) en diclorometano produjo 523 mg (1.19 mmol, 60% con base en epóxido) del el producto adicional aceitoso. Este material (0.31 g, 0.7 mmol) se disolvió en 2 mL de diclorometano, y se adicionó 1 mL de TFA. Después de 1 hora se concentró, se disolvió en etil acetato, se neutralizó con 1 N $NaHCO_3$, se lavó con solución salina, y se concentró en la base libre. A ésta se le adicionaron 4 mL de THF seco y (durante 2 horas) una solución premezclada de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-ácido metilbenzoico (190 mg, 0.72 mmol) y CDI (120 mg, 0.74 mmol) en 3 mL de THF seco.

Después de 2 días la reacción fue enfriada con 1 N KH_2PO_4 y se disolvió en etil acetato. La fase orgánica se lavó con 1 N KH_2PO_4, 1 N $NaHCO_3$ (2X) y solución salina, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice , que se lava con 5% metanol (que contiene 1% NH_4OH) en diclorometano produjo 184 mg (0.29 mmol) de N^1-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-

(ciclopentilmetil)-2-hidroxipropil]-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro EJEMPLO 2455 como una sustancia sólida blanca después de la formación de sal con HCl etéreo: CI MS *m/z* 586 $[M+H]^+$.

N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro (EJEMPLO 2456) y N^1-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro (EJEMPLO 2457)

Etapa 1: El ciclohexil bromuro de magnesio se preparó adicionando ciclohexil bromuro (2.46 mL, 20 mmol) a torneados de magnesio (0,97 g, 40 mmol) en THF seco (20 mL) y refluyendo durante 1.5 horas. Siguiendo el proceso que se describe en la etapa 1 para el ejemplo anterior, se obtuvieron 1,66 g de tert-butil (1S,2S)-1-[Ciclohexil metil]-2,3-dihidroxipropilcarbamato (5.8 mmol, 70% de tert-butil (2R)-2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]aziridina-1-carboxilato) de un aceite de color amarillento que se solidificó en forma permanente: ^1H NMR ($CDCl_3$) d 4.43 (d, 1 H, NH),3.69 (m, 1 H), 3.59 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 3.24 (t, 1 H, OH), 2.70 (d, 1 H, OH), 1.45 (s, 9 H), 1.8-1.13 (m, 11 H), 1.01 (m, 1 H), 0.87 (m, 1 H).

Etapa 2: Se hizo reaccionar al tert-butil (1S,2S)-1-[Ciclohexil metil]-2,3-dihidroxipropilcarbamato (1.6 g, 5.5 mmol) con Ts-Im (1.5 g, 6.75 mmol) y t-butóxido de potasio (11 mL de una solución 1 M en THF) en 20 mL de THF seco según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo anterior. La cromatografía sobre gel de sílice, que se lava con diclorometano 5% y etil acetato 5%, aumentando a 15% en heptano produjeron 456 mg 1.7 mmol, de tert-butil (1S)-2-(Ciclohexil)-1-[(2S)-oxiran-2-il]etilcarbamato: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 4.41 (m, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 2.84 (m, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 1.8-1.6 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H), 1.4-1.1 (m, 7 H), 0.98 (m, 1 H), 0.86 (m, 1H).

EJEMPLO 2456

- N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro

Etapa 3: tert-butil (1S)-2-(Ciclohexil)-1-[(2S)-oxiran-2-il]etilcarbamato (225 mg, 0.84 mmol) fue refluido con metil bencilamina (254 mg, 1.9 mmol) en 5 mL de isopropanol bajo nitrógeno durante 1½ horas, el solvente se extrajo al vacío, y el residuo se disolvió en etil acetato. Se lavó tres veces con partes pequeñas de HCl 10%, y las fases acuosas se volvieron a

extraer con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 N $NaHCO_3$ y solución salina, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron. El aceite resultante (300 mg) se disolvió en 2 mL de diclorometano y 2 mL de TFA y se agitó durante 30 minutos. Se concentró y por su peso se determinó que contenía 4 eq. de TFA. Esto se disolvió en 2 mL de THF seco, y se adicionaron 0.4 mL (3.6 mmol) de 4-metil morfolina. Esto se enfrió a - 30°C, y se le agregó una mezcla de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-ácido metilbenzoico (238 mg, 0.9 mmol) y CDI (165 mg, 1 mmol) en 3 mL de THF seco, que anteriormente ya se habían agitado juntas durante 1 hora a temperatura ambiente. Se dejó que la mezcla adquiera temperatura ambiente. Después de tres días la reacción se enfrió con 1 N KH_2PO_4 y se disolvió en etil acetato. La fase orgánica se lavó con 1 N KH_2PO_4, 1 N $NaHCO_3$ (2X) y solución salina, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice, que se lava con metanol de 4% a 10% (que contiene NH_4OH 1%) en diclorometano produjo 124 mg (0.21 mmol) de N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro (EJEMPLO 2456) como una sustancia sólida blanca después de la formación de la sal con HCl etéreo: CI MS *m/z* 550 $[M+H]^+$.

925

EJEMPLO 2457

N^1-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro

Etapa 3: tert-butil (1S)-2-(Ciclohexil)-1-[(2S)-oxiran-2-il]etilcarbamato (225 mg, 0.84 mmol) fue refluido con mbromobencilamina (380 mg, 2.0 mmol) en 7 mL de isopropanol bajo nitrógeno durante 2 horas, el solvente se extrajo al vacío, y el residuo se disolvió en etil acetato. Se lavó tres veces con pequeñas partes de HCl 10%, y las fases acuosas extrajeron nuevamente con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 N $NaHCO_3$ y solución salina, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron. El aceite resultante (356 mg) se disolvió en 3 mL de diclorometano y 2 mL de TFA y se agitó durante 1.5 horas. Se concentró y por el peso se determinó que contenía 3 eq. de TFA. A ésta se le adicionaron 2 mL dimetilformamida seca(DMF) y 0.35 mL (3.2 mmol) de 4-metil morfolina. A ésta se le adicionó una solución premezclada de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-ácido metilbenzoico (240 mg, 0.9 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro (EDC, 190 mg, 1 mmol), y 1-Hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT, 135 mg, 1 mmol) en 3 mL de DMF seca, que se había estado agitando junto con ella durante 1½ horas. Después de 3 días la reacción se enfrió con 1 N KH_2PO_4 y

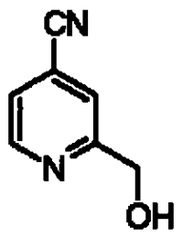
926

se disolvió en etil acetato. La fase orgánica se lavó con 1 N KH_2PO_4, 1 N $NaHCO_3$ (2X) y solución salina, se secó Na_2SO_4, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice , que se lava con metanol 5% (que contiene NH_4OH 1%) en diclorometano produjo 208 mg (0.32 mmol) de N1-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro (EJEMPLO 2457) después de la formación de la sal con el HCL etéreo : CI MS *m/z* 600 $[M+H]^+$.

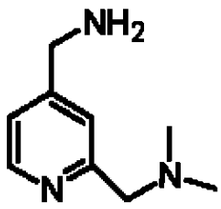
EJEMPLO 2458

Síntesis de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[({2-[(dimetilamino)metil] piridin-4-il}metil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)- N^3,N^3-dipropilisoftalamida

35

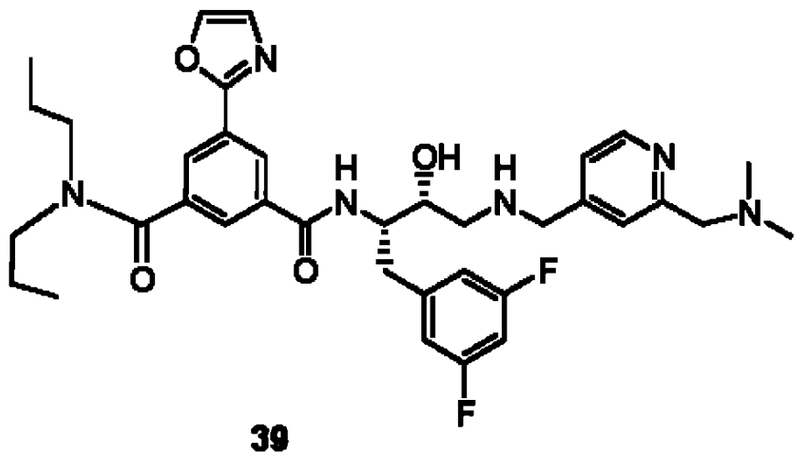


36

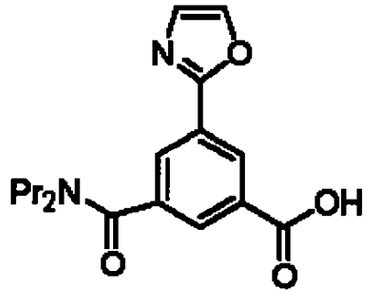


37

928



39



38

Etapa 1: Trimetiloxonio tetrafluoroborato (2.46 g, 16.7 mmol) a temperatura ambiente se adicionó a una solución de 4-cianopiridina *N*-óxido (compuesto 35, más arriba) (2.0 g, 16.7 mmol) en cloruro de metileno (260 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida para producir 4-

cianopiridinum *N*-metoxi tetrafluoroborato: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) d 9.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 3H).

Etapa 2: Una solución acuosa de persulfato de amonio (8.3 mL, 8.3 mmol) fue adicionada a una solución de reflujo de sal Nmetoxipiridinio preparada en la etapa 1 y se disolvió en metanol (200 mL). Después de agitarse durante ½ hora, se adicionó 1 M persulfato de amonio (4.2 mL, 4.2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se separó en cloruro de metileno y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir una sustancia sólida blanca. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 98:2 cloruro de metileno/metanol) se obtuvo 4-ciano -2-hidroximetilpiridina (36) en forma de una sustancia sólida blanca (670 mg, 30%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.75 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 5.3 Hz, 1H).

Etapa 3: Bromo (1.07 mL, 2.8 mmol) se adicionó lentamente a 0 °C a una solución de trifenilfosfina (5.53 g, 21.1 mmol) en cloruro de metileno (97 mL). La solución se calentó a temperatura ambiente y se observó un precipitado blanco. 4-Ciano -2-hidroximetilpiridina 36 (2.61 g, 19.5 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se adicionó por goteo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se separó en agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y concentró bajo presión reducida para producir una sustancia sólida blanca. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 99:1 cloruro de metileno-/metanol) se obtuvo 4-ciano -2-bromometilpiridina (3.95 g), que se utilizó inmediatamente en el próximo etapa sin realizar una nueva purificación: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H).

Etapa 4: Se adicionó dimetilamina hidrocloruro (4.78 g, 58.6 mmol) a una solución de 4-ciano -2-bromometilpiridina (3.95 g, 19.5 mmol) y trietilamina (13.58 mL, 97.7 mmol) en acetona (40 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente en un tubo sellado. La mezcla de reacción se

concentró bajo presión reducida y se separó en cloruro de metileno y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 99:1 cloruro de metileno/metanol) se obtuvo la sustancia buscada: 4-ciano -2- (dimetilamino)metilpiridina (2.10 g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.31 (s, 6H); ESI MS m/z 162 $[M + H]^+$.

Etapa 5: Una mezcla de 4-ciano -2-(dimetilamino)metilpiridina (800 mg, 4.97 mmol), paladio (80 mg, 10% Pd/C) se agitó y ácido hidroclórico concentrado (3 mL) en metanol (30 mL) se agitó bajo 60 psi de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomea y torta de filtro se enjuagó con agua y metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se separó en agua y cloruro de metileno. La capa acuosa se transformó en alcalina con 1 N hidróxido de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite de coloración naranja. De la purificación por

cromatografía de flash en columna (97:3 2-propanol/hidróxido de amonio) se obtuvo 4-aminometil-2-(dimetilamino) metilpiridina 37 (492 mg): ^{1}H NMR (500 Hz, $CDCl_3$) d 8.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.30 (s, 6H); ESI MS *m/z* 166 $[M + H]^+$.

Etapa 6: Una mezcla de 4-aminometil-2-(dimetilamino) metilpiridina 37 (490 mg, 2.98 mmol) y tert-butil (1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-oxiran-2-il] etilcarbamato (892 mg, 2.98 mmol) en 2-propanol (20 mL) se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de flash en columna (99:1 2-propanol/hidróxido de amonio) para obtener el producto (590 mg): ESI MS *m/z* 465 $[M + H]^+$.

Etapa 7: Se adicionó Cloruro de Hidrógeno (6.3 mL de una solución 4 N en dioxano, 25 mmol) a temperatura ambiente a una solución de la sustancia sólida de coloración amarilla preparada en la etapa 6 (590 mg, 1.26 mmol) en dioxano (6.3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en cloruro de metileno que contenía *N,N*-

diisopropiletilamina (3 mL). La fase orgánica se lavó con agua y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto (523 mg): ESI MS *m/z* 365 $[M + H]^+$

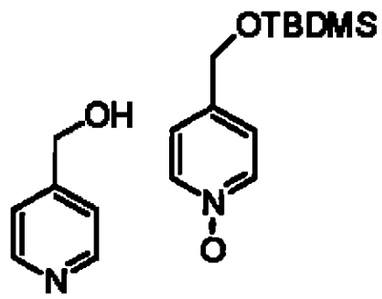
Etapa 8: Una solución de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico 38 (120 mg, 0.38 mmol) en cloruro de metileno (3.8 mL) que contenía *N,N*-diisopropiletilamina (132 µL, 0,76 mmol) y HBTU (151 mg, 0.40 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante ½ hora. A la solución mencionada anteriormente. Se le adicionó la solución del aceite de coloración naranja dla etapa 7 (207 mg, 0.57 mmol) en cloruro de metileno (3.8 mL), que contenía *N,N*diisopropiletilamina (132 µL, 0.76 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue posteriormente diluida con más cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un residuo aceitoso. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 90:10 cloruro de metileno/metanol) se obtuvo N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[({2-(dimetilamino) metil]piridin-4-il}metil)amino]-2-hidroxipropil} -5-(1,3-oxazol-2-il)- N^3,N^3-dipropilisoftalamida (178 mg): mp 63-66 °C; ESI MS

934

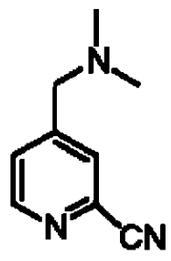
m/z 663 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2459

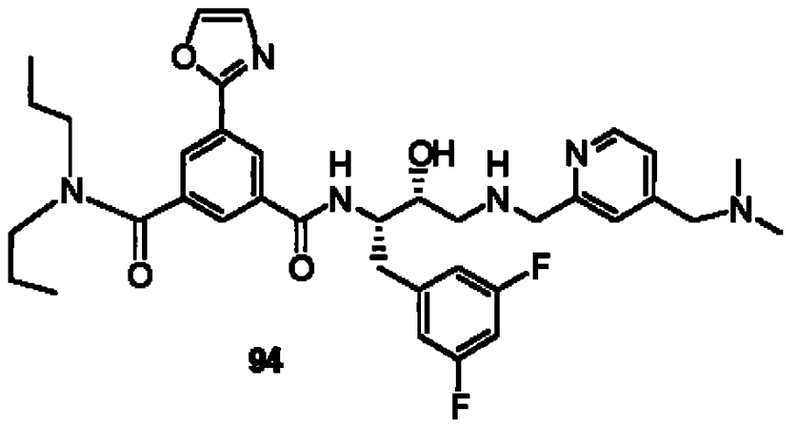
Síntesis de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[({4-[(dimetilamino)metil] piridin-2-il}metil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)- N^3, N^3-dipropilisoftalamida, compuesto 94 en el esquema 23, que sigue a continuación



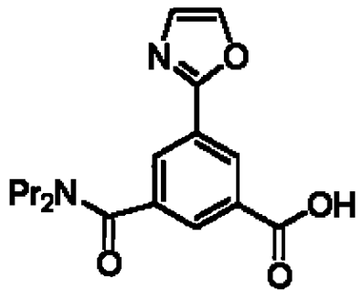
91



92



94



Síntesis de 2-ciano -4-(dimetilamino)metilpiridina (92)

Etapa 1: Una mezcla de 4-(hidroximetil)piridina (17.4 g, 159 mmol), cloruro *t*-butildimetilsilil (26.36 g, 174.88 mmol), e imidazol (13.31 g, 195.5 mmol) en *N*, *N*-dimetilformamida (200 mL) y cloruro de metileno (20 mL) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y posteriormente se separó en agua y una mezcla

936

de etil acetato y hexanos (1:1). La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtenerse un aceite (35.62 g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.43 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

Etapa 2: A una solución de mezcla del aceite dla etapa 1 (35.62 g, 159 mmol) en cloruro de metileno seco (470 mL) se le adicionó 3- ácido cloroperoxi benzoico (47.03 g, 172.57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se separó en agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con sulfito de sodio saturado, bicarbonato de sodio saturado, 1 N hidróxido de sodio, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir4-(tbutildimetilsililoxi) metilpiridina *N*-oxide 91 (37.8 g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.07 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

Etapa 3: Una mezcla de 4-(t-butildimetilsililoxi)metilpiridina *N*-oxide 91 (30 g, 125 mmol), trietilamina (40 mL), y trimetilsililcianida (44 mL, 360 mmol) se refluyó durante toda la noche. La solución de coloración negra se enfrió hasta adquirir

temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para producir una goma negra. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10:90 etil acetato/hexanos) se obtuvo un aceite (20,3 g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.50 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

Etapa 4: Lentamente se adicionó Bromo (1.97 mL, 38.74 mmol) a 0 °C a una solución de trifenilfosfina (10.29 g, 39.28 mmol) en cloruro de metileno (200 mL). La solución se calentó hasta adquirir temperatura ambiente y se observó un precipitado blanco. Se agregó el aceite de coloración marrón de etapa 3 (9.0 g, 36.27 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se separó en agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir una sustancia sólida de coloración marrón. De la purificación por cromatografía de flash en columna(sílice, 17:83 etil acetato/hexanos) se obtuvo una sustancia sólida blanca (6.20 g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.71 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 6, 3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H).

Etapa 5: A una solución de mezcla de la sustancia sólida dla etapa 4 (9.1 g, 46.44 mmol) en acetona (90 mL) se le adicionó dimetilamina hidrocloruro (11.36 g, 139.3 mmol) y trimetilamina (38.73 mL, 278.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche en una botella sellada. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se transformó en alcalino con 1 N hidróxido de sodio a pH 10 y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó con (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir 2-ciano -4-(dimetilamino)metilpiridina **92** (6.2 g): ESI MS *m/z* 162 [M + H]+.

EJEMPLO 2460

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[({4-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}metil)amino]-2-hidroxipropil} -5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

Etapa 1: Una mezcla de 2-ciano -4-(dimetilamino)metilpiridina **92** (2.0 g, 12.4 mmol), 10% Pd/C (200 mg) y ácido hidroclórico concentrado (8 mL) en metanol (180 mL) se agitó bajo 60 psi de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró

mediante tierra diatomea y se lavó repetidamente con agua y metanol. El metanol se extrajo bajo presión reducida y el residuo se separó en agua y cloruro de metileno. La capa acuosa se transformó en alcalina con 1 N hidróxido de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite (1.07 g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.53 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.26 (s, 6H); ESI MS *m/z* 166 $[M + H]^+$.

Etapa 2: Una mezcla del aceite de coloración naranja dla etapa 1 (500 mg, 3.03 mmol) y tert-butil (1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-oxiran-2-il]etilcarbamato (907 mg, 3.03 mmol) en 2-propanol (20 mL) fue refluido durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:99 hidróxido de amonio/2-propanol) para producir una sustancia sólida (1.13 g): ESI MS *m/z* 465 $[M + H]^+$.

Etapa 3: La sustancia sólida amarilla dla etapa 2 (400 mg, 0.86 mmol) se disolvió en dioxano (4.3 mL) y se le adicionó cloruro

de hidrógeno (4.3 mL, 4 M dioxano, 17.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se le agregó cloruro de metileno y *N,N*-diisopropiletilamina (3 mL). La fase orgánica se lavó con agua, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite (365 mg): ESI MS *m/z* 365 [M + H]+

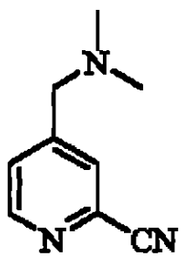
Etapa 4: A una solución de mezcla de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico 93 (173.6 mg, 0.55 mmol) y *N,N*-diisopropil etilamina (191 µL, 1.10 mmol) en cloruro de metileno (6.0 mL) se le agregó HBTU (218.62 mg, 0.58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante ½ hora. A la solución mencionada anteriormente se le adicionó una solución del aceite de coloración naranja dla etapa 3 (300 mg, 0.823 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (191 µL, 1.10 mmol) en cloruro de metileno (6.0 mL), y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción fue posteriormente diluida con más cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, 0.5 N ácido hidroclórico, y cloruro de sodio saturado. Posteriormente se secó la capa orgánica (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un

941

residuo aceitoso. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10:90 metanol/cloruro de metileno) se obtuvo N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[({4-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}metil)amino]-2-hidroxipropil} -5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (94) (233 mg): mp 65-68 °C; ESI MS *m/z* 663 $[M + H]^+$

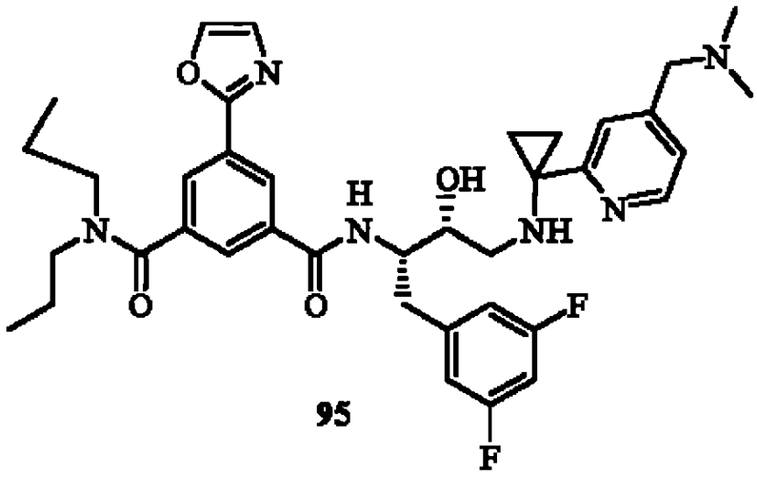
EJEMPLO 2461

Síntesis de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1-{4-[(dimetilamino)metil] piridin-2-il}ciclopropil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)- N^3,N^3-dipropilisoftalamida

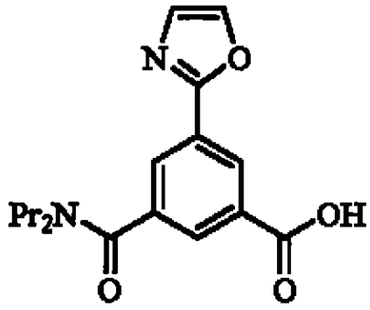


92

942



95



Etapa 1: A una solución de 2-ciano -4-(dimetilamino)metilpiridina 92 (preparada de la manera explicada en el ejemplo 2459) (500 mg, 3.10 mmol) en tetrahidrofurano(10 mL) se le adicionó isopropóxido de titanio(IV) (1.01 mL, 3.41 mmol) y etilbromuro de magnesio (6.20 mL, 1 N THF, 6.20 mmol). Después de agitarse durante ½ hora, se agregó trifluoruro de borodietil eterato (786 µL, 6.20 mmol) a una parte. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora

a temperatura ambiente y se le adicionó 1 N hidróxido de para ajustar la mezcla al pH 9-10. La sustancia sólida generada se extrajo mediante filtración y el filtrado se separó en agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite de coloración amarilla. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:99 a 3:97 hidróxido de amonio/2-propanol) se obtuvo un aceite (360 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.42 (dd, *J* = 6, 5 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 7.02 (dd, *J* = 6, 5 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.08 (s, 2H), 1.31-1.27 (m, 2H), 1.15-1.11 (m, 2H); ESI MS *m/z* 192 $[M + H]^+$.

Etapa 2: Una mezcla de aceite dla etapa 1 (350 mg, 1.83 mmol) y tert-butil (1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-oxiran-2-il]etilcarbamato (496.8 mg, 1.66 mmol) en 2-propanol (13 mL) fue refluida durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:99 hidróxido de amonio/2-propanol) para producir una sustancia sólida (300 mg): ESI MS *m/z* 491 $[M + H]^+$.

Etapa 3: A una solución de mezcla de la sustancia sólida dla

9:44

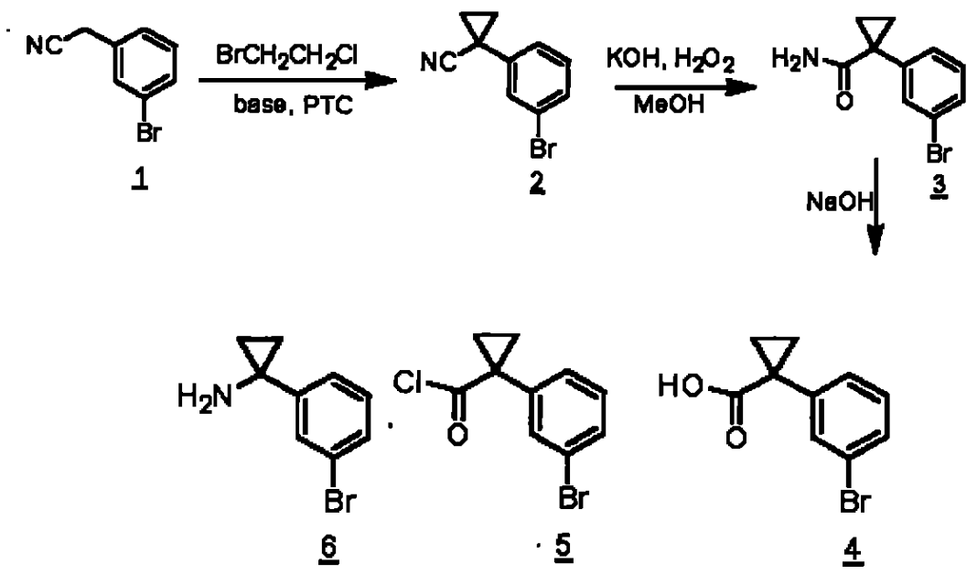
etapa 2 (300 mg, 0.61 mmol) en dioxano (6.0 mL) se le adicionó ácido hidroclórico (6.0 mL, 4 N dioxano, 24.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se le adicionó cloruro de metileno y *N,N*-diisopropiletilamina (3 mL). La capa orgánica se lavó con agua, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite (269 mg): ESI MS *m/z* 391 $[M + H]^+$.

Etapa 4: A una solución de mezcla de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico 93 (preparada de la manera descripta en el ejemplo 2364, etapa 5) (124.3 mg, 0.39 mmol) y *N,N*-diisopropil etilamina (139 µL, 0.79 mmol) en cloruro de metileno (3.0 mL) se le adicionó HBTU (156.5 mg, 0.41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante ½ hora. A la solución anteriormente mencionada se le agregó la solución del aceite de coloración naranja dla etapa 3 (269.6 mg, 0.823 mmol) y *N,N*diisopropiletilamina (139 µL, 0.79 mmol) en cloruro de metileno (3,0 mL), y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción fue posteriormente diluida con más cloruro de metileno y lavada con bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se

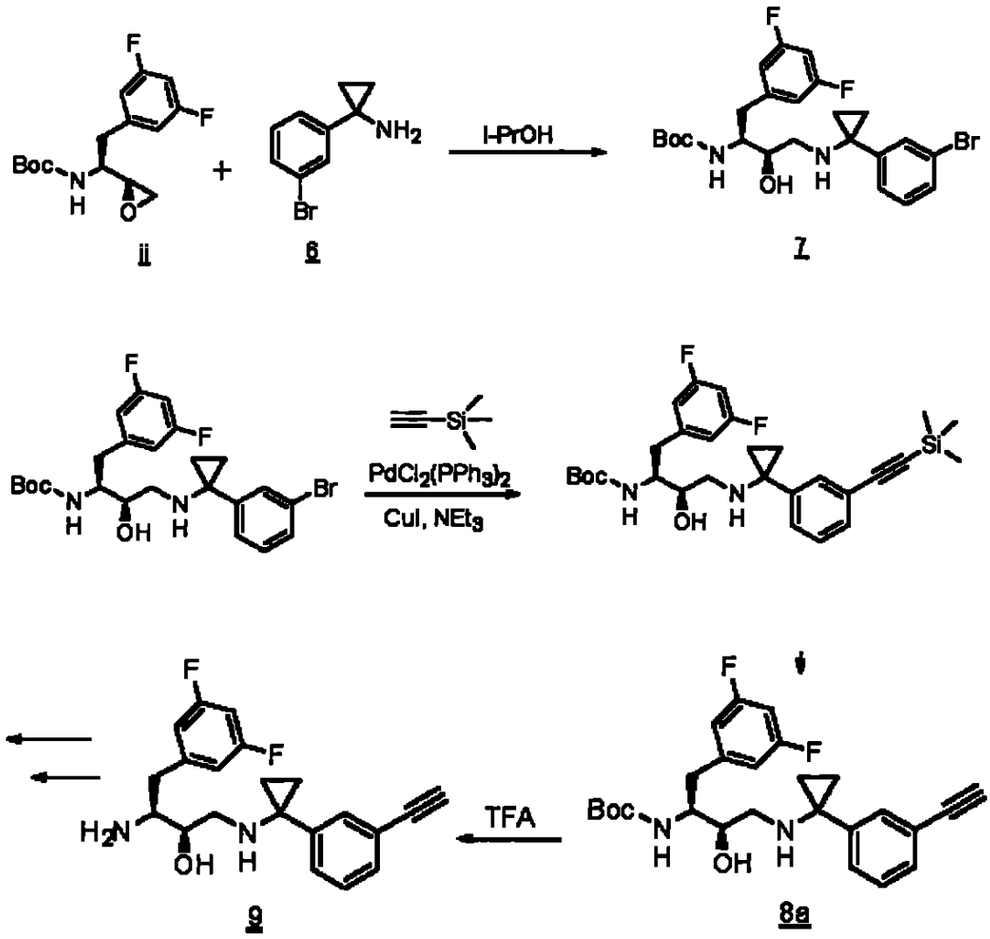
945

secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un residuo aceitoso. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10:90 metanol/cloruro de metileno) se obtuvo N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1-{4-[(dimetilamino)metil] piridin-2-il}ciclopropil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (95) (134 mg): mp 70-72 °C; ESI MS *m/z* 689 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2462



946



Preparación de bromo-ciclopropil cianuro **2** (modificación del procedimiento establecido por Org. Prep. & Proc. Int., 1995, 27(3), 355) Una mezcla de 1-bromo-2-cloroetano (BCE; 120 ml), 3-bromobencil cianuro (25 g) y cloruro bencil-trietilamonio (TEBAC, 1.1 g) se agitó a 40°C mientras que la base (50% NaOH, 120 g) fue adicionada por goteo durante 20 minutos La temperatura se elevó

a ~80°C dentro de los primeros 15 minutos Se continuó agitando la mezcla muy vigorosamente mientras que la temperatura lentamente descendía hasta llegar a 50°C (a lo largo de las 3 horas siguientes). En esta etapa, la mezcla adquirió un color rojo profundo. Después de 3 horas no quedaban restos del material inicial (TLC). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, agua (100 ml) se adicionó y se agitó durante 5 minutos Se separó la capa orgánica y se extrajo la acuosa con diclorometano (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y dil. HCl acuosa. La solución se secó mediante la utilización de $MgSO_4$, se filtró y se concentró produciendo un aceite de coloración amarilla (126 g; todavía contienen algo de BCE). El producto fue purificado mediante fraccionamiento a alto vacío utilizando un dispositivo de montaje de corta trayectoria y un único receptor. Fracción recogida con bp 108-115°C / 0.1-0.05 mmHg como líquido aceitoso 26.6 g (94%). Después de refrigerarse a temperatura ambiente este líquido se solidificó.

Preparación de bromoamida 3

Se disolvió Bromocianuro 2 (5.9 g; 26.6 mmol) en metanol (150 ml). A esta solución, mientras se agitaba, se le adicionó KOH (solución acuosa al 25%., 0.68 ml) y peróxido de hidrógeno, (30%, 35 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 5

horas. En ese momento no quedaron restos del material inicial (TLC). La mezcla se evaporó y produjo un residuo sólido (7.1 g; contiene KOH).

Preparación de bromo ácido 4

Bromoamida 3 crudo de la reacción anterior fue suspendida en metanol (10 ml) y se adicionó NaOH (acuosa 10%, 150 ml). La mezcla de reacción fue refluida durante 4.5 horas (control TLC). La mezcla se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente, se acidificó con 15% HCl (a pH 2) y se concentró. Se recogió un precipitado sólido blanco por filtración. Produjo 6.8 g.

Preparación de cloruro ácido 5 (pequeña modificación al procedimiento de Synlett 1999, 11, 1763)

Se disolvió cloruro de tionil(2.73 ml) y benzotriazol (4.47 g) en diclorometano seco (25 ml). El bromoácido seco 4 (6.8 g) se disolvió en diclorometano (120 ml) y a esta solución de mezcla se adicionó preparado anterior solución tionil cloruro (22.2 ml; 1.25 eq) en porciones durante unos pocos minutos. Antes de completarse dicho adicionamiento, el benzotriazol hidrocloruro comenzó a separarse obteniéndose una sustancia sólida blanca. La mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos y al final las sustancias sólidas se filtraron. El filtrado se agitó con

$MgSO_4$ anhidro (2 g) para eliminar el exceso de reactivo. Las sustancias sólidas se filtraron y el filtrado se evaporó y se secó bajo un alto vacío durante 1 hora para producir un aceite viscoso de coloración ámber. El producto 6.6 g.

Preparación de bromoamina 6

Se disolvió cloruro ácido crudo 5 en acetona seca (40 ml), se enfrió hasta llegar a -10°C y se trató con sodio azida (4 g en 15 ml de agua). Después de agitarse durante 1 hora a -10°C se dejó que la mezcla se caliente hasta llegar a 0°C y se vertió en agua fría (300 ml). Se extrajo Azida en las menores cantidades posibles de tolueno (ca. 40 ml). La capa de tolueno se lavó con agua y se secó. Las sustancias sólidas se filtraron y la solución resultante fue agitada y calentada cautelosamente a 100°C durante 1 hora. Se adicionó Conc. HCl (~25 ml) mediante un condensador y l mezcla fue refluida durante 15 minutos Al enfriarse, un material blanco cristalino se precipitó y se filtró. El fitrado estaba apenas concentrado, refrigerado y se había recogido otra parte de precipitado. Las sustancias sólidas combinadas se secaron para producir 4.1 g de bromociclopropilamina 6 como sal hidrocloruro.

Preparación de compuesto 7

El bromoamina hidrocloruro crudo 6 (2 g; 8 mmol) se disolvió en Na_2CO_3 acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano (5 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron, se evaporaron y se mantuvieron durante toda la noche al vacío. El producto de bromoamina 6 (1.68 g, 7.92 mmol). Esta amina se disolvió en isopropanol (20 ml) y se adicionó epóxido (ii; 2.36 g, 7.92 mmol). Una mezcla se agitó en un tubo sellado a 80°C hasta tanto el epóxido no pudo ser detectado por TLC (2-6 horas). La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se evaporó para dar como resultado, después de secarse al vacío, una sustancia sólida blanca (3.9 g, 82 % pura).

Preparación del compuesto8

BOC bromuro cruda 7 (3.9 g; 7.0 mmol; 1 eq) se disolvió en trietilamina (20 ml) y se le adicionó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.196 g, 0.28 mmol; 0.04 eq) y CuI (0.068 g; 0.36 mmol; 0.05 eq). Al adicionar CuI a la mezcla de reacción que había tomado una tonalidad amarilla, posteriormente cambió de color lentamente al verde. La mezcla de reacción es calentó a reflujo, momento en el que se tornó naranja-amarronada. Se adicionó Trimetilsilil acetileno(0.82 g, 1.2 ml, 8.2 mmol, 1.2 eq) mediante jeringa. Inmediatamente se formó un precipitado negro. La y después se enfrió a temperatura ambiente antes de dividirse en. Na_2CO3

saturado y etil acetato. Se separó la capa orgánica y la acuosa extraída con etil acetato (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución salina, se secaron y se evaporaron. El producto crudo estaba contaminado por acetileno derivada bromoamida 6.

Preparación de BOC-acetileno 8a

A una solución de acetileno crudo 8 protegido por silil (de la reacción anterior) en THF (5 ml) se le adicionó tetrabutilamonio fluoruro (1M en THF, 8 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, el solvente se evaporó, el residuo se disolvió en éter (30 ml), se lavó con solución salina, se secó y se concentró. El producto crudo fue purificado por cromatografía de flash sobre gel de sílice utilizando etil acetato/hexano (2:3) mezcla para producir BOC-acetileno purificado 8* (1.54 g, 43% de 6).

Preparación de 9:

1-(3,5-difluorobencil)-3-[1-(3-etinilfenil)ciclopropilamino)]-2-hidroxipropil· amina dihidrocloruro

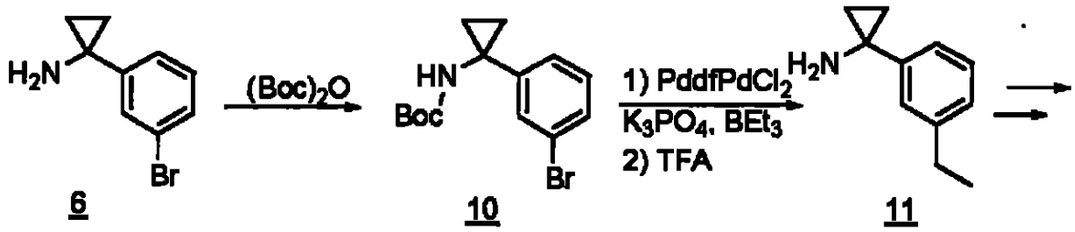
[1-(3,5-difluorobencil)-3-[1-(3-etinilfenil)ciclopropilamino]-2-hidroxipropil]-ácido carbámico tert-butil éster (2.34 g, 5.13 mmol) se trató con 4N HCl in dioxano (15.8 mL, 63.3. mmol). La

952

mezcla heterogénea resultante se trató con metanol (10 mL) donde se transformó en homogénea durante 30 minutos. Las sustancias volátiles se evaporaron al vacío. Se le agregó dioxano (20 mL) y la mezcla se evaporó al vacío para producir una sustancia sólida blanca (2.33 g, 106%).

EJEMPLO 2463

Preparación de ciclopropil m-etibencilamina (11)



6 10 11

Preparación de 10.

1-(3-Bromo-fenil)-ciclopropilamina 6 (25 g, 112 mmol), trietilamina(21.7g, 2170 mmol) fueron mezcladas juntas en CH_2Cl_2 (300 mL). La solución se enfrió a 0 °C y se agregó boc anhídrido (25.07 g, 115 mmol) en 4 partes iguales en intervalos de 15 minutos. (la evolución del gas se advirtió después de cada adición). La mezcla se agitó durante 30 minutos y posteriormente se agregaron 5 gramos adicionales de boc anhídrido para completar

la reacción (GC/MS). Solución se trabajó con 1 N HCl (2X 100 mL), bicarbonato de socio acuoso saturado (2 X 100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo bajo presión reducida y el producto se aisló por cristalización de hexanos fríos (aproximadamente 150 mL). Se obtuvieron 20,6 gramos de una sustancia sólida blanca. El volumen reducido de hexanos llegó hasta alrededor de 75 ml y se obtuvo un segundo cultivo (9.2 g)

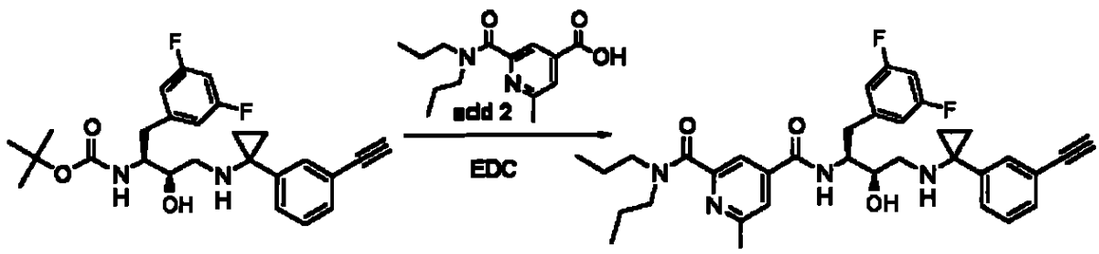
Preparación de 11.

Se mezcló Boc-bromobencil amina 10 (26.8 g, 94.03 mmol), con PddfPdCl$_2$ (816 mg, 0.38 mmol, 0.004 eq) en THF anhidro (300 mL) y K_3PO_4 acuoso (100 mL de 2.0 M). A esta solución de coloración roja se le agregó trietilborano (100 ml de 1.0 M en THF, 100 mmol). La solución se tornó negra y fue refluida durante 4 horas. El GC/MS indicó que la reacción se había completado. La solución fue vertida en un embudo separador y la capa acuosa se separó. Se recogió la capa orgánica y se extrajo hasta un volumen de 100 mL de solvente. Se le adicionó Etil acetato/ hexanos (300 mL de 1:1) y la solución se extrajo con 1N HCl (1X100 mL), bicarbonato de sodio (2X 100 mL) y solución salina (1X100 mL). La solución se secó sobre sulfato de sodio y se filtró al vacío sobre una capa de gel de sílice(125 ml de sílice). El solvente se extrajo bajo presión reducida para producir 20,6 gramos de 11 as aceite de

coloración amarilla clara.

EJEMPLO 2464

Preparación de 6-Metil-piridina-2,4-diácido carboxílico4-({1-(3,5-difluoro-bencil)-3-[1-(3-etinil-fenil)-ciclopropilamino]-2-hidroxi-propil}-amida) 2-dipropilamida

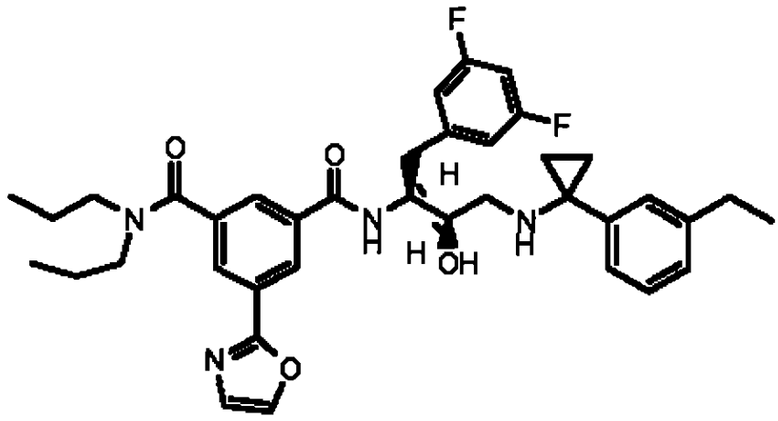


La amina protegida por el Boc (preparada como en el EJEMPLO 2462) (0.912 g, 2 mM) fue tratada con TFA 50% en CH_2Cl_2 (1 hora, RT). Se extrajeron los solventes bajo presión reducida para formar un aceite. Se le adicionó tolueno y se evaporó; se repitió la eliminación con tolueno. Después de esta operación y conservando el residuo a un alto vacío durante 1 hora se obtuvo una sustancia sólida blanca (amina libre, muy probablemente una sal TFA). Esta amina se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL, suspensión acuosa espesa), se le adicionó 2 (0.528 g; 2 mM), HOBt (0.297 g; 2.2 mM) y EDC

(0.423 g; 2.2 mM). Cuando se le agregó EDC la suspensión acuosa espesa rápidamente se convirtió en una solución clara. Al final se agregó un exceso de Net_3 (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Al día siguiente se extrajo el solvente y la solución de EtOAc se lavó con una solución saturada acuosa de Na_2CO_3 (3x), solución salina, se secó y se concentró. Inicialmente se purificó por cromatografía de flash en Biotage (lavada con hexano 20% y EtOAc 80%). La purificación final fue realizada por HPLC. La sal TFA se convirtió en sal mono HCl al adicionarle 1.25M solución de HCl en MeOH (1.6 mL). El producto 0.971 g (76%).

EJEMPLO 2465

N_1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)- N^3,N^3-dipropilisoftalamida;



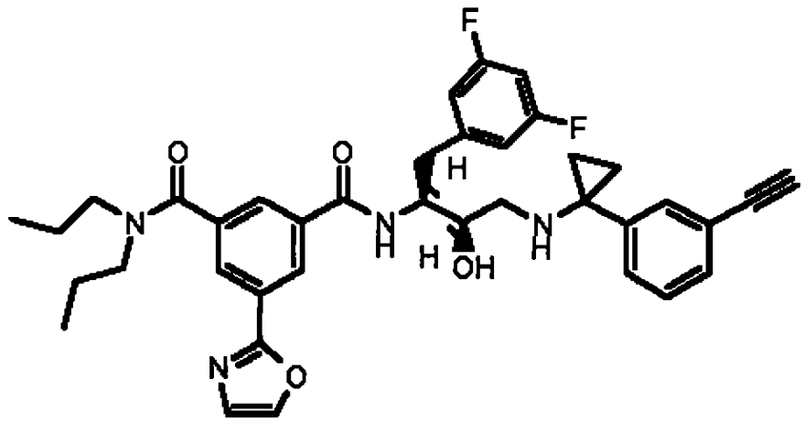
El compuesto identificado anteriormente se prepara esencialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo2464.

M+ 659.3.

Carbono NMR ($CDCl_3$ $CDCl_3$):11.00, 11.56, 11.78, 15.37, 20.80, 21.90, 28.71, 35.28, 44.45, 47.26, 49.97, 51.16, 53.75, 69.43, 77.12, 102.12, 112.02, 112.34, 126.23, 126.94, 127.29, 128.01, 128.68, 129.20, 129.51, 133.90, 134.70, 137.56, 139.59, 142.15, 145.53, 160.26, 161.43, 164.73, 166.98, 170.42.

EJEMPLO 2466

N_1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)- N^3,N^3-dipropilisoftalamida



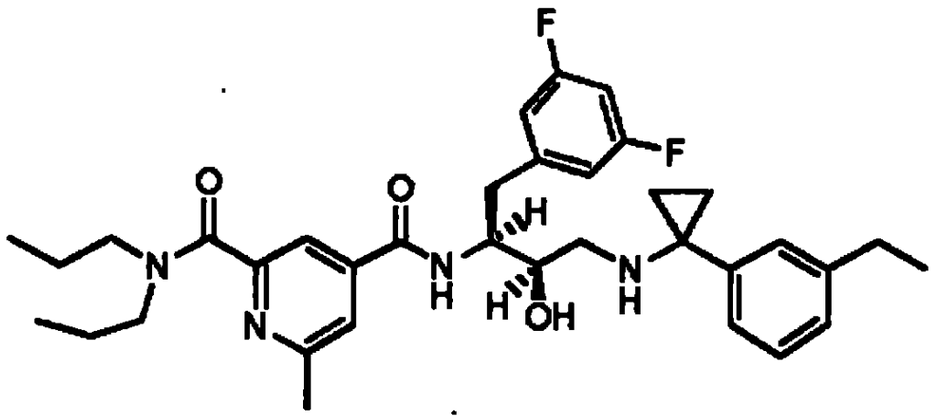
El compuesto identificado anteriormente se prepara esencialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo2464.

M+ 655.3.

Carbono NMR ($CDCl_3$): 11.01, 11.47, 11.58, 11.98, 20.82, 21.91, 35.22, 43.94, 47.28, 50.09, 51.17, 53.77, 69.49, 77.11, 78.63, 82.55, 102.17, 112.05, 123.22, 126.23, 126.82, 128.07, 128.76, 129.49, 130.68, 133.33, 134.50, 137.57, 139.61, 142.17,160.23, 161.27, 164.56, 167.04, 170.44.

EJEMPLO 2467

N_4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridina -2,4-dicarboxamida



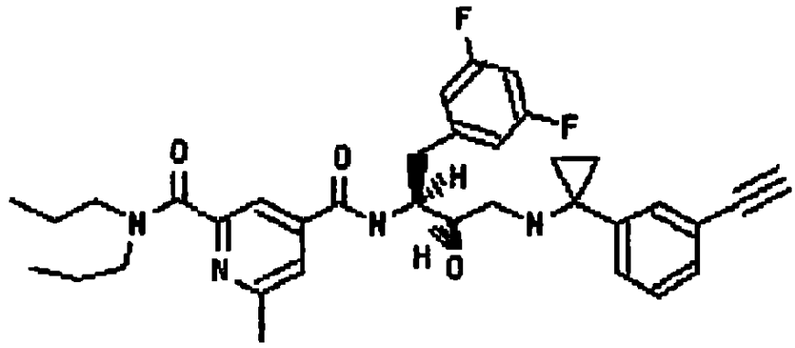
El compuesto identificado anteriormente se prepara esencialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2464.

M+ 607.3

Carbono NMR ($CDCl_3$): 10.96, 11.06, 11.53, 12.09, 15.43, 20.73, 21.90, 23.96, 28.75, 33.93, 44.32, 47.82, 49.60, 50.90, 53.98, 68.65, 77.11, 101.98, 112.064, 112.39, 117.03, 122.12, 127.25, 129.23, 129.49, 134.06, 142.21, 145.61, 153.63, 158.94, 161.19, 161.36, 164.48, 164.65, 165.65, 169.06.

EJEMPLO 2468

N_4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridina -2,4-dicarboxamida



El compuesto identificado anteriormente se prepara esencialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2464.

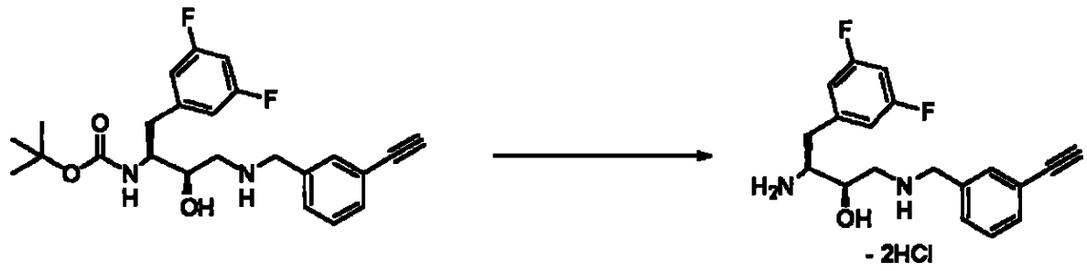
M+ 603.3.

Carbono NMR ($CDCl_3$): 10.99, 11.58, 12.29, 20.75, 21.92, 24.03, 33.98, 43.91, 47.91, 49.83, 50.96, 53.95, 68.74, 77.13, 78.72, 82.57, 102.08, 112.08, 112.41, 117.63, 122.16, 123.32, 129.51, 130.66, 133.37, 133.55, 134.63, 142.28, 153.56, 158.96, 161.20, 161.37, 164.66, 165.80.

EJEMPLO 2469

Preparación de 1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etinil)bencilamino)-2-hidroxipropil amina dihidrocloruro

960

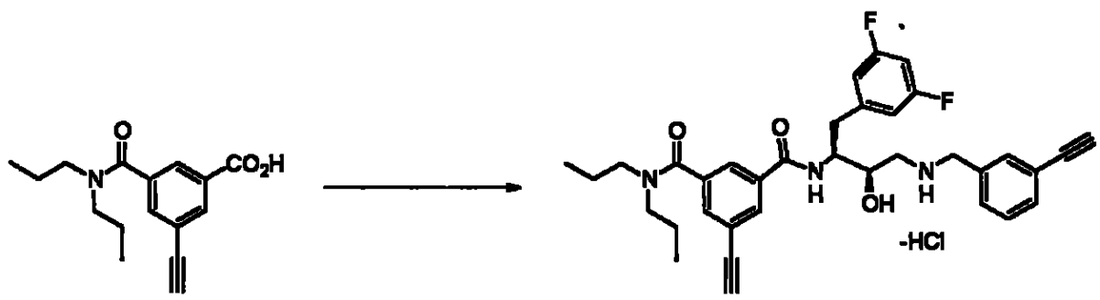


Se trató [1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etinilbencilamino)-2-hidroxipropil]-ácido carbámico tert-butil éster (2.73 g, 6.33 mmol) con 4N HCl en dioxano (15.8 mL, 63.3 mmol). La mezcla se tornó homogénea después de 5 minutos y después se depositó en un precipitado. Se adicionó dietil éter(15 mL) para favorecer la agitación y la mezcla se agitó durante 2 horas. Las sustancias volátiles se evaporaron al vacío. Se agregó dioxano (20 mL) y la mezcla se evaporó al vacío para producir una sustancia sólida blanca (2.67 g, 104%).

EJEMPLO 2470

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-etinil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida

961



Se disolvió 5-Etinil-N,N-dipropil-*ácido isoftalámico*(1.73 g, 6.32 mmol) en DMF anhidro (20 ml) bajo nitrógeno. 1-Hidroxibenzotriazol (1.28 g, 9.48 mmol) y sucesivamente se adicionó 1-(3-dimetilaminopropi)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro(1.70 g, 8.85 mmol)). Esta mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente hasta tornarse homogénea y posteriormente una parte de ella fue adicionada suspensión acuosa espesa agitada rápidamente de amina dihidrocloruro (2.67, 6.32 mmol) y N-metilmorfolina (2.78 mL, 2.56 g, 25.3 mmol) en DMF (25mL). La mezcla resultante fue agitada durante 2 horas antes de diluirse con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL). La mezcla se extrajo con etil acetato (3 X 100 mL) y los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL), agua (2 X 100 mL), y solución salina (100 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y evaporó al vacío para producir un aceite (3.7 g). El producto fue purificado mediante cromatografía de flash en columna sobre gel de sílice (Cartucho Flash 65i,

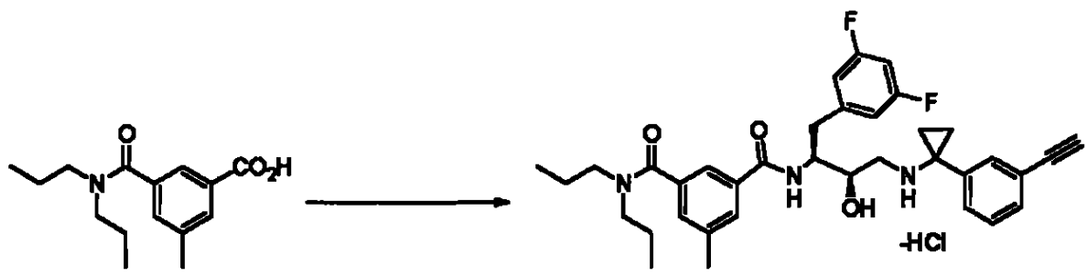
eluyéndose con 1L 100% un aceite pálido aceite (2.74 g, 74%). LC-MS (m/e): 586 (M+1); 100% (254 nm). La base libre ELN 152006 se disolvió en etanol (25 mL) y tratado con 4N HCl en dioxano (2.0 mL). La mezcla resultante se evaporó al vacío extraer las sustancias volátiles, se volvió a disolver en 1:1 etanol / agua (25 mL) y se evaporó al vacío. La sustancia sólida resultante fue suspendida en dietil éter(50 mL), se filtró y se lavó con dietil éter para producir una sustancia sólida blanca que fue secada por aspiración hasta llegar a peso constante (2 d) para producir el producto deseado (2.43 g).

Análisis: para $C_{35}H_{37}F_2N_3O_3$ +HCl: calcd.: C, 67.57; H, 6.16; N, 6.75; Cl, 5.50; se halló: C, 67.21; H, 6.04; N, 6.55; Cl, 5.71.

EJEMPLO 2471

Preparación de N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida

963



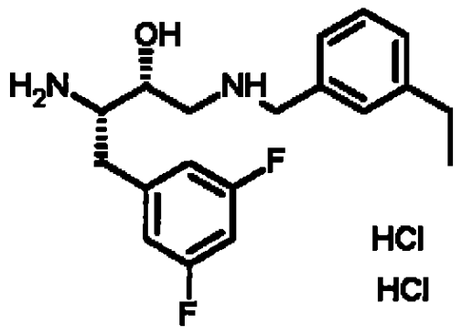
5-Metil-N,N-dipropil-*ácido isoftalámico*(1.35 g, 5.13 mmol, se disolvió en DMF anhidro (15 ml) bajo nitrógeno. 1-Hidroxibenzotriazol (1.04 g, 7.69 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropi)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro (1.38 g, 7.18 mmol)) se adicionó en forma sucesiva. Esta mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente hasta tornarse homogénea y después se adicionó una parte de ella a una suspensión acuosa espesa de amina dihidrocloruro (2.23 g, 5.13 mmol) y N-metilmorfolina (2.25 mL, 2.07 g, 20.5 mmol) en DMF (20 mL) rápidamente agitada. La mezcla resultante se agitó durante 3.5 horas antes de diluirse con bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL). La mezcla se extrajo con etil acetato (3 X 100 mL) y los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL), agua (2 X 100 mL), y solución salina (100 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron al vacío para producir un aceite (3.0 g). El producto fue purificado mediante cromatografía de flash en columna sobre

gel de sílice (Cartucho Flash 65i, eluyéndose con 2.8L 1:1 etil acetato /hexano, 2.5L 2:1 etil acetato/hexano, y después 2L 100% etil acetato) para producir un aceite cristalino (2.34 g, 76%). LC-MS (m/e): 602 (M+1); 100% (254 nm). La base libre ELN 152227 se disolvió en etanol (25 mL) y se trató con 4N HCl en dioxano (2.0 mL). La mezcla resultante se evaporó al vacío para extraer las sustancias volátiles, se disolvió nuevamente en etanol (25 mL) y se evaporó al vacío. La sustancia sólida resultante fue suspendida en dietil éter (50 mL) y se filtró para producir una sustancia sólida higroscópica que fue liofilizada para producir ELN 152227-3 (1.93 g).

Análisis: para $C_{36}H_{41}F_2N_3O_3$ +HCl + 0.8 H_2O: calcd.: C, 66.26; H, 6.73; N, 6.44; Cl, 5.43; se halló: C, 67.21; H 6.40; N, 6.42; Cl, 5.34.

EJEMPLO 2472

Preparación de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrocloruro

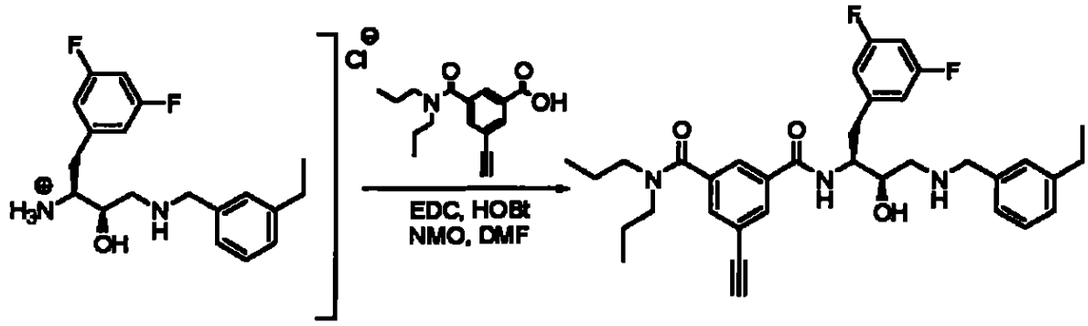


La suspensión acuosa espesa de [1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxipropil]-ácido carbámico tert-butil éster (5.25 g, 0.012 m) en anhidro dioxano (20 ml) se agitó (barra magnética) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz de base cilíndrica de 250 ml, inmerso en un baño de agua fría. Se agregó una porción de la solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M, 32 ml). La mezcla de reacción, que inicialmente era homogénea, se transformó en una espesa suspensión acuosa espesa en ca. 20 minutos La mezcla se agitó durante 70 minutos, y se monitoreo por el TLC (plaquetas de gel de sílice, 5 x 10 cm, se elijo con etil acetato - metanol mezcla 95:5). Se adicionó etil éter (100 ml), el producto precipitado se filtró y se enjuagó con éter (2 x 50 ml). La torta de filtro se secó durante 1 hora y después se colocó en un horno al vacío a 35 °C y el horno evacuó (5 torr). El producto fue

secado hasta convertirse en una masa constante durante 7 horas. El producto fue 5.24 g. LC-MS (m/e): 335 (M+1); pureza: 100% (254 nm).

EJEMPLO 2473

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-etinil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida



Se disolvió 5-etinil-N,N-dipropil-*ácido isoftalámico*(1.64 g, 0.006m) en DMF anhidro (30 ml) en un matraz de base cilíndrica (50 ml) equipado con una barra magnética para revolver. El frasco se limpió con nitrógeno y se agregó HOBt (1.23 g, 0.009m, 1.5 eq), seguido por EDC (1.63 g, 0.0084m, 1.4 eq). Esta mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se agregó una parte de ella a la solución de mezcla de amina hidrocloruro (2.45 g, 0.006m) en DMF anhidro (30 ml) y NMO (5.0

g, 0.05m, 8.5 eq). La mezcla heterogénea resultante se agitó vigorosamente bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A lo largo de ese tiempo, todas las sustancias sólidas se disolvieron gradualmente, pero sin embargo, la mezcla se mantuvo turbia. El progreso de la reacción fue monitoreado por TLC (plaquetas de gel de sílice, 5 x 10 cm, eluido con etil acetato-metanol mezcla 95:5). El producto fue aislado diluyendo la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado acuoso (250 ml) y la extracción con etil acetato (3 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución salina y se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se evaporó, y el resultado obtenido del producto crudo fue 4.6 g (aceite de coloración amarilla). El producto se purificó mediante cromatografía de flash en columna sobre gel de sílice (Cartucho Flash 65i, aplicado en una solución de diclorometano y eluido con etil acetato-metanol mezcla 93:7). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para producir un aceite de coloración amarilla pálida, 2.7 g. LC-MS (m/e): 590 (M+1); 100% (254 nm). El producto purificado fue tratado con cloruro de hidrógeno etano lico (1.05 eq), se filtró y liofilizó. El producto de sal de hidrocloruro final fue 2.4 g. LC-MS (m/e) 590 (M+1); pureza: 100% (254 nm), 100% (280 nm). 1H-NMR (MeOH-*d4*): 0.70 (t, 3H), 1.01 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 1.53(m, 2H), 1.73

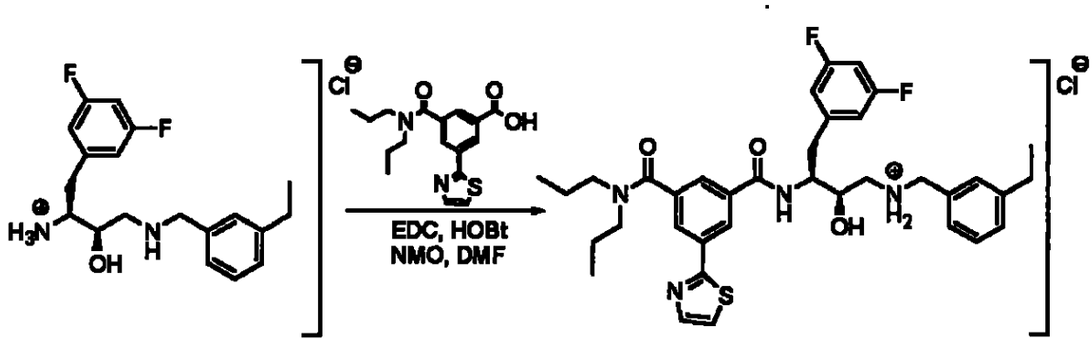
(m, 2H), 2.67 (q, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.05-3.35 (m, 8H), 4.00 (s, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.25 (m, 3H), 4.91(s), 6.77 (m, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.29-7.38 (m, 4H), 7.56 (d, 2H), 7.79 (s, 1H).

13C-NMR: (MeOH-*d4*): 9.73, 10.17, 20.17, 21.33, 46.51-48.32, 49.27, 50.71, 54.04, 68.75, 79.79, 80.94, 101.17 (t), 111.56 (d), 123.26, 124.83, 127.00, 128.73, 129.23, 130.53, 130.95, 132.15, 134.29, 137.46, 142.69, 142.81, 145.17, 161.28 (d), 164.40 (d), 167.13, 170.28.

Análisis: para $C_{35}H_{42}ClF_2N_3O_3$ x 0.5 H_2O calcd.: C, 66.18; H, 6.82; N, 6.62; Cl, 5.58; se halló: C, 66.07; H 6.85; N, 6.79; Cl, 5.17.

EJEMPLO 2474

Preparación de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}- N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida



N,N-dipropil-5-tiazol-2-il-ácido isoftalámico(1.99 g, 0.006m) se disolvió en DMF anhidro (30 ml) en un matraz de base cilíndrica (50 ml) equipado con barra magnética para revolver. El frasco se lavó con nitrógeno y se adicionó HOBt (1.24 g, 0.009m, 1.5 eq), seguido por EDC (1.63 g, 0.0084m, 1.4 eq). Esta mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se adicionó una porción de ella a la solución de mezcla de amina hidrocloruro (2.45 g, 0.006m) en DMF anhidro (30 ml) y NMO (5.0 g, 0.05m, 8.5 eq). La mezcla heterogénea resultante se agitó vigorosamente bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Durante ese tiempo todas las sustancias sólidas se disolvieron gradualmente, y sin embargo la mezcla se mantuvo apenas turbia. El progreso de la reacción fue monitoreado por TLC (plaquetas de gel de sílice, 5 x 10 cm, eluído con etil acetatometanol mezcla 95:5). El producto se aisló diluyendo la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado acuoso (250 ml) y la extracción con etil acetato (3 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución salina y se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se evaporó, y el resultado obtenido del producto crudo fue 4.2 g (aceite de coloración amarilla pálida). El producto fue purificado mediante cromatografía de flash en columna sobre gel de sílice (Cartucho Flash 65i, aplicado en una solución de diclorometano y eluído con

etil acetato -metanol mezcla 9:1). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron para producir un aceite de coloración amarilla pálida, 2.75 g. LC-MS (m/e): 649 (M+1); pureza: 100% (254 nm). El producto purificado se trató con cloruro etanólico de hidrógeno (1.05 eq) y liofilizó (se le agregó etanol para mejorar la solubilidad antes de la filtración). El producto final sal de hidrocloruro fue 2.6 g. LC-MS (m/e): 649 (M+1); pureza: 100% (254 nm).

1H-NMR (MeOH-*d4*): 0.74 (t, 3H), 1.04 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.64 (q, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.10- 3.55 (m, 9H), 4.04 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.90 (s), 6.77 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.23-7.38 (m, 4H), 7.68 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.11 (t, 1H), 8.28 (t, 1H).

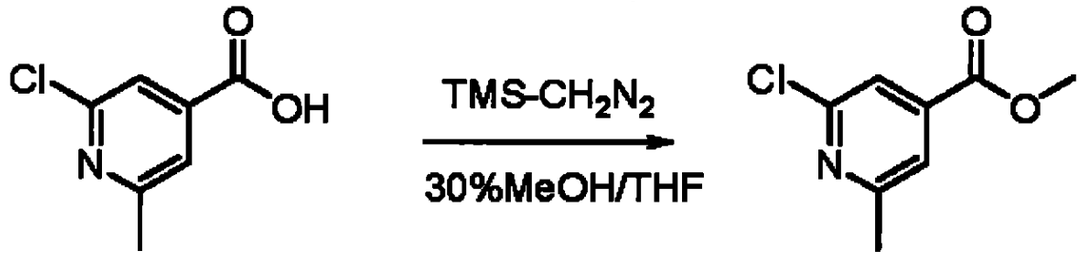
13C-NMR: (MeOH-*d4*): 9.76, 10.19, 14.75, 20.21, 21.39, 28.10, 35.38, 46.60-48.31, 50.75, 54.12, 68.78, 101.22 (t), 111.53 (d), 120.48, 125.65, 126.12, 126.97, 128.70, 129.218, 130.56, 133.96, 134.97, 138.00, 142.84, 143.53, 145.16, 161.31 (d), 164.52 (d), 165.96, 167.36, 170.47.

Análisis: para $C_{36}H_{43}ClF_2N_4O_3S$ x 0.5 H_2O calcd.: C, 62.28; H, 6.39; N, 8.07; Cl, 5.11; se halló: C, 62.42; H 6.24; N, 8.03; Cl, 5.10.

EJEMPLO 2475

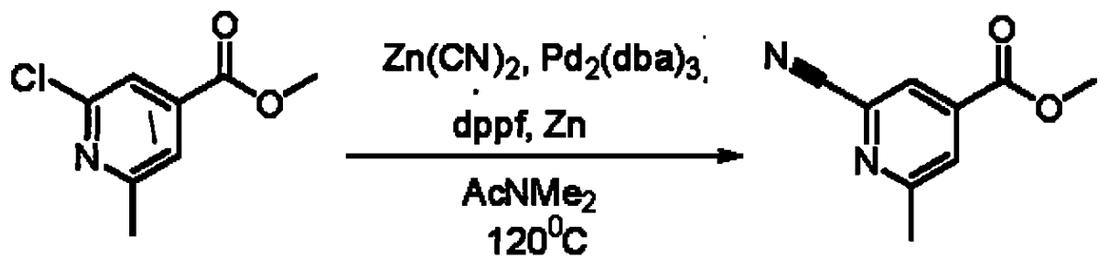
971

Ácido 2-Dipropilcarbamoil-6-metil-isonicotínico



De venta comercial, el ácido 2-cloro-metilisotínico (4.07g, 23.72 mmol) se disolvió en una solución MeOH/ THF 30% (32 ml). Se adicionó (Trimetilsilil)diazometano (2.0 M solución en hexanos)por goteo. Se observó una ebullición y se agregó más reactivo hasta que la ebullición cesó (15mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Antes de que se produzca la evaporación del solvente, se agregó ácido acético glacial al frasco de la reacción por goteo para eliminar el exceso de amina.

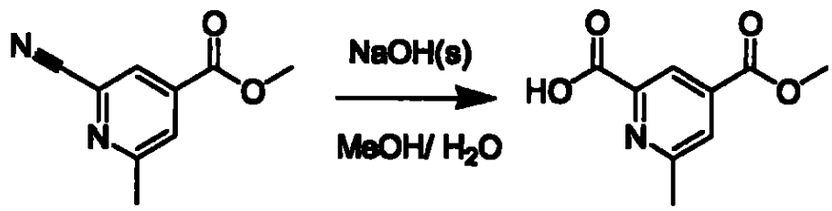
EJEMPLO 2476



En un frasco de base redonda equipado con una barra para revolver se agregó el producto intermedio metilado, tri(dibencildeneacetona)dipaladio (0), 1,1-bis(difenilfosfina), polvo de metal cinc y cianuro de cinc. El frasco fue lavado con gas nitrógeno durante aproximadamente. 5 minutos Se adicionó N,N-dimetilacetamida mediante una jeringa. La mezcla de reacción fue refluida en un baño de aceite a 1200C con un condensador bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó vigorosamente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se separó en etil acetato (50 ml) y 2N NH_4OH (50 ml). Se repitió el lavado con 2N NH_4OH (2 x 50 ml) seguido por solución salina (50 ml). Se recogieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Se realizó la purificación por cromatografía en columna con solvente eluyente (80:20;Hex/EtOac).

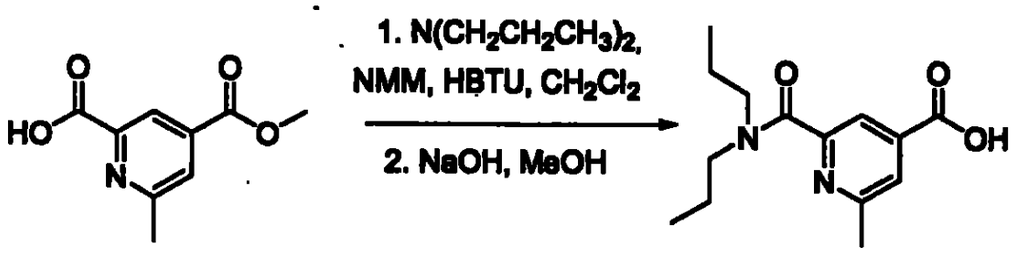
EJEMPLO 2477

973



Disolver nitrilo intermedio (0.206g, 1.170 mmol) en metanol (5 ml). Agregar hidróxido de sodio (0.267g, 6.675 mmol) y continuar agitando a temperatura ambiente. Después de 90 minutos agregar agua (5 ml) y continuar revolviendo durante otros 90 minutos. Separar en cloroformo y 2 N HCl (acuoso). Adicionar NaCl(s) a la fase acuosa para saturar. Continuar la extracción con isopropanol: cloroformo (1:3). Recoger las fases orgánicas, secar sobre $NaSO_4$, filtrar y evaporar.

EJEMPLO 2478



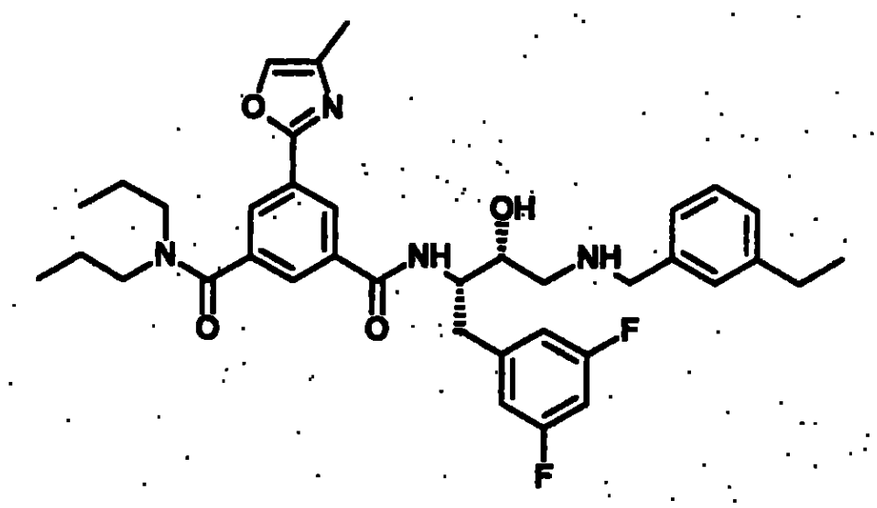
Se agregó diclorometano anhidro al producto intermedio

974

hidrolizado (0.136, 0.697 mmol) seguido por 4-metilmorfolina. El frasco fue colocado en una pileta helada para enfriarlo antes de adicionar HBTU y dipropilamina. Se dejó que la mezcla adquiera temperatura durante toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Se separó la mezcla de reacción en etil acetato (25 ml) y agua (25 ml). Se lavó con agua seguida por $NaHCO_3$ saturado (2 x 25 ml). Se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó.

EJEMPLO 2479

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida



Etapa 1: Una solución de mezcla de metil 3-(aminocarbonil)-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato (200 mg, 0.65 mmol) cloroacetona (10 mL, 93 mmol) y carbonato de potasio (90 mg, 0.65 mmol) fue refluida durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, se diluyó con etil acetato, se lavó con 2 N hidróxido de sodio (2 x 50 mL), y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna(sílice, 1:1 etil acetato/hexanos) se obtuvo metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)benzoato (119 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.70 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.46 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 7 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.74 (t, J = 7 Hz, 3H); ESI MS m/z 345 $[M + H]^+$.

Etapa 2: Una solución de metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)benzoato (118 mg, 0.34 mmol) en metanol (1 mL) y hidróxido de potasio(1 mL de una solución 1.0 M en agua, 1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos El solvente se extrajo bajo presión reducida, el residuo se

disolvió en agua, se extrajo con etil acetato, la capa acuosa se acidificó a pH 4 con 1 N ácido hidroclórico, se extrajo con cloroformo (3 x 100 mL), y las sustancias orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para producir 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico (110 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) d 8.66 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 1.60 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 0.76 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

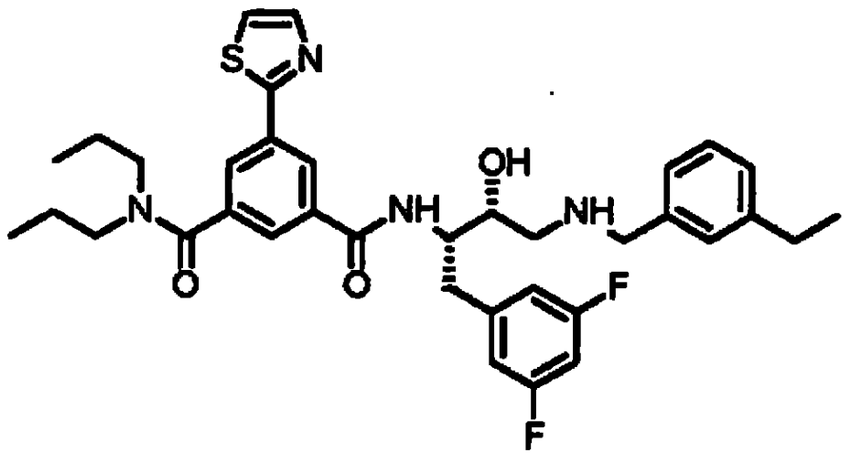
Etapa 3: Una solución de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico (77.5 mg, 0.23 mmol), (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrochloruro(96 mg, 0.23 mmol), HOBt (32 mg, 0.23 mmol), y *N*-metilmorfolina (83 µL, 0.75 mmol) fue agitada en dimetilformamida (2 mL) durante 15 minutos. Se adicionó EDC (73 mg, 0.42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con etil acetato (3 x 25 mL). La capa orgánica se lavó con 1 N ácido hidroclórico (25 mL), bicarbonato de sodio saturado (25 mL), cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en

977

columna (sílice, 1:9 metanol/cloroformo) se obtuvo N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)- N^3,N^3-dipropilisoftalamida (40 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.20 (br s, 1H, -NH), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24-7.08 (m, 5H), 7.02 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.61 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4.27 (br s, 1H), 3.93 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.54 (br s, 2H), 3.43 (br s, 2H), 2.84 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 2.63 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.74 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 0.64 (t, *J* = 7 Hz, 3H).; ESI MS *m/z* 647 $[M + H]^+$

EJEMPLO 2480

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}- N^3, N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida



Etapa 1: A una solución de tiazol (1,2 g) en THF a -78 °C (25 mL) se le agregó n-butil litio (1.6 M en hexanos, 10 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se dejó que se templara hasta adquirir 0 °C en una pileta con agua / hielo. Se adicionó Cloruro de cinc (1M en etil éter, 40 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora , momento en que se agregó metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-iodobenzoato (5.1 g) en THF (20 mL), seguido por $Pd(PPh_3)4$ (paladio tetrakis trifenilfosfina) (0.68 g). Posteriormente, la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas, momento en el que se dejó enfriar y se separó en etil acetato y agua. Las capas orgánicas se lavaron con solución salina, se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando etil acetato/heptano (50/50) para producir 4.5 g de metil 3-

[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-tiazol-2-il)benzoato.

Etapa 2: Se disolvió Metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-tiazol-2-il)benzoato (4.5 g) en THF (20 mL), metanol (20 mL), y agua (20 mL). Se le adicionó hidróxido de litio monohidrato (1.1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas , momento en el que los solventes orgánicos fueron extraídos bajo presión reducida. Se agregó algo de etil acetato y agua, y el pH se ajustó a 0 aproximadamente con HCl acuoso. La mezcla se extrajo con etil acetato y las capas orgánicas se lavaron con solución salina, se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron para producir 3.8 g de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-tiazol-2- il)ácido benzoico

Etapa 3: Una solución de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-tiazol-2-il)ácido benzoico (156 mg, 0.47 mmol), (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrochloruro(191 mg, 0.47 mmol), HOBt (64 mg, 0.47 mmol), y *N*-metilmorfolina (200 µL, 1.5 mmol) se agitó en dimetilformamida (2 mL) durante 15 minutos. Se agregó EDC (145 mg, 0.84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con etil acetato (3 x 25 mL). La capa orgánica se lavó con 1 N ácido hidroclórico (25

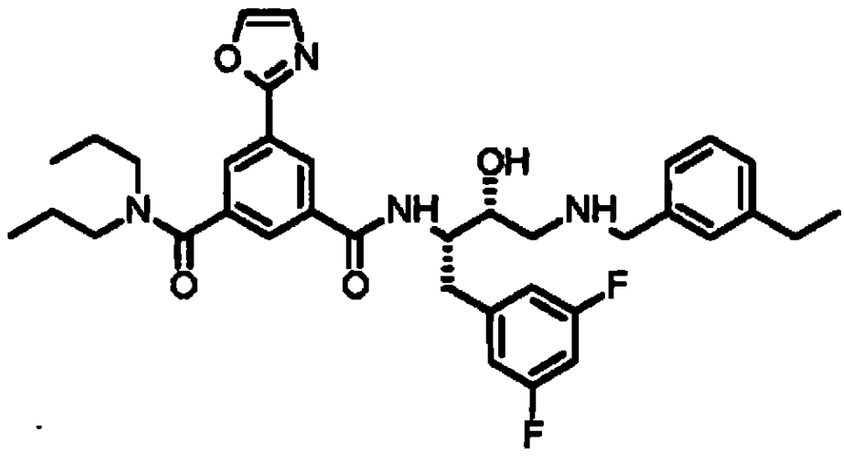
980

mL), bicarbonato de sodio saturado (25 mL), cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 metanol/cloroformo) se obtuvo N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida (33 mg): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) d 8.40 (br s, 1H, -NH), 8.15 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.80 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.34 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.11-7.10 (m, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 3.91-3.85 (m, 3H), 3.57 (br s, 2H), 3.31 (br s, 2H), 3.05 (d, *J* = 5 Hz, 4H), 2.83 (d, , *J* = 6 Hz, 2H), 2.64 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.75 (br s, 2H), 1.44 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 8 Hz, 3H) 1.04 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 0.65 (t, *J* = 7 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 649 $[M + H]^+$;

EJEMPLO 2481

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)- N^3, N^3-dipropilisoftalamida

981



Etapa 1. A una solución de mezcla helada de 3-amino-5-(metoxicarbonil)ácido benzoico (5.19 g, 26.59 mmol) en 2 N ácido hidroclórico (156 mL) se le adicionó una solución de nitrito de sodio (1.84 g, 26.67 mmol) en agua (10.8 mL). Posteriormente esta mezcla fue agregada por goteo a una solución de mezcla helada de ioduro de potasio (8.84 g, 53.25 mmol) en agua (26.2 mL). Después de agitarse durante 35 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 5%, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 50:50:2 hexanos/etil acetato /ácido acético) produjo 3-iodo-5-(metoxicarbonil)ácido benzoico (4.48 g): ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO*d6*): d 13.49 (br s, 1H), 8.45-8.38 (m, 3H), 3.83 (s, 3H);

982

ESI-MS (*m/z*): 305 $[M + H]^+$.

Etapa 2: A una mezcla de 3-iodo-5-(metoxicarbonil)ácido benzoico (65.8 g, 0.215 mol), trietilamina (52.2 g, 0.516 mol), y dipropilamina (23.9 g, 0.237 mol) en cloruro de metileno (950 mL) se le agregó 2-cloro-1-ioduro de metilpiridinio (65.9 g, 0.258 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante un tapón de gel de sílice (3:1 hexanos/etil acetato) produjo metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-iodobenzoato (66.8 g): 1NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.39 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 0.98 (m, 3H), 0.77 (m, 3H).

Etapa 3: Una solución de mezcla de 2-trietiilstannyloxazol (Chem. Mater. 1994, 6, 1023)(1.5 g, 5.5 mmol) y metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-iodobenzoato (1.8 g, 4.6 mmol) en dimetilformamida (12 mL) fue desgasificada bajo presión reducida durante 15 minutos y depurada con argón. Se agregó paladio(0) tetrakis(trifenilfosfina) (158 mg, 0.14 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó bajo presión reducida durante 15 minutos y posteriormente se depuró con argón. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etil acetato, se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó (sulfato de sodio), y se concentró bajo presión

reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:1 etil acetato /hexanos) se obtuvo metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoato (423 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.73 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.49 (br s, 2H), 3.18 (br s, 2H), 1.72 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 1.55 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 1.00 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Etapa 4: Una solución de metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoato (315 mg, 0.95 mmol) en metanol (3 mL) y hidróxido de potasio(3 mL de una solución 1.0 M en agua, 3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos El solvente se extrajo bajo presión reducida, el residuo se disolvió en agua, y se extrajo con etil acetato. La capa acuosa se acidificó a pH 3 con 1 M ácido hidroclórico, se extrajo con cloroformo (3 x 100 mL), y las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para producir 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico (265 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) d 8.71 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.52 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 1.75 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.59 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 0.74 (t, *J* = 8 Hz, 3H).

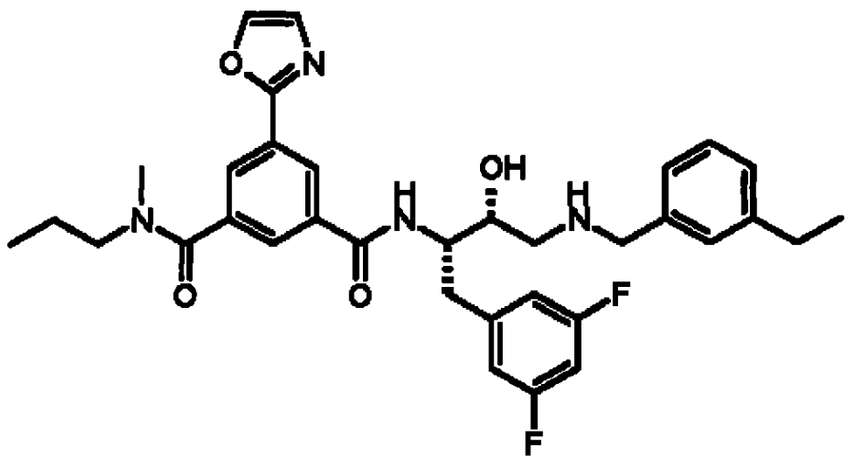
Etapa 5: Una solución de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico (133 mg, 0.42 mmol), (2R,3S)-3-amino-

4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrochloruro(171 mg, 0.42 mmol), HOBt (57 mg, 0.42 mmol), y *N*-metilmorfolina (148 µL, 1.3 mmol) fue agitada en dimetilformamida (2 mL) durante 15 minutos. Se le agregó EDC (130 mg, 0.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con etil acetato (3 x 25 mL). La capa orgánica se lavó con 1 M ácido hidroclórico (25 mL), bicarbonato de sodio saturado (25 mL), cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 metanol/cloroformo) se obtuvo N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)- N^3,N^3-dipropilisoftalamida (62 mg): mp 65-67 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) d 8.21 (br s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.60 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.88-3.80 (m, 3H), 3.53 (br s, 2H), 3.44 (br s, 2H), 3.09-3.01 (m, 4H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 1.74 (br s, 2H), 1.45 (br s, 2H), 1.21 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 0.66 (t, *J* = 7 Hz, 3H); APCI MS *m/z* 633 $[M + H]^+$

EJEMPLO 2481

985

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N3-metil-5-(1,3-oxazol-2-il)-N3-propilisoftalamida



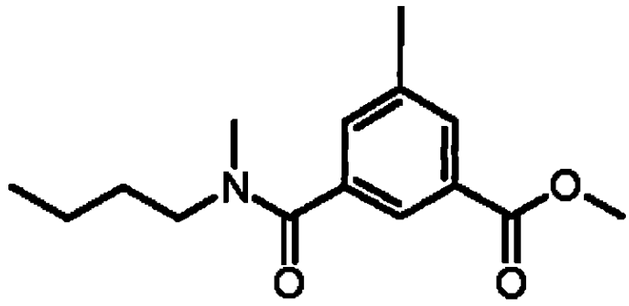
A 3-{[Metil(propil)amino]carbonil}-5-(1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico (350 mg, 1.2 mmol) se le adicionó DMF (5 mL) diisopropiletilamina (835 µL, 4.8 mmol), HATU (554 mg, 1.5 mmol), y después (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrochloruro preparado según el método descrito en el Ejemplo 2472 (488 mg, 1.2 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se separó en cloroformo y agua. La capa orgánica se lavó con 1 N ácido hidroclórico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 9% metanol/cloroformo)

se obtuvo el compuesto del título. ESI MS *m/z* 605.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2482

Etapa 1

Metil 3-{[butil(metil)amino]carbonil}-5-iodobenzoato

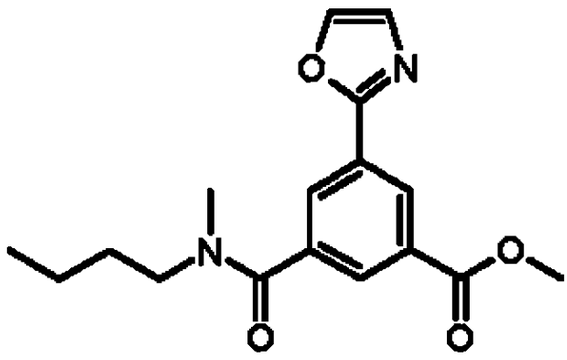


3-Iodo-5-(metoxicarbonil)ácido benzoico (1 g, 3.3 mmol) fue disuelto en DMF (10 mL), y se agregó diisopropiletilamina (1.7 mL, 9.8 mmol), HATU (1.5 g, 3.9 mmol), y *N*-metilbutilamina (581 µL, 4.9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se separó en etil acetato y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna(sílice, etil acetato/hexano 40%) se obtuvo el compuesto del título. ESI MS *m/z* 376.1 $[M + H]^+$.

987

Etapa 2

Metil 3-{[butil(metil)amino]carbonil}-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoato

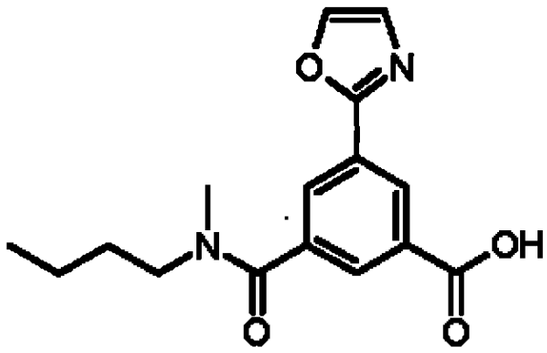


A una solución de mezcla de oxazol a -70 °C (167 mg, 2.4 mmol) en tetrahidrofurano(4 mL) se le adicionó *n*-butillitio (1.6 M en hexanos, 1.7 mL, 2.7 mmol). Después de 30 minutos, se agregó cloruro de cinc (1 M en dietil éter, 7.3 mL, 7.3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta adquirir 0 °C durante 1 hora. A esta mezcla se le agregó una solución de metil 3-{[butil(metil)amino]carbonil}-5-iodobenzoato (864 mg, 2.3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro(3 mL) seguida por paladio(0) tetrakis(trifenilfosfina) (112 mg, 0.10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con etil acetato, se lavó con agua, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (gel de sílice, etil

acetato/hexano 60%) se obtuvo el compuesto del título. ESI MS *m/z* 317.1 $[M + H]^+$.

Etapa 3

3-{[Butil(metil)amino]carbonil}-5-(1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico

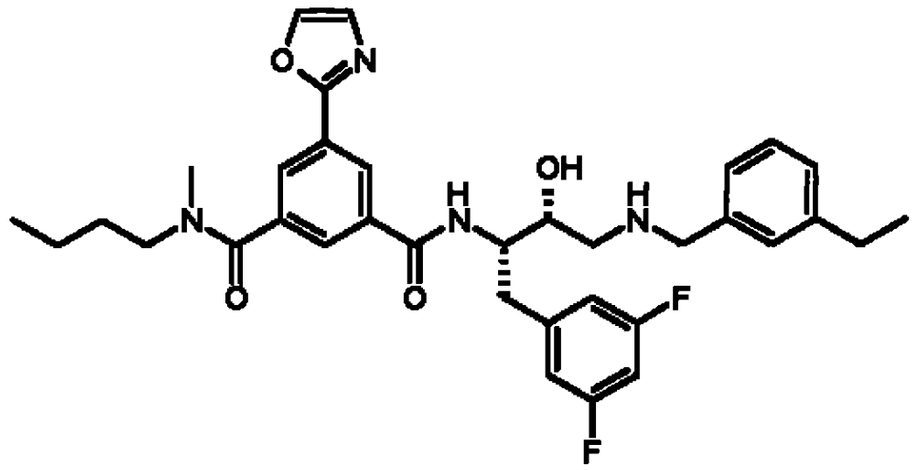


A metil 3-{[butil(metil)amino]carbonil}-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoato (660 mg, 2.1 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (1:1:1, 9 mL) se le adicionó hidróxido de litio monohidrato (175 mg, 4.2 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó en cloroformo y se lavó con agua y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS *m/z* 301.1 [M - H]-.

Etapa 4

N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1-metil-5-(1,3-oxazol-2-

il)isoftalamida



se disolvió 3-{[Butil(metil)amino]carbonil}-5-(1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico (237 mg, 0.78 mmol) en DMF (5 mL), y se agregó diisopropiletilamina (546 µL, 3.1 mmol), HATU (358 mg, 0.94 mmol), y (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrochloruro preparados mediante el método del Ejemplo 2472 (319 mg, 0.78 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua, 1N ácido hidroclórico (acuoso), bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, metanol/cloruro de metileno 9%) se obtuvo el compuesto del título. ESI MS *m/z* 619.3

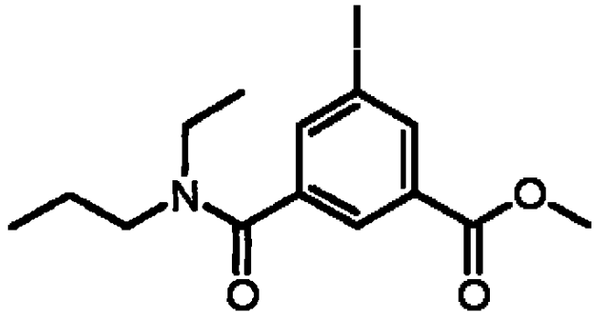
[M + H]+.

EJEMPLO 2483

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3-propilisoftalamida

Etapa 1

Metil 3-{[etil(propil)amino]carbonil}-5-iodobenzoato



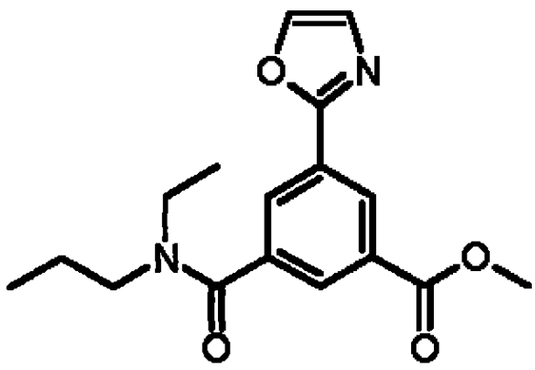
3-Iodo-5-(metoxicarbonil)ácido benzoico (1 g, 3.3 mmol) se disolvió en DMF (10 mL), y se adicionó diisopropiletilamina (1.7 mL, 9.8 mmol), HATU (1.5 g, 3.9 mmol), y *N*-etilpropilamina (572 µL, 4.9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se separó en etil acetato y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna(sílice, etil acetato/hexano

991

40%) se obtuvo el compuesto del título. ESI MS *m/z* 376.1 [M + H]$^+$.

Etapa 2

Metil 3-{[etil(propil)amino]carbonil}-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoato



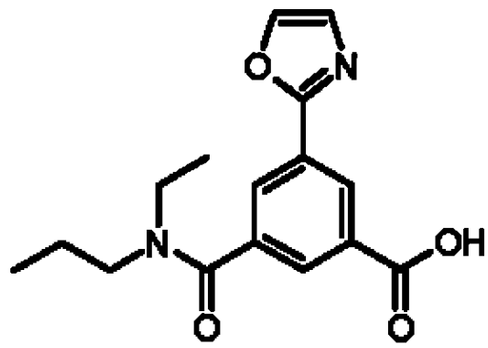
A una solución de mezcla de oxazol a -70 °C (106 mg, 1.5 mmol) en tetrahidrofurano(4 mL) se le agregó *n*-butillitio (1.6 M in hexanos, 1.0 mL, 1.7 mmol). Después de 30 minutos se agregó cloruro de cinc (1 M en dietil éter, 4.6 mL, 4.6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta adquirir 0 °C durante 1 hora. A esta mezcla se le agregó una solución de metil 3-{[etil(propil)amino]carbonil}-5-iodobenzoato (535 mg, 1.45 mmol) en tetrahidrofurano anhidro(1,8 mL) seguida por paladio(0) tetrakis(trifenilfosfina) (120 mg, 0.10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con etil acetato, se lavó con agua,

992

y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (gel de sílice, etil acetato/hexano 60%) se obtuvo el compuesto del título . ESI MS *m/z* 317.1 $[M + H]^+$.

Etapa 3

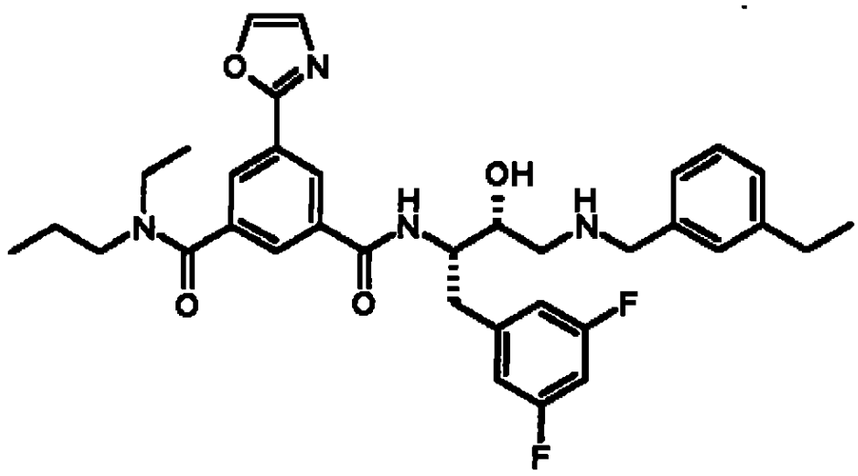
3-{[Etil(propil)amino]carbonil}-5-(1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico



A metil 3-{[etil(propil)amino]carbonil}-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoato (375 mg, 1.2 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (1:1:1, 9 mL) se le agregó hidróxido de litio monohidrato (100 mg, 2.4 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó en cloroformo y se lavó con agua y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS *m/z* 301.1 [M - H]-.

Etapa 4

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N3-etil-5-(1,3-oxazol-2-il)-N3-propilisoftalamida



Se disolvió 3-{[Etil(propil)amino]carbonil}-5-(1,3-oxazol-2-il)ácido benzoico (290 mg, 0.96 mmol) en DMF (5 mL), y se agregó diisopropiletilamina (668 µL, 3.8 mmol), HATU (438 mg, 1.15 mmol), y (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrochloruro preparados a través del método descrito en el Ejemplo 2472 (391 mg, 0.96 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua, 1N ácido hidroclórico (acuoso), bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por

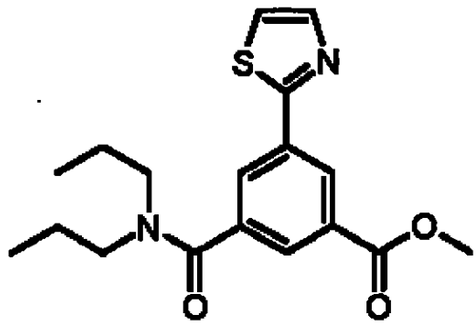
cromatografía de flash en columna (sílice, 9% metanol/cloruro de metileno) se obtuvo el compuesto del título. ESI MS *m/z* 619.3 [M + H]$^+$.

EJEMPLO 2484

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)- N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida

Etapa 1

Metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-tiazol-2-il)benzoato

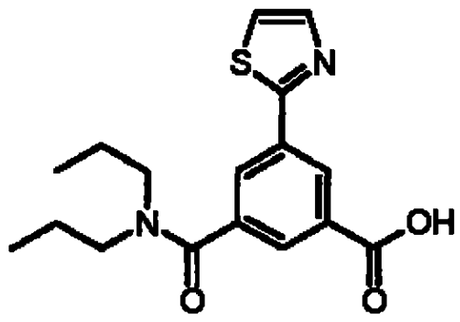


Se añadió a 0.5M bromuro de cinc tiazol (45 mL) al metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-iodobenzoato (8.6 g, 21.4 mmol) en el THF (130 mL), después se le agregó paladio(0) tetrakis(trifenilfosfina) (2 g, 1.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, y finalmente se filtró. La solución se lavó

con agua, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (35% etil acetato /hexano) se produjo el compuesto del título. ESI MS *m/z* 347.1 $[M + H]^+$.

Etapa 2

3-[(Dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-tiazol-2-il)ácido benzoico

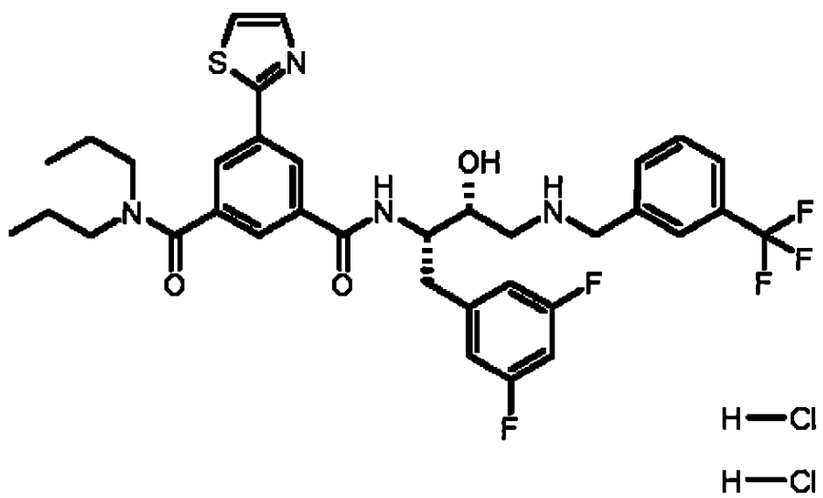


Se disolvió Metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-tiazol-2-il)benzoato (4.4 g, 12.8 mmol) en 1:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (60 mL), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (1.1 g, 25.6 mmol), y la reacción se agitó durante 15 minutos. La solución se concentró bajo presión reducida y se diluyó en cloroformo. La solución se lavó con agua y bicarbonato de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS *m/z* 333.1 $[M + H]^+$.

996

Etapa 3

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)- N^3, N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida dihidrocloruro



Se disolvió 3-[(Dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-tiazol-2-il)ácido benzoico en DMF (10 mL), y se agregó diisopropiletilamina (364 µL, 2.1 mmol), HATU (237 mg, 0.62 mmol), (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}butan-2-ol dihidrocloruro preparada según el procedimiento detallada en el Ejemplo 2511 (250 mg, 0.52 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio),

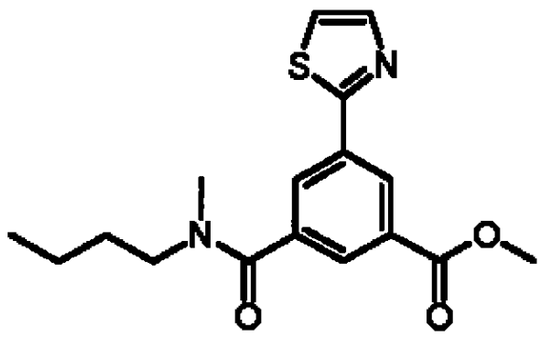
997

se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 8% metanol/cloruro de metileno) produce el compuesto del título como la base libre. El residuo se disolvió en dietil éter(3 mL) y 1N ácido hidroclórico en dietil éter (2 mL) fue agregado. La mezcla se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS *m/z* 689.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2485

Etapa 1

3-{[Butil(metil)amino]carbonil}-5-(1,3-tiazol-2-il)ácido benzoico



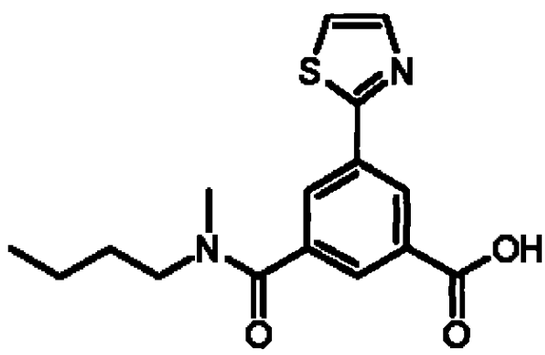
A 0.5M tiazol bromuro de cinc (4.5 mL) se le añadió metil 3-{[butil(metil)amino]carbonil}-5-iodobenzoato (700 mg, 1.9 mmol) en THF (5 mL), y después se le agregó paladio(0) tetrakis(trifenilfosfina) (175 mg, 0.15 mmol). La mezcla de

998

reacción se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, y posteriormente se filtró. La solución se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna(etil acetato/hexano 35%) dio como resultado el compuesto del título. ESI MS *m/z* 333.1 $[M + H]^+$.

Etapa 2

3-{[Butil(metil)amino]carbonil}-5-(1,3-tiazol-2-il)ácido benzoico

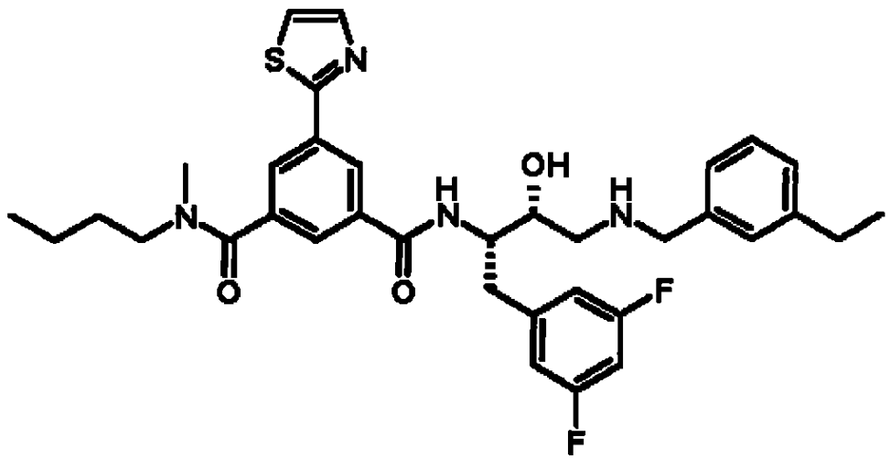


Se disolvió 3-{[Butil(metil)amino]carbonil}-5-(1,3-tiazol-2-il)ácido benzoico (410 mg, 1.23 mmol) en 1:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (9 mL), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (103 mg, 2.5 mmol), y la reacción se agitó durante 16 horas. La solución se concentró bajo presión reducida y se diluyó en etil acetato. La solución se lavó con agua y

bicarbonato de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ESI MS *m/z* 319.1 $[M + H]^+$.

Etapa 3

N1-Butil-N3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N1-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida



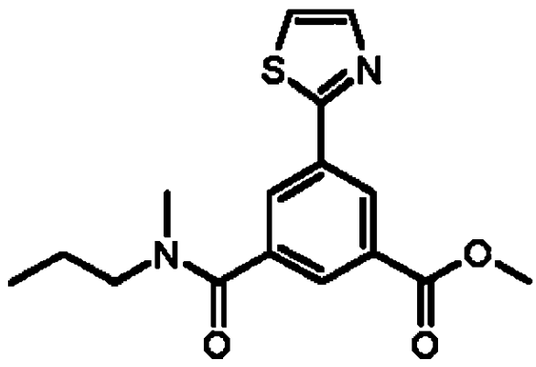
Se disolvió 3-{[Butil(metil)amino]carbonil}-5-(1,3-tiazol-2-il)ácido benzoico (125 mg, 0.39 mmol) en DMF (3 mL), y se le añadió diisopropiletilamina (271 µL, 1.6 mmol), HATU (178 mg, 0.47 mmol), (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}butan-2-ol dihidrochloruro(176 mg, 0.43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó

con agua, bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, metanol/cloruro de metileno 8%) se obtuvo el compuesto del título como la base libre. El residuo se disolvió en dietil éter(3 mL) y se agregó 1N ácido hidroclórico en dietil éter(2 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título. ESI MS *m/z* 635.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2486

Etapa 1

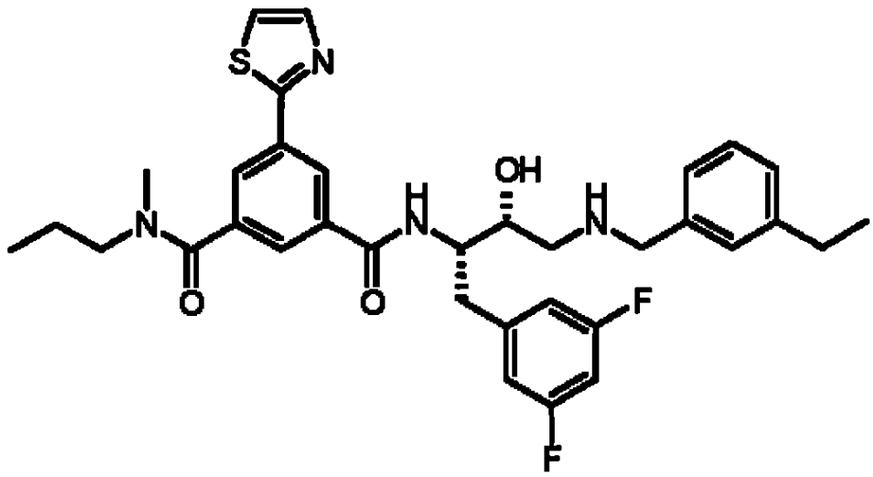
Metil 3-{[metil(propil)amino]carbonil}-5-(1,3-tiazol-2-il)benzoato



A 0.5M tiazol bromuro de cinc (4.1 mL) se le añadió metil 3-iodo-5-{[metil(propil)amino]carbonil}benzoato (616 mg, 1.7 mmol) en THF (5 mL), después se agregó paladio(0) tetrakis(trifenilfosfina) (158 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, y posteriormente se filtró. La solución se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna(35% etil acetato/hexano) dio como resultado el compuesto del título . ESI MS *m/z* 319.1 [M + H]$^+$.

Etapa 2

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N3-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)-N3-propilisoftalamida



Se disolvió Metil 3-{[metil(propil)amino]carbonil}-5-(1,3-tiazol-2-il)benzoato (390 mg, 1.22 mmol) en 1:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (9 mL), y se le añadió hidróxido de litio monohidrato (103 mg, 2.4 mmol), y la reacción se agitó durante 2 horas. La solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió nuevamente en DMF (5 mL), y se agregó diisopropiletilamina (355 µL, 2.0 mmol), HATU (230 mg, 0.61 mmol), (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol dihidrochloruro preparados de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2472 (206 mg, 0.51 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato, se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secó

1003

(sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna(sílice, 9% metanol/cloruro de metileno) se obtuvo el compuesto del título. ESI MS *m/z* 621.3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2487

{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-dipropil-5-piridin-4-ilisoftalamida dihidrocloruro

Etapa 1: A una solución de mezcla de borato éster metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(3,3,4,4-tetrametilborolan-1-il)benzoato se la disolvió en 1,4-dioxano (9.3 mL) y se le añadió carbonato de sodio (2 mL de una solución 2 M en agua, 4 mmol), 4-bromopiridina hidrocloruro (250 mg, 1.3 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se lavó con argón y se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo con etil acetato (3 x 50 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:1 etil acetato/hexanos) dio como resultado metil 3-

1004

[(dipropilamino)carbonil]-5-piridin-4-ilbenzoato (240 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.46 (d, J = 7 Hz, 2H), 8.10 (t, J = 3 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 0.94 (m, 3H), 0.74 (m, 3H).

Etapa 2: A una solución de mezcla de 1-metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-piridin-4-ilbenzoato (240 mg, 0.7 mmol) en metanol (1.5 mL), tetrahidrofurano(0.7 mL), y agua (0.7 mL) se le añadió hidróxido de litio(58 mg, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua, y se extrajo con etil acetato (3 x 75 mL). La capa acuosa se acidificó a pH 5 con 1 N ácido hidroclórico y se extrajo con cloroformo (4 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener piridina (160 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.79 (d, J = 5 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 7 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 7 Hz, 2H), 1.02 (m, 3H), 0.78 (m, 3H).

Etapa 3: A una solución de mezcla de piridina dla etapa 3 (160 mg,0.49 mmol) en diclorometano (1.96 mL) se le añadió DIPEA (190 mg, 1.47 mmol), HATU (278 mg, 0.73 mmol), y HOBt (99 mg, 0.73 mmol), seguidos por amina 2 (200 mg, 0.49 mmol). La mezcla de

1005

reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se separó en diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se disolvió en una cantidad mínima de metanol, y se precipitó con ácido hidroclórico (10 mL de una solución 1 M en dietil éter, 10 mmol). El precipitado se filtró, se lavó con dietil éter, y se secó al vacío para producir el compuesto del título (100 mg): mp 166-169 °C; APCI MS *m/z* 643 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2488

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metilsulfonilo)metil]piperidina-1-carboxamida: Etapa 1: A una solución de mezcla helada de ácido 1-(tertbutoxicarbonil) piperidina-4-ácido carboxílico(1.0 g, 4.4 mmol) en tetrahidrofurano (11 mL) se le añadió el complejo borano-dimetilsulfida (3.4 mL de una solución 2.0 en tetrahidrofurano, 6.8 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió con metanol, y se concentró bajo presión reducida para producir un alcohol (939 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 4.11 (br s, 2H), 3.50 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.68 (d, *J* = 12

Hz, 2H), 1.74-1.65 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 1.14 (dd, *J* = 12, 4 Hz, 2H).

Etapa 2: A solución de mezcla helada de alcohol dla etapa 1 (450 mg, 2.1 mmol) y trietilamina (0.32 mL, 2.3 mmol) en tetrahidrofurano(6 mL) se le añadió metanosulfonil cloruro (0.18 mL, 2.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y posteriormente se le agregó yoduro de sodio (375 mg, 2.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta adquirir temperatura ambiente y se filtró. Al filtrado recogido se le añadió tiometóxido de sodio (161 mg, 2.3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, se diluyó con etil acetato, se lavó con agua, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener tert-butil 4-[(metiltio)metil]piperidina-1-carboxilato(430 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 4.11 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 2.42 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.26-1.06 (m, 2H).

Etapa 3: Una solución compuesta por el sulfuro dla etapa 2 (420 mg, 1.7 mmol), peróxido de hidrógeno (11 mL de una solución al 30% en agua, 170 mmol), y bicarbonato de sodio (143 mg, 1.7 mmol) en acetona (10 mL) se agitó durante 18 horas. La mezcla de

reacción se lavó con 1.3 N hidróxido de sodio, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir una sulfona (390 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) _ 4.11 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.38-1.23 (m, 3H).

Etapa 4: Una solución compuesta por la sulfona dla etapa 3 (390 mg, 1.4 mmol) y ácido hidroclórico (4 mL de una solución 4 M dioxano, 14 mmol) se agitó durante 18 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración para producir tert-butil 4-[(metilsulfonilo)metil]piperidina-1-carboxilato(220 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) d 8.94 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 3.24-3.15 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.89 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 13 Hz, 2H), 1.57-1.43 (m, 2H).

Etapa 5: A una solución de mezcla helada de trifosgeno (108 mg, 0.36 mmol) y diisopropiletilamina (0.6 mL, 3.3 mmol) en cloruro de metileno (2.0 mL) se le añadió amino sulfona dla etapa 4 (210 mg, 0.98 mmol) en cloruro de metileno (3.5 mL) por goteo. Después de 5 minutos se agregó una solución de dihidrochloruro (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (401 mg, 0.98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta que la solución se tornó homogénea. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N ácido hidroclórico (25

mL), bicarbonato de sodio saturado (25 mL), y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 15:85 metanol/cloroformo) se obtuvo una sustancia sólida clara. Esa sustancia sólida se disolvió en metanol (1 mL), y se trató con ácido hidroclórico (0.3 mL de una solución 1.0 M en dietil éter, 0.3 mmol). El precipitado resultante fue recogido por filtración para obtener el compuesto del título (38 mg): mp 130-134 °C; APCI MS *m/z* 538 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2489

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metilsulfonilo)metil]ciclohexanocarboxamida

Etapa 1: A una solución de mezcla de dimetil ciclohexano-1,4-dicarboxilato(10.2 g, 51 mmol) en una mezcla de 2:1:1 tetrahidrofurano/metanol/agua (52 mL) se le añadió hidróxido de litio (2.13 g, 51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se extrajo bajo presión reducida y el residuo se separó en dietil éter y agua. La capa acuosa se acidificó a pH 4 con 1 N ácido hidroclórico, y el precipitado se recogió, y se secó al vacío

para producir 4-(metoxicarbonil) ácido ciclohexanocarboxílico(7.4 g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 3.68 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.11-2.06 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 4H).

Etapa 2: A una solución de mezcla helada de ácido (3.2 g, 17 mmol) en tetrahidrofurano(40 mL) se le añadió el complejo borano-dimetil sulfuro (12 mL, 22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas y se agregó una mezcla 1:1 de ácido acético / agua (10 mL). La mezcla resultante se concentró. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:1 hexanos/etil acetato) se obtuvo metil 4 (hidroximetil)ciclohexanocarboxilato(1.26 g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 3.67 (s, 3H), 3.48-3.46 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 3H), 1.02-0.97 (m, 2H).

Etapa 3: A una solución de mezcla helada de alcohol (365 mg, 2.12 mmol) y trietilamina (440 µL, 4.8 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se le añadió mesil cloruro (200 µL, 2.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y posteriormente se separó en cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con 1 M ácido hidroclórico, y bicarbonato de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró bajo presión reducida para obtener el mesilato buscado, que se llevó a cabo sin realizar purificación o caracterización.

Etapa 4: A una solución de mezcla del mesilato dla etapa 3 (2.12

mmol) en tetrahidrofurano(5 mL) se le añadió ioduro de sodio (640 mg, 4.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 horas y posteriormente se filtró. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se llevó a cabo sin realizar purificación ni caracterización.

Etapa 5: A una solución de mezcla del ioduro dla etapa 4 (2.12 mmol) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida (10 mL) y tetrahidrofurano(1 mL) se le añadió tiometóxido de sodio (450 mg, 6.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta adquirir temperatura ambiente, los solventes se extrajeron, y el residuo se separó en éter y agua. La capa acuosa se acidificó a pH 1 con 1 N ácido hidroclórico, se extrajo con etil acetato, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir metil 4-[(metiltio)metil]ciclohexanocarboxilato(230 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) d 2.40-2.37 (m, 2H), 2.22-2.05 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 3H), 1.03-0.95 (m, 2H)

Etapa 6: A una solución de mezcla del metil sulfuro (240 mg, 1.3 mmol) en una solución de hidróxido de sodio (3.5 mL, solución 0.5 M) se le añadió bicarbonato de sodio (870 mg, 10.3 mmol) y acetona (1 mL), seguidos por la adición de una solución de oxona (1.0 g, 1.7 mmol) en 0.0004 M EDTA (4 mL). La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente se enfrió con bisulfito de sodio. La mezcla de reacción se acidificó con ácido hidroclórico y se extrajo con etil acetato (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener ácido 4-[(metiltio)metil] ácido ciclohexanocarboxílico(240 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) d 3.06-3.04 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 5H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.21-1.16 (m, 2H).

Etapa 7: A una solución de mezcla del ácido (120 mg, 0.6 mmol), (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (230 mg, 0.6 mmol), y HATU (210 mg, 0.6 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se le añadió *N*,*N*diisopropiletilamina (340 µL, 1.93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se separó en cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite crudo. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, gradiente 95:5 a 93:7 cloruro de metileno/metanol) se obtuvo el compuesto del título (35 mg): mp 178-180 °C; ESI MS *m/z* 537 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2490

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-piperidin-4-il-N\(u)3\(d),N\(u)3\(d)-dipropilisoftalamida

Etapa 1: A una solución de mezcla de N-Boc-piperidona a -70 °C (500 mg, 2.5 mmol) en tetrahidrofurano(11 mL) se le añadió litio diisopropilamina (1.37 mL de una solución 2 M en tetrahidrofurano, 2.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se calentó hasta adquirir 0 °C, y se le añadió *N*-feniltriflamida (955 mg, 2.67 mmol). La solución se dejó calentar hasta adquirir temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (3:1 hexanos/etil acetato) se obtuvo tert-butil 4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato(240 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 5.77 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

Etapa 2: A una solución de mezcla del triflato (240 mg, 0.72 mmol) y borato éster metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(3,3,4,4-tetrametilborolan-1-il)benzoato (280 mg, 0.72 mmol) en dioxano (3 mL) se le añadió carbonato de sodio (1.1 mL de una solución 2 M en agua, 2.16 mmol). La mezcla de reacción se lavó

con argón, se le agregó paladio(0) tetrakis(trifenilfosfina) (34 mg, 0.03 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, se filtró a través de tierra diatomea, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (90:10 cloroformo/metanol) produjo un ácido (160 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.25 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

Etapa 3: Una solución del ácido dla etapa 2 (160 mg, 0.37 mmol) y 10% Pd/C (25 mg) en etanol (10 mL) se desgasificaron con nitrógeno durante 15 minutos, y se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno a 50 psi durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomea, y se concentró bajo presión reducida para producir ácido 3-[1-(tertbutoxicarbonil) piperidin-4-il]-5-[(dipropilamino)carbonil]ácido benzoico (121 mg), que se llevó a cabo sin realizar una nueva purificación: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.94 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 4.27 (br s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 1.84 (m, 3H), 1.63 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.23 (m, 3H), 0.86 (m, 3H), 0.75 (m, 3H).

Etapa 4: A una solución de mezcla del ácido (120 mg, 0.28 mmol)

en cloruro de metileno (2 mL) se le añadió *N*,*N*diisopropiletilamina (0.141 mL, 0.84 mmol), HOBt (56 mg, 0.42 mmol), y HATU (160 mg, 0.42 mmol), seguidos por (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (114 mg, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (25 mL), se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, y se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (93: 7 cloroformo/metanol) se obtuvo una piperidina (90 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.14 (m, 4H), 6.79 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 4.29 (m, 3H), 3.68 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.77 (m, 5H), 2.66 (m, 2H), 1.71 (m, 8H), 1.48 (s, 9H), 1.24 (m, 5H), 0.99 (m, 3H), 0.73 (m, 3H).

Etapa 5: Una solución de la piperidina dla etapa 4 (90 mg, 0.12 mmol) y ácido hidroclórico (0.3 mL de una solución 4 M en dioxano, 1.2 mmol) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se lavó con éter (50 mL), y se filtró. De la purificación por cromatografía de flash en columna (89:10:1 cloroformo/metanol/hidróxido de amonio) se obtuvo el compuesto del título (35 mg): mp 84-87 °C; ESI MS *m/z* 649 $[M + H]^+$.

1015

EJEMPLO 2491

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(1,3-oxazol-2-il)benzamida hidrocloruro

Etapa 1: A una solución de mezcla helada de ácido 3-(metoxicarbonil)-5-ácido nitrobenzoico (24.6 g, 0.11 mol) en tetrahidrofurano(200 mL) se le añadió un complejo borano-dimetilsulfida (82 mL de una solución 2.0 en tetrahidrofurano, 0.16 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, se enfrió con metanol, y el solvente se extrajo bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:1 etil acetato/hexanos) se obtuvo un alcohol (16 g): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) d 8.51 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 5.69 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H).

Etapa 2: A una solución de mezcla helada del alcohol de la etapa 1 (6.6 g, 32 mmol) en cloruro de metileno se le añadió tribromuro fosforoso (1.5 mL, 16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de

metileno, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentraron bajo presión reducida para producir bromuro (8.1 g): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) d 8.79 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 8.45 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).

Etapa 3: Una solución de bromuro dla etapa 2 (8.1 g, 32 mmol) y 10% Pd/C (1,0 g) in 13:4:1 metanol/etil acetato/ácido acético (90 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 45 psi durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomea, y se concentraron bajo presión reducida para producir 1 metil 3-amino-5-metilbenzoate (2.8 g): ESI MS *m/z* 166 $[M + H]^+$.

Etapa 4: A una solución de mezcla helada de anilina (2.8 g, 17 mmol) en 2 N ácido hidroclórico (48 mL) se le agregó una solución de nitrito de sodio (1.2 g, 17 mmol) en agua (10 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Esta mezcla de reacción fue añadida a una solución de mezcla helada de ioduro de potasio (5.6 g, 34 mmol) y ioduro de cobre(I) (1.6 g, 8.6 mmol) en agua (10 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta adquirir temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente se diluyó con etil acetato . La capa orgánica se lavó con una solución de tiosulfato de sodio al 10%, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión

reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 etil acetato/hexanos) se obtuvo un ioduro (1.4 g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.16 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

Etapa 5: A una solución de mezcla de oxazol a -70°C (174 mg, 2.5 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió *n*-butillitio (1.7 mL de una solución 1.6 M en hexanos, 2.8 mmol). Después de 30 minutos, se agregó cloruro de cinc (7.5 mL de una solución 1 M en dietil éter, 7.5 durante 1 hora. A esta mezcla posteriormente se le añadió el ioduro mencionado en la etapa 4 (695 mg, 2.5 mmol) seguido por paladio(0) tetrakis-(trifenilfosfina) (145 mg, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se diluyó con etil acetato (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:1 etil acetato/hexanos) dio como resultado un oxazol (330 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) d 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); ESI MS m/z 218 $[M + H]^+$.

Etapa 6: A una solución de mezcla del éster mencionado en la etapa 5 (384 mg, 1.7 mmol) en metanol (5 mL) se le añadió

hidróxido de potasio (15 mL de una solución 1.0 M en agua, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se lavó con etil acetato. La capa acuosa se acidificó a pH 5 con 1 N ácido hidroclórico y se extrajo con cloroformo (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para producir un ácido (358 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) d 13.2 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 2.45 (s, 3H).

Etapa 7: Una solución formada por el ácido dla etapa 6 (358 mg, 1.8 mmol), HATU (1.0 g, 2.6 mmol), HOBt (357 mg, 2.6 mmol), y diisopropiletilamina (500 µL, 2.6 mmol) se agitó en cloruro de metileno (2.0 mL) durante 15 minutos. Una solución de dihidrochloruro(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (718 mg, 1.8 mmol) y diisopropiletilamina (500 µL, 2.6 mmol) en cloruro de metileno (2.0 mL) fue añadida y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N ácido hidroclórico (20 mL), bicarbonato de sodio saturado (20 mL), y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en

columna (sílice, 1:9 metanol/cloroformo) se obtuvo una sustancia sólida clara. Esa sustancia fue disuelta en metanol (2 mL), y tratada con ácido hidroclórico (0.5 mL de una solución 1.0 M en dietil éter, 0.5 mmol). El precipitado resultante fue recogido por filtración para obtener el compuesto del título (250 mg): mp 105-107 °C; APCI MS *m/z* 520 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2492

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(metilsulfonilo)metil]tiofeno-2-carboxamida

Etapa 1: A una solución de ácido 5-(metoxicarbonil)tiofeno-2-ácido carboxílico(1.00 g, 5.37 mmol) en tetrahidrofurano(21.5 mL) se le añadió un complejo borano-dimetilsulfida (3,0 mL de una solución 2.0 M en tetrahidrofurano, 6.00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas y después se enfrió cuidadosamente con anhidro metanol (1.0 mL) y se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con 1 N ácido hidroclórico y se extrajo con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, y cloruro de sodio saturado, se secaron (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró para producir el alcohol buscado (820 mg):

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.65 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

Etapa 2: A una solución a 0 °C del alcohol preparado en la etapa 1 (805 mg, 4.67) en tetrahidrofurano(31 mL) que contenía trietilamina (790 µL, 5.61 mmol) y dimetilaminopiridina (6 mg) se le añadió metanosulfonil cloruro (400 µL, 5.14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el mesilato crudo, que fue utilizado en el próximo etapa sin realizar una nueva purificación : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.70 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

Etapa 3: Al mesilato preparado en la etapa 2 en *N*,*N*dimetilformamida (10 mL) se le añadió tiometóxido de sodio (516 mg, 7.0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con cloroformo (4 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de litio al 5%, agua, y cloruro de sodio saturado, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para producir el sulfuro buscado (760 mg) que fue utilizado sin realizar una nueva purificación : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.64 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3.89 (m, 5H), 2.08 (s, 3H).

Etapa 4: A la solución de sulfuro a 0 °C preparada en la etapa 3 (760 mg, 3.75 mmol) en cloroformo (6.25 mL) se le añadió 70% *m*-CPBA (2.31 g, 9.37 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción fue posteriormente diluida con cloroformo y lavada con 1 N hidróxido de sodio, agua, y cloruro de sodio saturado , se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir la sulfota buscada (780 mg), la que fue utilizada sin realizarse una nueva purificación : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.74 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.89 (m, 3H), 2.87 (s, 3H).

Etapa 5: A la solución de la sulfona preparada en la etapa 4 (268 mg, 1.14 mmol) en dioxano /metanol/agua 2:1:1 (7.6 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (53 mg, 1.14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo sólido se separó en etil acetato y agua. La fase acuosa se acidificó con 1 N ácido hidroclórico y se extrajo varias veces con dietil éter. Los extractos combinados de éter se lavaron con agua, y cloruro de sodio saturado, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener 5-[(metilsulfonilo)metil]tiofeno-2-ácido carboxílico(115 mg) que fue utilizado sin realizarse una nueva purificación : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.73 (d, J = 4 Hz, 1H),

7.20 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.90 (s, 3H); ESI MS (modo *negativo*) *m/z* 219 [M - H]-.

Etapa 6: A la solución formada por el ácido dla etapa 5 (115 mg, 0.52 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (540 µL, 3.12 mmol) en cloruro de metileno (6.5 mL) se le añadió HBTU (200 mg, 0.52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas. A una porción de esa solución se le agregó (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (211 mg, 0.52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash (sílice, metanol 1-5% en cloroformo) se obtuvo el compuesto del título (45 mg): mp 128-131 °C;; ESI MS *m/z* 537 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2493

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)benzamida hidrocloruro

Etapa 1: A una solución de mezcla de tiazol a -70 °C (214 mg, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano(5 mL) se le añadió *n*-butillitio (1.7 mL

de una solución 1.6 M en hexanos, 2.8 mmol). Después de 30 minutos, se añadió cloruro de cinc (7.5 mL de una solución 1 M en dietil éter, 7.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta llegar a 0 °C durante 1 hora. A esta mezcla posteriormente se le añadió el ioduro que se mencionó anteriormente (695 mg, 2.5 mmol) seguido por paladio(0) tetrakis(trifenilfosfina) (145 mg, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con etil acetato (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:1 etil acetato/hexanos) se obtuvo un tiazol (208 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

Etapa 2: A una solución de mezcla del éster mencionado en la etapa 1 (208 mg, 0.89 mmol) en metanol/tetrahidrofurano/agua 2:1:1 (4 mL) se le añadió hidróxido de litio(75 mg, 1.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se lavó con etil acetato. La capa acuosa se acidificó a pH 5 con 1 N ácido hidroclórico y se extrajo con cloroformo (5

x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para producir un ácido (146 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) d 13.17 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

Etapa 3: Una solución formada por el ácido mencionado en la etapa 2 (140 mg, 0.64 mmol), HATU (364 mg, 0.96 mmol) y diisopropiletilamina (170 µL, 0.96 mmol) se agitó en cloruro de metileno (2.0 mL) durante 15 minutos. Se agregó una solución de dihidrochloruro(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (318 mg, 0.64 mmol) y diisopropiletilamina (170 µL, 0.96 mmol) en cloruro de metileno (2.0 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N ácido hidroclórico (20 mL), bicarbonato de sodio saturado (20 mL), y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:9 metanol/cloroformo) se obtuvo una sustancia sólida clara. La sustancia sólida se disolvió en metanol (1 mL), y se trató con ácido hidroclórico (0.5 mL de una solución 1.0 M en dietil éter, 0.5 mmol). El precipitado resultante fue recogido por filtración para producir el compuesto del título (100 mg): mp 178-180 °C;

APCI MS *m/z* 536 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2493

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metilsulfonilo)metil]ciclohexanocarboxamida

Etapa 1: A una solución de mezcla helada de ciclohexano-1,4-diácido carboxílico (3.0 g, 17 mmol) en una mezcla de 2:1 tetrahidrofurano/metanol (24 mL) se le añadió trimetilsilil diazometano (9 mL de una solución 2.0 M en hexanos, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido acético (5 mL) y el solvente se extrajo bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 10:1:0.01 hexanos/etil acetato/ácido acético) se obtuvo 4-(metoxicarbonil) ácido ciclohexano carboxílico (1.00 g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 3.68 (s, 3H), 2.53-2.47 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 4H), 1.74-1.66 (m, 4H).

Etapa 2: A una solución de mezcla helada del ácido mencionado en la etapa 1 (700 mg, 3.8 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió el complejo borano-dimetil sulfuro (2 mL, 4.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas y se agregó una mezcla 1:1 de ácido acético/agua (10 mL). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. De la

purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:1 hexanos/etil acetato) se obtuvo metil 4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato(560 mg): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) d 3.68 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 2H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 5H), 1.31-1.27 (m, 2H).

Etapa 3: A una solución de mezcla helada del alcohol mencionado en la etapa 2 (300 mg, 1.8 mmol) y trietilamina (370 µL, 2.7 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se le añadió mesil cloruro (170 µL, 2.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y posteriormente se separó en cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con 1 N ácido hidroclórico, y bicarbonato de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró bajo presión reducida para producir el mesilato deseado, el cual se llevó a cabo sin realizar purificación ni caracterización.

Etapa 4: A una solución de mezcla formada por el mesilato mencionado en la etapa 3 (1.8 mmol) en tetrahidrofurano(5 mL) se le añadió ioduro de sodio(530 mg, 3.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 horas, se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, y posteriormente se filtró. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se llevó a cabo sin realizar purificación ni caracterización.

Etapa 5: A una solución de mezcla formada por el ioduro dla etapa

4 (1.8 mmol) en una mezcla de *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL) y tetrahidrofurano(1 mL) se le añadió tiometóxido de sodio (375 mg, 5.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los solventes se extrajeron, y el residuo se separó en éter y agua. La capa acuosa se acidificó a pH 1 con 1 N ácido hidroclórico, se extrajo con etil acetato, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir 4-[(metiltio)metil] ácido ciclohexanocarboxílico (50 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) d 2.53-2.51 (m, 1H), 2.43-2.41 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.36-1.30 (m, 2H).

Etapa 6: A una solución de mezcla formada por el metil sulfuro mencionado en la etapa 5 (100 mg, 0.5 mmol) en una solución de hidróxido de sodio (1.5 mL, solución 0.5 M en agua) se le añadió bicarbonato de sodio (360 mg, 4.3 mmol) y acetona (1 mL) a lo que siguió la adición de una solución de oxona (430 mg, 0.7 mmol) en 0.0004 M EDTA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se enfrió con bisulfito de sodio. La mezcla de reacción se acidificó con 1 N ácido hidroclórico y se extrajo con etil acetato (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron bajo presión

reducida para obtener 4-[(metilsulfonilo)metil]ácido ciclohexanocarboxílico(100 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) d 3.11-3.08 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.79-1.25 (m, 6H).

Etapa 7: A una solución de mezcla formada por el ácido dla etapa 6 (100 mg, 0.5 mmol), (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (190 mg, 0.5 mmol), y HATU (175 mg, 0.5 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se le añadió *N,N* diisopropiletilamina (280 µL, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se separó en cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite crudo. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, gradiente 95:5 a 92:8 cloruro de metileno/metanol) se obtuvo el compuesto del título (60 mg): mp 45-50 °C; ESI MS *m/z* 537 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2493

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-piperidin-3-il-N,N-dipropilisoftalamida hidrocloruro

Etapa 1: A una solución de mezcla de 3-bromo-piridina (205 mg, 1.3 mmol) y metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(3,3,4,4-tetrametilborolan-1-il)benzoato (500 mg, 1.3 mmol) en dioxano (9 mL) se le añadió carbonato de sodio (2.0 mL de una solución 2 M en agua, 3.9 mmol). La mezcla de reacción se lavó con argón, se le agregó paladio(0) tetrakis(trifenilfosfina) (36 mg, 0.052 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, se filtró a través de tierra diatomea, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (3:2 hexanos/etil acetato) se obtuvo piridina (200 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.88 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 3.98 (m, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.07 (m, 3H), 0.78 (m, 3H).

Etapa 2: Una solución formada por la piridina dla etapa 1 (160 mg, 0.37 mmol) y óxido de platino (15 mg) en etanol (2.5 mL), agua (0.5 mL), y ácido hidroclórico concentrado (1.0 mL) fue desgasificada con nitrógeno durante 15 minutos, y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50 psi durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró mediante tierra diatomea y se concentró

bajo presión reducida para producir metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-piperidin-3-ilbenzoato (204 mg, cuantitativo), que fue llevado a cabo sin realizar una nueva purificación : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 9.62 (m, 3H), 8.02 (m, 3H), 4.78 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (m, 5H), 2.04 (m, 5H), 1.34 (m, 3H), 0.91 (m, 6H).

Etapa 3: A la solución de mezcla formada por piperidina dla etapa 2 (204 mg, 0.59 mmol) en cloruro de metileno (1.6 mL) se le añadió Boc anhídrido (162 mg, 0.65 mmol) y trietilamina (0.122 mL, 0.88 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna se produjo piperidina protegida por Boc (100 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.93 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 3 Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.78 (m, 3H), 2.03 (d, J = 10 Hz, 1H), 1.70 (m, 7H), 1.48 (m, 9H), 1.00 (m, 3H), 0.75 (m, 3H).

Etapa 4: A la solución de mezcla de piperidina dla etapa 3 (100 mg, 0.22 mmol) en metanol (2 mL) se le añadió hidróxido de potasio (2.2 mL de una solución 1 M en agua, 2.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se separó en etil acetato (50 mL) y agua (50 mL). La capa acuosa se acidificó a pH 4-5 con 1 N ácido

hidroclórico y se extrajo con cloroformo (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener un ácido (90 mg)1: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.77 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.67 (m, 7H), 1.48 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.77 (m, 3H).

Etapa 5: A la solución de mezcla de piperidina dla etapa 4 (90 mg, 0.21 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se le añadió *N,N* diisopropiletilamina (0.142 mL, 0.84 mmol), HOBt (42 mg, 0.31 mmol), y HATU (118 mg, 0.31 mmol) seguidos por (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (86 mg, 0.21 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (25 mL), se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (95:5 cloroformo/metanol) se obtuvo una piperidina (100 mg) que fue llevada a cabo sin realizar una nueva caracterización.

Etapa 6: La solución formada por la piperidina dla etapa 5 (100 mg, 0.15 mmol) y ácido hidroclórico (0,4 mL de una solución 4 M

en dioxano, 1.5 mmol) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se lavó con éter (50 mL). El precipitado que formó fue recogido por filtración para producir el compuesto del título (60 mg): mp 145-145 °C; ESI MS *m/z* 649 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2494

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

Etapa 1: A una solución de mezcla de etanol (54 mL) se le añadió sodio metal (1.29 g, 54.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y posteriormente se añadió dietil acetamidomaloante (2.37 g, 10.92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y se agregó 1,4-dicloro-2-butina (1.14 mL, 11.64 mmol). La mezcla de reacción fue refluida durante 1 hora, se dejó para que adquiera temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se separó en etil acetato y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se trató con carbón activado, se filtró a través de tierra diatomea, y se

1033

concentró bajo presión reducida para producir etil 5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato(1.26 g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.82 (br s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.31 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.34 (t, J = 6 Hz, 3H).

Etapa 2: Una mezcla formada por pirrol dla etapa 1 (240 mg, 1.71 mmol), carbonato de potasio (306 mg, 2.21 mmol), y butil bromuro (328 mg, 2.39 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se calentó a 40 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente y luego se separó en etil acetato y agua. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite de coloración marrón. De la purificación por cromatografía de flash en columma (sílice, 5.5:1 hexanos/etil acetato) se obtuvo un éster (232 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 6.91 (d, J = 3 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.24 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.37 (m, 5H), 0.99 (m, 3H); ESI MS m/z 210 $[M + H]^+$.

Etapa 3: Una mezcla formada por el éster dla etapa 2 (232 mg, 1.11 mmol) y 3:1:1 metanol/tetrahidrofurano/2 N hidróxido de sodio (5 mL) se agitó durante toda la noche. La reacción no se completó hasta después de 24 horas. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y después se separó en etil acetato y agua. La capa acuosa se acidificó a pH 3 con 1 N ácido hidroclórico y se

extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir 1-butil-5-metil-1H-pirrol-2-ácido carboxílico(110 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.04 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.99 (m, 3H).

Etapa 4: A una solución de mezcla de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (248 mg, 0.608 mmol), ácido (110 mg, 0.608 mmol), HOBt (82 mg, 0.608 mmol), y *N*-metilmorfolina (99 mg, 2.43 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se le añadió EDC (210 mg, 1.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y después se separó en etil acetato y agua. La capa orgánica se lavó con 1 N ácido hidroclórico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 9:1 cloruro de metileno/metanol) se obtuvo el compuesto del título (100 mg): mp 116-121 °C; ESI MS *m/z* 498 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2495

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1H-pirrol-2-

ilmetil)amino]propil}-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida

Etapa 1: Una mezcla de tert-butil (1S,2R)-3-amino-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato (170 mg, 0.538 mmol), 1H-pirrol-2-carbaldehído (51 mg, 0.538 mmol), y trietilamina (60 mg, 0.592 mmol) se agitó en cloroformo (10 mL), que contenía sulfato de magnesio, durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 2-propanol (10 mL) y se añadió borohidrido sódico (26 mg, 0.699 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y después se trató con metanol. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 9:1 cloroformo/metanol) se obtuvo tert-butil (1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1H-pirrol-2-ilmetil)amino]propilcarbamato (132 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) d 6.82 (m, 4H), 6.21 (s, 1H), 6.09 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.31 (s, 9H).

Etapa 2: A una solución de la mezcla de pirrol descrito en la etapa 1 (132 mg, 0.334 mmol) en dioxano (3 mL) se le añadió ácido hidroclórico (0.33 mL, 4 N dioxano, 1.34). La mezcla de

reacción se agitó durante toda la noche y después se concentró bajo presión reducida para producir una amina (134 mg, cuantitativo) en forma de una sustancia sólida de coloración marrón, que fue utilizada sin que se realice una nueva caracterización o purificación.

Etapa 3: A una solución compuesta por la amina mencionada en la etapa 2 (134 mg, 0.334 mmol), 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-ácido metilbenzoico (88 mg, 0.334 mmol), HOBt (45 mg, 0.334 mmol), y Nmetilmorfolina (203 mg, 2.00 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se le añadió EDC (115 mg, 0.601 mmol). Después de transcurridas 24 horas, la mezcla de reacción se separó en etil acetato y agua. La capa orgánica se lavó con 1 N ácido hidroclórico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir una sustancia sólida blanca. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 9:1:1 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio) se obtuvo el compuesto del título (27 mg): mp 63-74 °C; ESI MS *m/z* 541 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 2496

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

hidroxipropil}-5-piperazin-1-il-*N*,*N*-dipropilisoftalamida hidrocloruro

Etapa 1: En un tubo sellado se desgasificó, una solución de dimetil 5-bromoisoftalato (5.0 g, 18.3 mmol), *N*-bencilpiperazina (4.0 mL, 23.0 mmol), y carbonato de cesio (8.4 g, 25.7 mmol) en tolueno (36 mL) con nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 minutos. Rápidamente se añadió paladio (II) acetato (225 mg, 0.92 mmol) y BINAP (1.7 g, 2.74 mmol) bajo nitrógeno y la solución se calentó a 80 °C durante toda la noche para producir una solución amarilla con una suspensión blanca. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, se filtró al vacío, y la sustancia sólida se enjuagó con tolueno nuevo. Posteriormente el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un aceite de coloración amarilla. De la purificación por cromatografía de flash (sílice, 80:20 hexanos/etil acetato) se obtuvo el dimetil buscado 5-(4-bencilpiperazin-1-il)isoftalato (4.40 g): ESI MS *m/z* 369 [M + H]$^+$.

Etapa 2: A la solución formada por el éster mencionado en la etapa 1 (1.0 g, 2.70 mmol) en dioxano /metanol/agua 2:1:1 (18 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (100 mg, 2.44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo

presión reducida y el residuo sólido se separó en etil acetato y agua. La capa orgánica se hizo a un lado y la fase acuosa se acidificó con 1 N ácido hidroclórico y se extrajo tres veces con etil acetato. Los extractos combinados de etil acetato se lavaron con agua, y cloruro de sodio saturado, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para producir el monoácido buscado (945 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 10.50-10.30 (br s, 1H), 8.19-8.12 (m, 1H), 7.80-7.60 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.36-3.33 (m, 4H), 2.77-2.71 (m, 4H); ESI MS *m/z* 355 $[M + H]^+$.

Etapa 3: A una solución de monoácido preparada en la etapa 2 (1.2 g, 3.38 mmol) en cloruro de metileno (22.5 mL) se le añadió trietilamina (940 µL, 6.76 mmol), *N.N*-dipropilamina (554 µL, 4.0 mmol), y 2-cloro-1-ioduro de metilpiridinio (865 mg, 3.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El residuo fue posteriormente diluido con cloruro de metileno, lavado con bicarbonato de sodio saturado, agua, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite de coloración amarilla. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 80:20 hexanos/etil acetato) produjo la amida buscada (1,0 g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.59-7.58 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 5H),

7.05-7.04 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 4H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 4H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.00-0.95 (m, 3H), 0.80-0.70 (m, 3H).

Etapa 4: A una solución formada por la amida preparada en la etapa 3 (1.00 g, 2.28 mmol) en etanol absoluto (120 mL) se le añadió hidróxido de paladio(II) (100 mg) y la reacción se agitó bajo 55 psi de hidrógeno a 60 °C durante toda la noche. La reacción posteriormente se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, se filtró a través de tierra diatomea, y la torta de filtro se enjuagó con nuevo etanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se disolvió nuevamente en acetonitrilo seco (15 mL). A ésto se le adicionó di-tert-butil dicarbonato(650 mg, 2.96 mmol) y *N,N*diisopropiletilamina (450 uL, 2.50 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue posteriormente concentrada bajo presión reducida, disuelta nuevamente en cloroformo, lavada con bicarbonato de sodio saturado, agua, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro . De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 66:33 hexanos/etil acetato) se obtuvo amina protegida por Boc buscada (953 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.60-7.59 (m, 1H), 7.48-7.47 (m, 1H), 7.08-7.07 (m, 1H), 3.92 (s,

3H), 3.60-3.51 (m, 4H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 6H), 1.70-1.48 (m, 13H), 1.10-0.98 (m, 3H), 0.78-0.74 (m, 3H); ESI MS *m/z* 448 $[M + H]^+$.

Etapa 5: A una solución de Boc-protegida amina preparada en la etapa 4 (953 mg, 2.13 mmol) en dioxano /metanol/agua 2:1:1 (14,2 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (268 mg, 6.39 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y luego se separó en etil acetato y agua. La fase acuosa se acidificó con 1 N ácido hidroclórico y se extrajo tres veces con etil acetato. Los extractos combinados etil acetato se lavaron con agua y cloruro de sodio saturado, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para producir la sustancia buscada: 3-[4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-5-[(dipropilamino)carbonil]ácido benzoico (770 mg): ESI MS *m/z* 434

$[M + H]^+$

Etapa 6: Una solución formada por el ácido de la etapa 5 (320 mg, 0.738 mmol) y HBTU (279 mg, 0.738 mmol) en cloruro de metileno (4.6 mL) que contenía *N,N*-diisopropiletilamina (770 µL, 4.42 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A ésto se le adicionó una solución de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (300 mg, 0.738

1032

1041

mmol) y *N*,*N*diisopropiletilamina (770 µL, 4.42 mmol) en cloruro de metileno (4.6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, y cloruro de sodio saturado. Luego, se secó la capa orgánica (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un jarabe de coloración amarilla. La purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 93:7 cloroformo/metanol) produjo la amida buscada (443 mg): ESI MS *m/z* 750 $[M + H]^+$

Etapa 7: A una solución compuesta por la amida preparada en la etapa 6 (220 mg, 0.293 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) se le añadió ácido hidroclórico (750 µL, 4 M dioxano, 3.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo fue sumergido en cloruro de metileno y concentrado nuevamente bajo presión reducida. Este procedimiento se repitió hasta que se obtuvo una sustancia sólida. No se requirió una nueva purificación. La sustancia sólida se secó al vacío sobre pentóxido fosforoso a 50 °C durante 48 horas para producir el compuesto del título (120 mg) que fue caracterizado como su sal de dihidrochloruro: mp 135-136 °C; ESI MS *m/z* 650 [M

1032
1042

+ H]$^+$

EJEMPLO 2497

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxo-4-propilciclohexil)acetamida Etapa 1:

Una solución de 2-propilfenol (26.83 g, 197 mmol), carbonato de potasio (30.64 g, 221 mmol), metil ioduro (50.0 mL, 800 mmol), y 18-*crown*-6 (500 mg, 1.9 mmol) en acetona (300 mL) fue refluido durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, la sustancia sólida fue extraída por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se separó en cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con 2 N hidróxido de sodio, agua, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir la sustancia buscada: metil fenil éter (23.46 g) como un aceite, que fue utilizada sin realizarse una nueva purificación : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.16-7.11 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 1.60 (tq, J = 7, 5 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H). Etapa 2: Se añadió etanol absoluto (200 mL) seguido por tetrahidrofurano(50 mL) a -78 °C a una solución de metil fenil

1037
1043

éter descripta en la etapa 1 (10.0 g, 66.58 mmol) suspendida en anhidro amonia (700 mL). Se añadió litio metal (2.3 g, 330 mmol) a -78 °C en pequeñas partes durante ½ hora para producir una solución de coloración azul profundo. La reacción se agitó a -78 °C hasta que produjo una solución blanca. Se sacó el baño de frío, el frasco fue expuesto a la atmósfera, y se extrajo el amonio bajo una corriente de nitrógeno. El residuo sólido restante se disolvió en una cantidad mínima de agua y se acidificó a pH 3 con ácido hidroclórico 10%, y después se extrajo varias veces con dietil éter. La fase combinada de éter se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró cuidadosamente bajo presión reducida a 0 °C para obtener un aceite. El aceite se disolvió en ácido hidroclórico 10% (200 mL) y fue refluido durante 3 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente y se extrajo varias veces con dietil éter. Los extractos combinados de éter se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para producir un aceite. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 89:11 hexanos/etil acetato) se obtuvo 2-propilciclohexenona (4.43 g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 6.95-6.89 (m, 1H), 5.97 (app dt, *J* = 10, 2 Hz, 1H), 2.39-2.36 (m, 3H), 2.20-2.04 (m, 1H), 1.88-1.63

~~1035~~

1044

(m, 2H), 1.50-1.25 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7 Hz, 3H).

Etapa 3: Una solución de sodio metal (30 mg, 1.30 mmol) en etanol absoluto (4,0 mL) se agitó a -10 °C durante ½ hora. Se añadió dietil malonato (3.5 mL, 23 mmol) a -10 °C que fue seguido por la adición de una solución de 2-propilciclohexenona (3.0 g, 21.7 mmol) en etanol absoluto (3.0 mL). La mezcla de reacción se agitó durante otras 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 con ácido hidroclórico 10% y después se extrajo varias veces con dietil éter. Los extractos combinados de éter se lavaron con agua, y cloruro de sodio saturado, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para producir un aceite de coloración amarilla. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 83:17 hexanos/etil acetato) se obtuvo 2-(3-oxo-4-propilciclohexil)-ácido malónico dietil éster (5.07g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 4.21 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.30 (s, 0.5H), 3.28 (s, 0.5H), 2.67-1.55 (m, 8H), 1.43-1.11
(m, 10H), 0.90 (t, J = 7 Hz, 1.5H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 1.5H).

Etapa 4: Una solución formada por diester de la etapa 2 (2.37 g, 7.94 mmol) en 1 N hidróxido de potasio(16.27 mL, 16.27 mmol) fue refluido durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con cloruro de metileno. La fase acuosa se acidificó a pH 1-2 con

~~1036~~
1045

6 N ácido hidroclórico y posteriormente fue refluida durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta adquirir temperatura ambiente y fue extraída varias veces con cloruro de metileno. La fase orgánica combinada se lavó con agua, y cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite de coloración amarilla clara. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 66:33 hexanos/etil acetato con ácido acético glacial 1%) se obtuvo (3-oxo-4-propil-ciclohexil)-ácido acético (1.42 g): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 2.71-1.12 (m, 14H), 1.11-0.82 (m, 3H); ESI MS *m/z* 197 [M - H]-.

Etapa 5: A una solución de mezcla formada por el ácido de la etapa 4 (244 mg, 1.23 mmol) y *N,N*-diisopropil etilamina (214 µL, 1.23 mmol) en cloruro de metileno (7,0 mL) se le añadió HBTU (513 mg, 1.35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante ½ hora. A la solución anteriormente mencionada se le agregó una solución de amina (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (500 mg, 1.35 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (428 µL, 2.46 mmol) en cloruro de metileno (7,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción fue posteriormente diluida con más cloruro de metileno y lavada con bicarbonato de sodio saturado, 0.5 N ácido hidroclórico, y cloruro de sodio saturado.

~~1037~~
1046

La capa orgánica después se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un residuo aceitoso. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 7:93 metanol/cloruro de metileno) se obtuvo el compuesto del título (360 mg): mp 52-54 °C; ESI MS *m/z* 515 $[M + H]^+$

EJEMPLO 2498

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxociclohexil)acetamida

Etapa 1 Se preparó (3-Oxo-ciclohexil)-ácido malónico dietil éster en el producto de ciclohexenona 88% obtenido mediante el método anteriormente descrito para la síntesis de 2-(3-oxo-4-propil-Ciclohexil)-ácido malónico dietil éster: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 4.44-4.12 (m, 4H), 2.88-1.22 (m, 16H).

Etapa 2 Se preparó (3-Oxo-Ciclohexil)-ácido acético en el producto de 2-(3-oxo-Ciclohexil)-ácido malónico dietil éster 70% mediante el método anteriormente descrito respecto de la síntesis de (3-oxo-4-propil-Ciclohexil)-ácido acético: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 2.58-1.92 (m, 7H), 1.80-1.61 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H); ESI MS *m/z* 155 $[M - H]^-$.

1039

1047

Etapa 3: Se preparó N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxoCiclohexil)acetamida en el producto de (3-OxoCiclohexil)-ácido acético 23% a través del método descrito para la síntesis de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxo-4-propilCiclohexil)acetamida (Ejemplo2497.) mp 139.5-149.8 °C;); ESI MS *m/z* 473 $[M + H]^+$

EJEMPLO 2499

3-bencil-4-(4-butilfenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida

Etapa 1: Se añadió benzaldehído (2.81 mL, 27.15 mL) a 0 °C a una solución de 4-butil-acetofenona (5.26 mL, 27.15 mmol) en metanol (7.8 mL) y agua (13,0 mL) que contenía hidróxido de sodio (1.39 g, 34.75 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato y se lavó con agua, cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró para producir un jarabe de coloración amarilla clara. Se eliminaron las impurezas volátiles a un alto vacío a 120 °C para producir la enona buscada (6.3 g): ESI MS *m/z* 265 $[M + H]^+$

Etapa 2: Una solución formada por la enona descripta en la etapa

~~1039~~
1048

1 (2.0 g, 7.56 mmol) en anhidro dietil éter(11 mL) se añadió a -78 °C a una solución de litio metal (120 mg, 16.6 mmol) en amonio líquido seco (11 mL). La reacción se agitó a -78 °C durante ½ hora y el exceso de litio se enfrió con varias gotas de piperileno para producir una solución de coloración amarilla. Se añadió litio bromoacetato (2.75 g, 18.9 mmol) en una parte y la reacción se agitó a -78 °C durante ½ hora y después a -33 °C durante 2 horas. La reacción fue posteriormente enfriada con NH_4Cl y el recipiente abierto de la reacción se calentó hasta adquirir temperatura ambiente. El residuo se separó en etil acetato y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, cloruro de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para producir un jarabe de coloración amarilla. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 74:25:1 hexanos/etil acetato /ácido acético) se obtuvo 3-bencil-4-(4-butilfenil)-4- ácido oxobutanoico (60 mg): ESI MS *m/z* 325 $[M + H]^+$

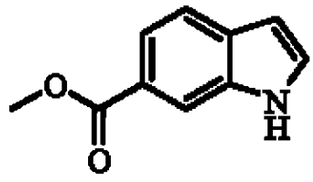
Etapa 3: Una solución de 3-bencil-4-(4-butilfenil)-4-ácido oxobutanoico (60 mg, 0.185 mmol) y HBTU (70 mg, 0.185 mmol) en cloruro de metileno (1.2 mL) que contenía *N,N*diisopropiletilamina (100 µL, 0.55 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A ella se le adicionó una solución de amina (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol (75

~~1040~~
1049

mg, 0.185 mmol) y *N*,*N*diisopropiletilamina (100 µL, 0.55 mmol) en cloruro de metileno (1.2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción posteriormente fue concentrada bajo presión reducida, diluida con cloruro de metileno, lavada con bicarbonato de sodio saturado, agua y cloruro de sodio saturado, y se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir un jarabe incoloro. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 93:7 cloroformo/metanol) se obtuvo el compuesto del título (36 mg) (mezcla diasteromérica): mp 42-45 °C; ESI MS *m/z* 641 $[M + H]^+$

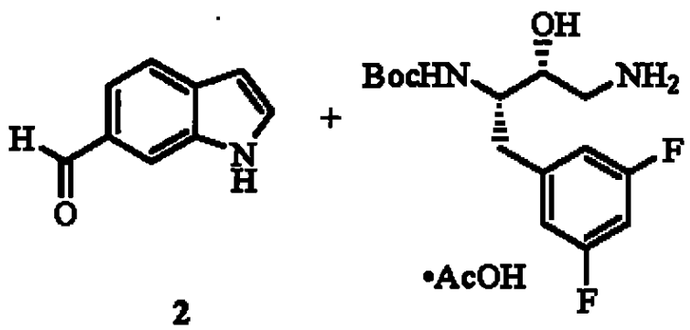
EJEMPLO 2500

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1H-indol-6-ilmetil)amino]propil}-5-metil- N^3,N^3-dipropilisoftalamida



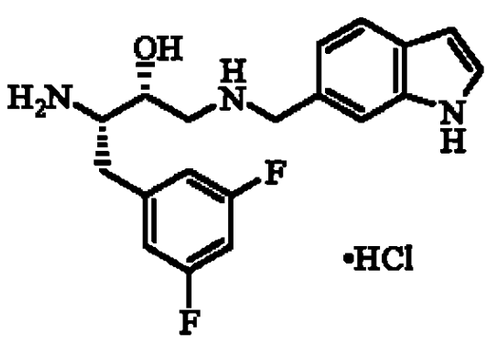
1

[0A1]
1050



2

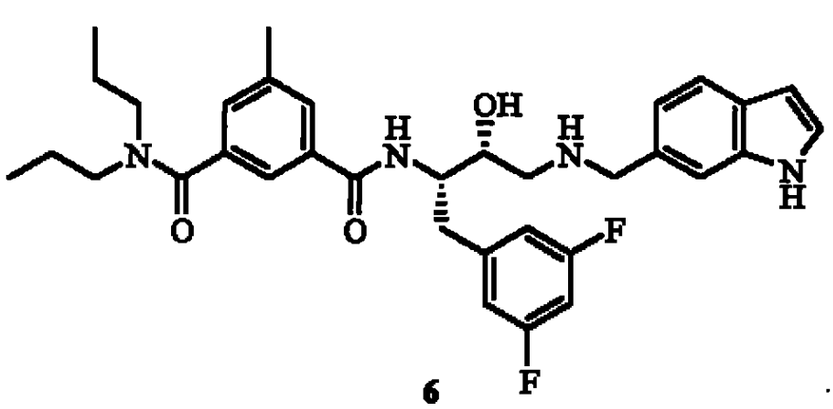
3



4

HBTU, HOBt, DIPEA

5, DCM, 20%



6

Etapa 1: A una solución de mezcla de metil 1H-indol-6-carboxilato

1042
1051

(500 mg, 2.85 mmol) en cloruro de metileno a -78 °C (11.5 mL) se le añadió diisobutilaluminum hídrido(5.70 mL, solución 1.0 M en cloruro de metileno). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C, y se calentó lentamente hasta adquirir temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción fue enfriada con metanol, lavada con sal de Rochelle (potasio tartrato de sodio acuoso saturado), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 6:1 etil acetato/hexanos) se produjo un alcohol (100 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.21 (br s, 1H), 7.62 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 6.54-6.56 (m, 1H), 4.77 (d, J = 3 Hz, 2H), 1.60 (s, 1H).

Etapa 2: A una solución de mezcla del alcohol descrito en la etapa 1 (100 mg, 0.68 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se le añadió óxido de magnesio (590 mg, 6.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora . La mezcla de reacción se filtró mediante tierra diatomea y se concentró bajo presión reducida para producir 1H-indol-6-carbaldehído (99 mg) como una sustancia sólida, que fue llevada a cabo sin realizarse una nueva purificación o caracterización. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 10.03-10.88 (m, 1H), 8.56 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz,

1043

1052

1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.46 (t, J = 3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H).

Etapa 3: A una solución de mezcla de 1H-indol-6-carbaldehído (99 mg, 0.68 mmol) y tert-butil (1S,2R)-3-amino-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato acetato 3 (256 mg, 0.68 mmol) en 2-propanol (3 mL) se le añadió borohidrido sódico (30 mg, 0.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas., se enfrió con metanol, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 1:1 etil acetato/hexanos) se obtuvo indol (50 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 8.41 (br s, 1H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 6.71-6.73 (m, 3H), 6.61-6.68 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.38 (br s, 2H), 4.66 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.49-3.54 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.62-2.73 (m, 3H), 1.35 (s,9H).

Etapa 4: A una solución de mezcla formada por el indol mencionado en la etapa 3 (50 mg, 0.11 mmol) se le añadió ácido hidroclórico (0.27 mL, solución 4.0 M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se diluyó con etil éter, y se concentró bajo presión reducida para producir (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(1H-indol-6-ilmetil)amino]butan-2-ol hidrocloruro 4 (70 mg): ESI MS m/z 346 $[M + H]^+$

1044

1053

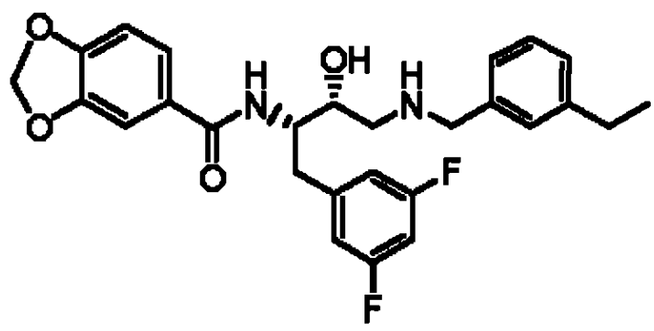
Etapa 5: A una solución de mezcla de 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-ácido metilbenzoico (5) (29 mg, 0.11 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se le añadió HBTU (64 mg, 0.17 mmol), HOBt (23 mg, 0.17 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0.075 mL, 0.44 mmol), seguido por (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(1H-indol-6-ilmetil)amino]butan-2-ol hidrocloruro 4 (70 mg, 0.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. De la purificación por cromatografía de flash en columna (sílice, 89:10:1 cloroformo/metanol/hidróxido de amonio) se obtuvo el compuesto del título (6) (13 mg): mp 135-137 °C; ESI MS *m/z* 591 $[M + H]^+$

EJEMPLO 2501

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

1045

1054



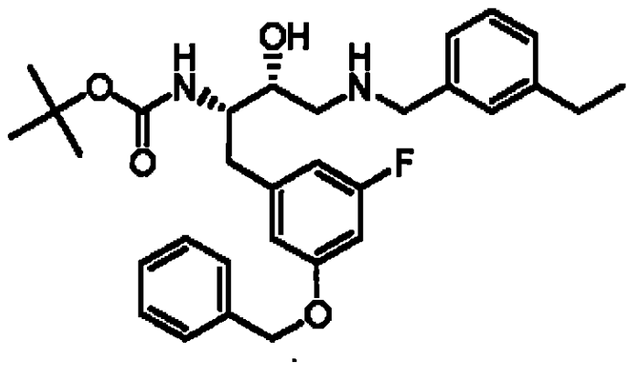
A una solución de ácido piperolínico (0.500g, 3.01 mmol), EDC (0.867g, 4.52 mmol), HOBT (0.611g, 4.52 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se le añadió una solución de TEA (1.67 mL, 12.04 mmol), 3-Amino-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-etil-bencilamino)-butan-2-ol (1.693g, 3.01 mmol), y DMF anhidro (5 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante toda la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción enfriada con bicarbonato de sodio 10% (acuosa) se extrajo con etil acetato. La capa orgánica lavada con 1N HCl, seguida por un baño con bicarbonato de sodio 10% (acuoso). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y posteriormente se concentró al vacío, obteniéndose el producto . (ES+: 483.2)

EJEMPLO 2502

tert-butil (1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-3-[(3-

1046
1055

etilbencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato



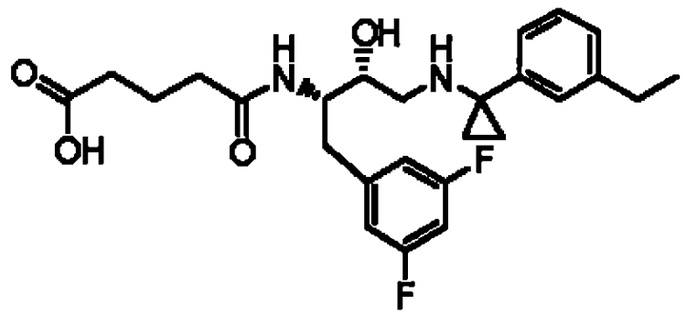
Se disolvió [2-(3-Benciloxi-5-fluoro-fenil)-1-oxiranil-etil]-ácido carbámico tert-butil éster (3.33 g, 8.59 mmol) y m-etil bencilamina (2.32 g, 17.19 mmol) en isopropil alcohol (80 ml) y fue refluido durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío para remover el isopropil alcohol. El líquido Amarillo fue disuelto en etil acetato (30 ml), y posteriormente fue lavado con 1N HCl (3x100 ml). Las capas acuosas se combinaron y después se extrajeron con etil acetato (2x100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con bicarbonato de sodio 10% (acuoso, 3x100 ml), seguido por un baño de solución salina. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, después se concentró al vacío, para obtener el producto (4.31 g). (ES+: 523.9)

EJEMPLO 2503

1047

1056

5-[((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)amino]-5-ácido oxopentanoico



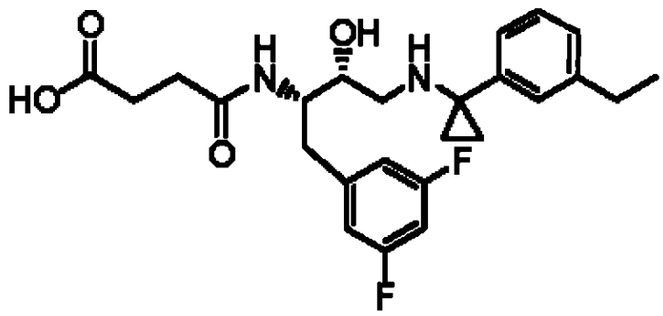
A una solución de 3-Amino-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-[1-(3-etil-fenil)-ciclopropilamino]-butan-2-ol (0.500g, 1.387 mmol) en cloroformo (7 ml) se le añadió TEA (0.58 ml, 4.161 mmol) con agitación bajo nitrógeno durante 30 minutos. A esta solución se le añadió anhídrido glutárico (0.158g, 1.387 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche a 50°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, obteniéndose el producto. (ES+: 475.2)

EJEMPLO 2504

4-[((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)amino]-4-ácido

~~1048~~ 1057

oxobutanoico

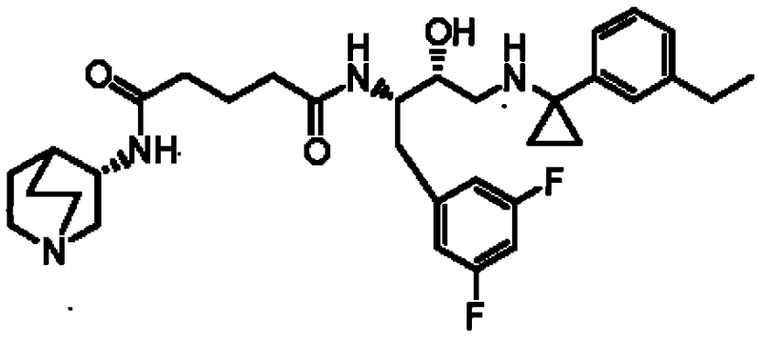


A una solución de 3-Amino-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-[1-(3-etil-fenil)-ciclopropilamino]-butan-2-ol (0.500g, 1.387 mmol) en cloroformo (7 ml) se le añadió TEA (0.58 ml, 4.161 mmol) con agitación bajo nitrógeno durante 30 minutos A esta solución se le añadió anhídrido succínico (0.138g, 1.387 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche a 50°C. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se concentró al vacío, obteniéndose el producto. (ES+: 461.2)

EJEMPLO 2505

Compuesto ácido fórmico con N1-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-N5-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)pentanediamida (1:1)

1049
1058



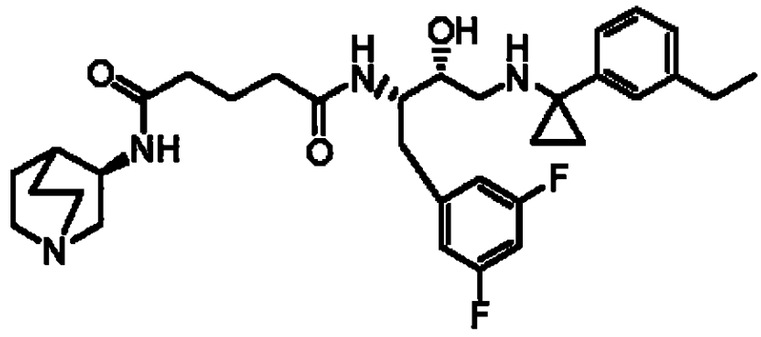
A una solución de R-aminoquinuclidin (0.084g, 0.421 mmol) TEA (0.294 ml, 2.11 mmol), y DMF anhidro (2.5 ml) se le añadió 5-[((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)amino]-5-ácido oxopentanoico (0.200g, 0.421 mmol), EDC (0.121g, 0.632 mmol), HOBT (0.085g, 0.632 mmol) bajo nitrógeno , con agitación a 45°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió con bicarbonato de sodio 10% (acuoso) y posteriormente se extrajo con etil acetato y se concentró al vacío, obteniéndose el producto (0.122g). Prep-HPLC dio como resultado el producto en su formato de sal. (ES+: 583.3)

EJEMPLO 2506

Compuesto ácido fórmico con N1-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-

1050
1059

il]-N5-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)pentanediamida (1:1)

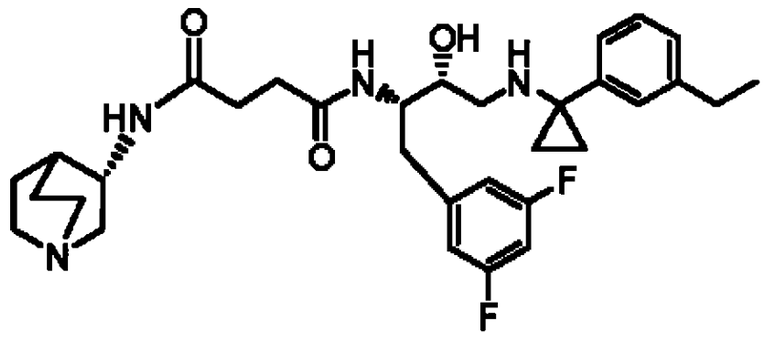


A una solución de S-aminoquinuclidina (0.084g, 0.421 mmol) TEA (0.294 ml, 2.11 mmol), y DMF anhidro (2.5 ml) se le añadió 5-[((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)amino]-5-ácido oxopentanoico (0.200g, 0.421 mmol), EDC (0.121g, 0.632 mmol), HOBT (0.085g, 0.632 mmol) bajo nitrógeno , con agitación a 45°C durante toda la noche. La mezcla de reacción fue enfriada con bicarbonato de sodio 10% (acuoso) y después se extrajo con etil acetato que después fue concentrado al vacío, obteniéndose el producto (0.065g). Prep-HPLC dio como resultado el producto en su formato de sal. (ES+: 583.3)

EJEMPLO 2507

~~1051~~
1060

Compuesto ácido fórmico con N1-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-N4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)succinamida (1:1)



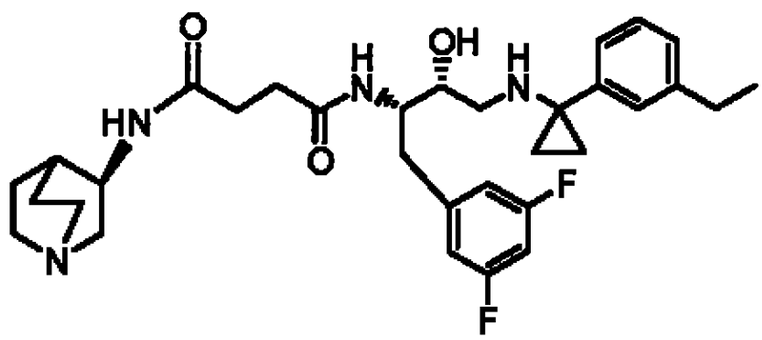
A una solución de R-aminoquinuclidina (0.086g, 0.434 mmol) TEA (0.302 ml, 2.17 mmol), se añadió y DMF anhidro (2.5 ml) 4-[((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)amino]-4-ácido oxobutanoico (0.200g, 0.434 mmol), EDC (0.125g, 0.651 mmol), y HOBT (0.088g, 0.651 mmol) bajo nitrógeno , con agitación a 45°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió con bicarbonato de sodio 10% (acuoso) y después se extrajo con etil acetato y se concentró al vacío, para obtener el producto (0.200g). Prep-HPLC dio como resultado el en su formato de sal. (ES+: 569.3)

1052

1061

EJEMPLO 2508

Compuesto ácido fórmico con N1-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-N4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)succinamida (1:1)

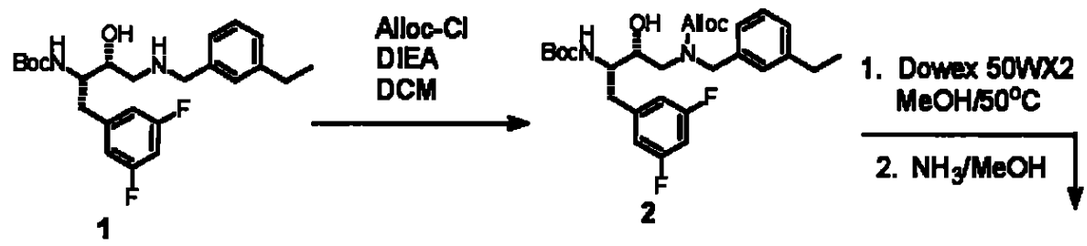


A una solución de S-aminoquinuclidina (0.086g, 0.434 mmol) TEA (0.302 ml, 2.17 mmol), y DMF anhidro (2.5 ml) se le añadió 4-[((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)amino]-4-ácido oxobutanoico (0.200g, 0.434 mmol), EDC (0.125g, 0.651 mmol), y HOBT (0.088g, 0.651 mmol) bajo nitrógeno , con agitación a 45°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió con bicarbonato de sodio 10% (acuoso) y después se extrajo con etil acetato y se concentró al vacío, obteniéndose el producto

1053
1062

(0.093g). Prep-HPLC dio como resultado el producto en su formato de sal. (ES+: 569.3)

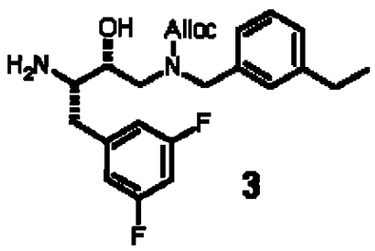
EJEMPLO 2508



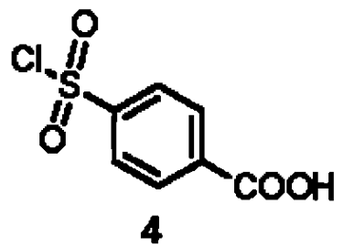
1

2

1.

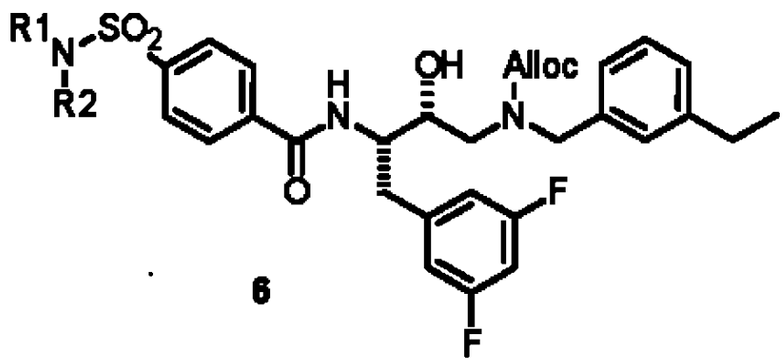


3

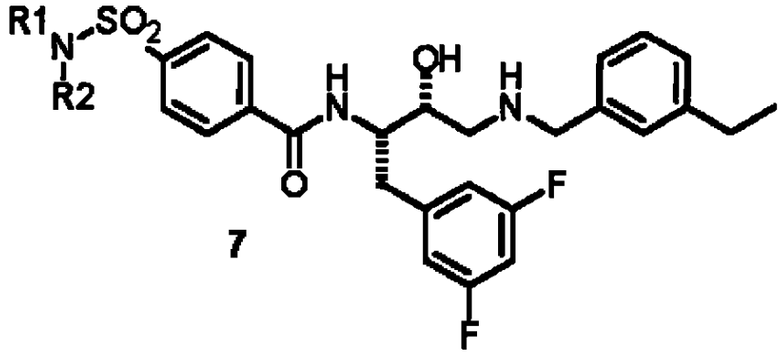


4

1054
1063



6



7

MP significa resina macroporosa.

2: Una solución de 1 (2.50g; 5.75mmol) y DIEA (1.20mL; 6.90mmol) en DCM (100mL) se enfrió mediante un baño de hielo/agua. Se adicionó cloroformato allil (0.73mL; 6.90mmol), y se dejó que la reacción adquiera temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se lavó con K_2CO_3 10% (100mL), agua (100mL), solución salina (100mL), y se secó sobre Na_2CO_3. La cromatografía de flash sobre 90g gel de sílice con 0-30% EtOAc/ heptano produjo 2.88g (5.55mmol; 96%) 2 como una sustancia sólida blanca .

~~1055~~
1064

3: Una solución de 2 (2.88g; 5.55mmol) y Dowex 50WX2 (Aldrich; 8.88g; aproximadamente 44.4mmol) en MeOH (100mL) se calentó a 50°C durante 5.25h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La resina se lavó bien con MeOH, y el producto fue eluído con aprox. 3.5M amonio en MeOH. Después de eliminar el solvente, 2.11g (5.04mmol; 91%) 3 fue recogido en la forma de una sustancia sólida blanca cerosa.

5: Se agregaron las aminas adecuadas (0.3mmol) a los frascos que contenían 4-(clorosulfonil)ácido benzoico 4 (2.0mL de una solución 0.05M de THF) plus 1eq. de DIEA si fuera necesario(para liberar las sales amina hidrocloruro). Los frascos se agitaron sobre un agitador orbital a temperatura ambiente /250rpm durante 18 horas. Se añadió resina MPisocianato (aproximadamente 0.6mmol) a cada frasco, los que fueron calentados a 60°C durante 5 horas. Las reacciones se filtraron, la resina se lavó bien con THF, y se concentró.

6: Los ácidos 5 se acoplaron al TSI protegido por Alloc 3 utilizando HATU (1.2eq.) y DIEA (2.4eq.) en DMF durante 18 horas a temperatura ambiente. Después se agregó MP-isocianato (3eq.) y MP-carbonato (1eq.), y las reacciones se agitaron durante 4 horas

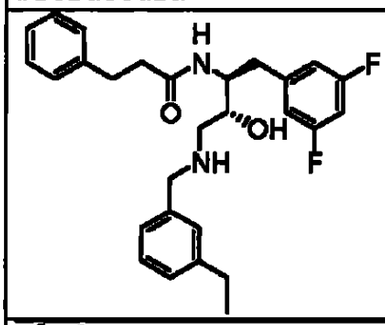
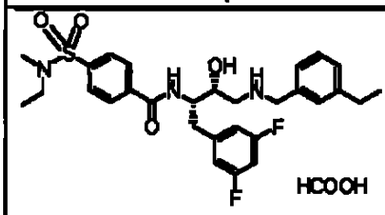
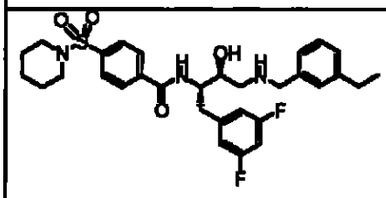
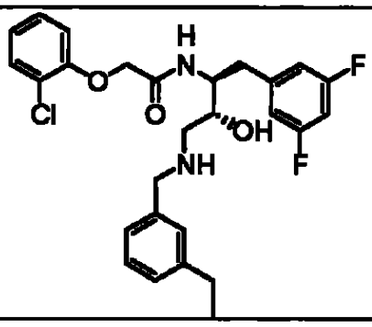
1056
1065

a temperatura ambiente. Las reacciones se filtraron, las resinas se lavaron bien con 1,2-dicloroetano, y se concentraron. los residuos se disolvieron en 1,2-dicloroetano (1.5mL), se lavaron con ácido cítrico 1 M(1.5mL) y se cargaron en cartuchos el producto fue eluido con 1,2-dicloroetano (2x6mL), y concentrado al vacío.

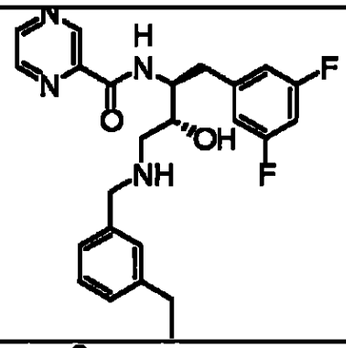
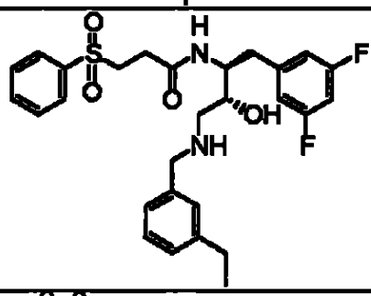
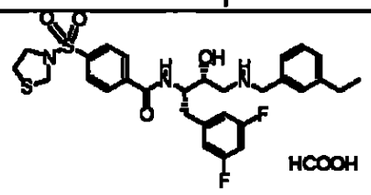
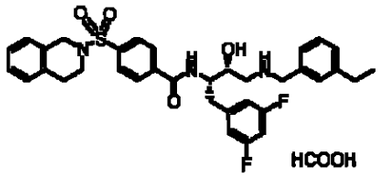
7: Los productos intermedios Alloc 6 quedaban desprotegidos utilizando $Pd(Ph_3P)_4$ (0.15eq.) y 1,3-ácido dimetilbarbitúrico (20eq.) en THF a 60°C durante 3 horas. Los frascos de la reacción fueron concentrados al vacío, y SCX se llevó a cabo cargando la mezcla de reacción cruda en cartuchos SCX de 1000mg/, utilizando 5mL MeOH. Los cartuchos se lavaron bien con MeOH, y los producto se eluyeron con aprox.3.5M amonio en MeOH. Si fuera necesario, los productos finales se purificaron a través de un preparativo UV HPLC.

Los siguientes compuestos fueron preparados utilizando la metodología anteriormente prescripta.

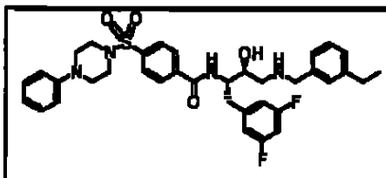
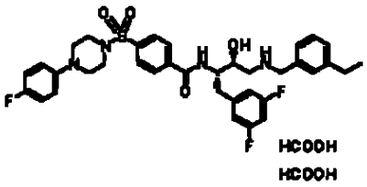
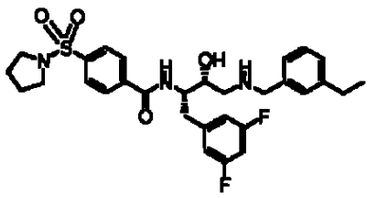
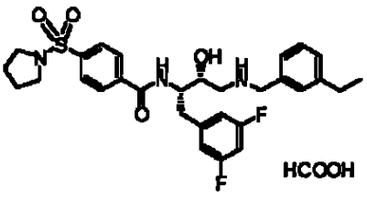
1057 1066

Estructura	Nombre del compuesto	OAMS
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenilpropanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	467.3
	compuesto ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[etil(metil)amino]sulfonil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	560.1
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	586.2
	2-(2-clorofenoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	503.3

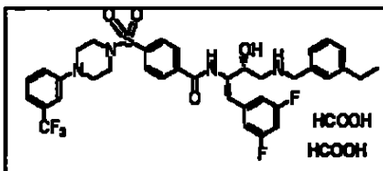
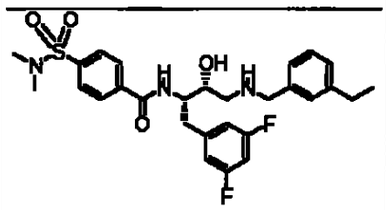
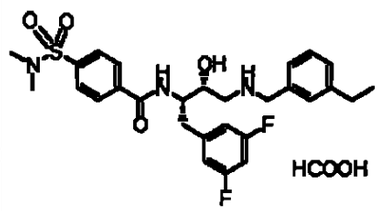
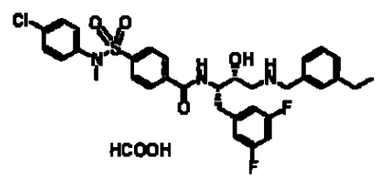
1058
1067

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pirazina-2-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	441.2
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(fenilsulfonil)propanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	531.2
	Compuesto ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-tiazolidin-3-ilsulfonil)benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	589.9
	Compuesto ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	634.0
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-	663.0

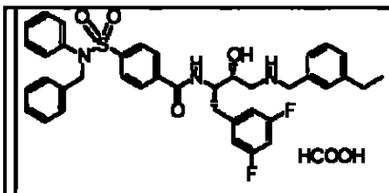
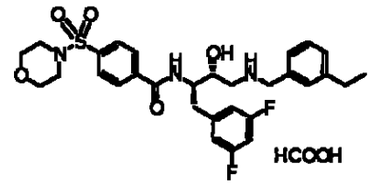
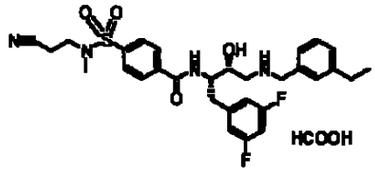
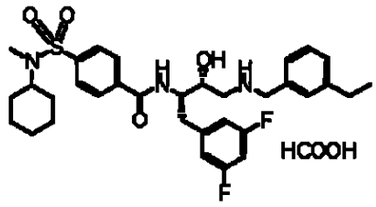
1059
1068

	difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(4-fenilpiperazin-1-il)sulfonil]benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
 HCOOH HCOOH	Compuesto ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}benzamida (2:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	680.9
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	572
 HCOOH	compuesto ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	572.0
	compuesto ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-	731.0

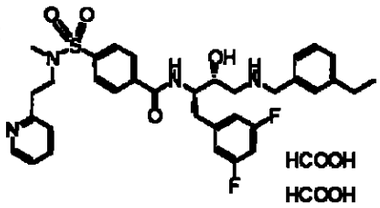
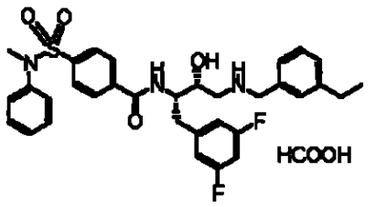
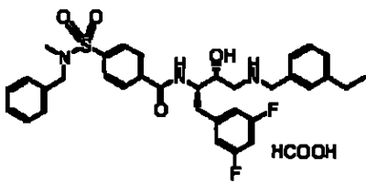
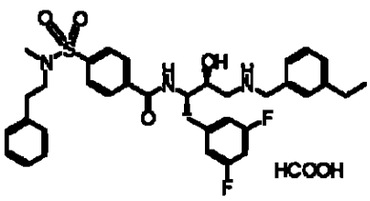
~~1060~~ 1069

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-({4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}sulfonil)benzamida (2:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(dimetilamino)sulfonil]benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	546
	compuesto ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(dimetilamino)sulfonil]benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	546.0
	compuesto ácido fórmico con 4-{[(4-clorofenil)(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	642.0

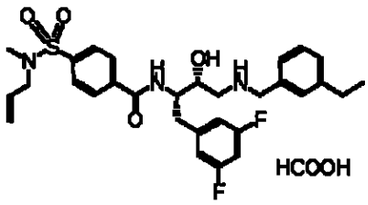
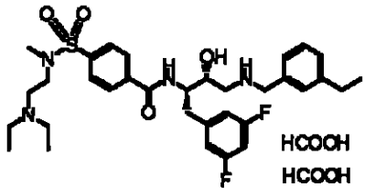
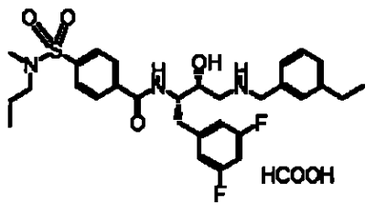
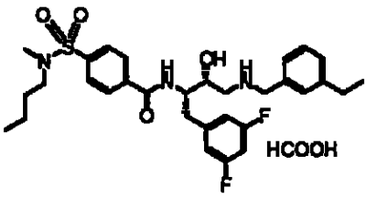
1061
1070

	compuesto ácido fórmico con 4-{[bencil(fenil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	684.1
	compuesto ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(morfolin-4-ilsulfonil)benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	588.1
	compuesto ácido fórmico con 4-{[(2-cianoetil)(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	585.0
	compuesto ácido fórmico con 4-{[Ciclohexil (metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	614.0
	compuesto ácido	637.0

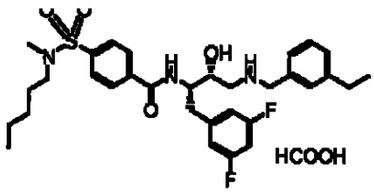
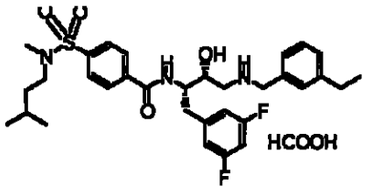
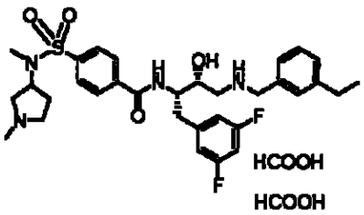
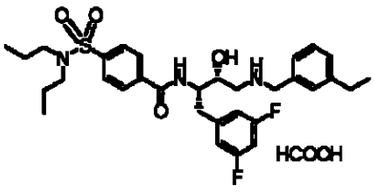
1062
1071

	fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[metil(2-piridin-2-iletil)amino]sulfonil}benzamida (2:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	compuesto ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[metil(fenil)amino]sulfonil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	608.1
	compuesto ácido fórmico con 4-{[bencil(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	622.1
	compuesto ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[metil(2-feniletil)amino]sulfonil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	636.1

1063
1072

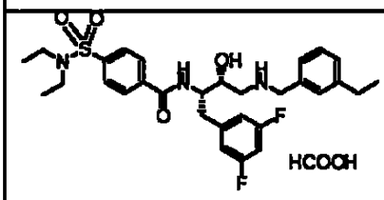
	compuesto ácido fórmico con 4-{[allyl(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	572.1
	compuesto ácido fórmico con 4-{[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (2:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	631.1
	compuesto ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[metil(propil)amino]sulfonil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	574.1
	compuesto ácido fórmico con 4-{[butil(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	588.1
	compuesto ácido	602.1

1064
1073

	fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[metil(pentil)amino]sulfonil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	compuesto ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[isopentil(metil)amino]sulfonil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	602.1
	compuesto ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]sulfonil}benzamida (2:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	615.0
	compuesto ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(dipropilamino)sulfonil]benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de	602.0

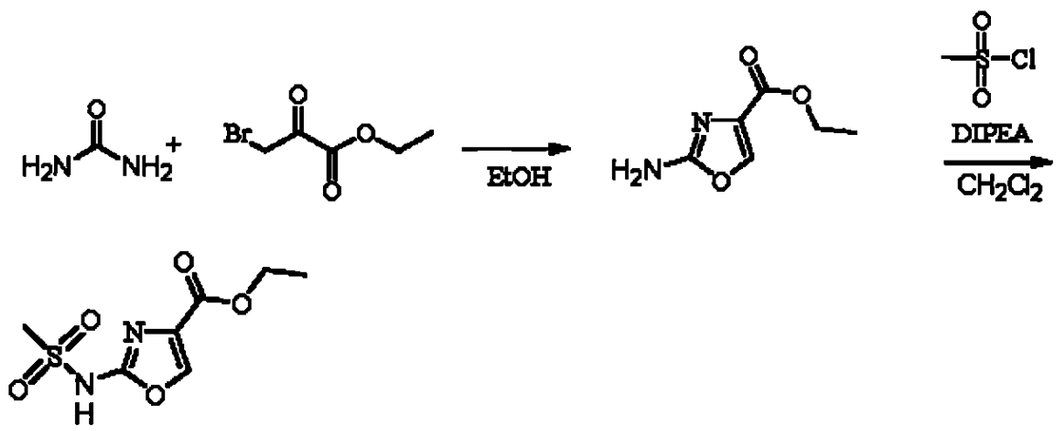
~~1065~~

1074

	referencia) compuesto ácido fórmico con 4-[(dietilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	574.0

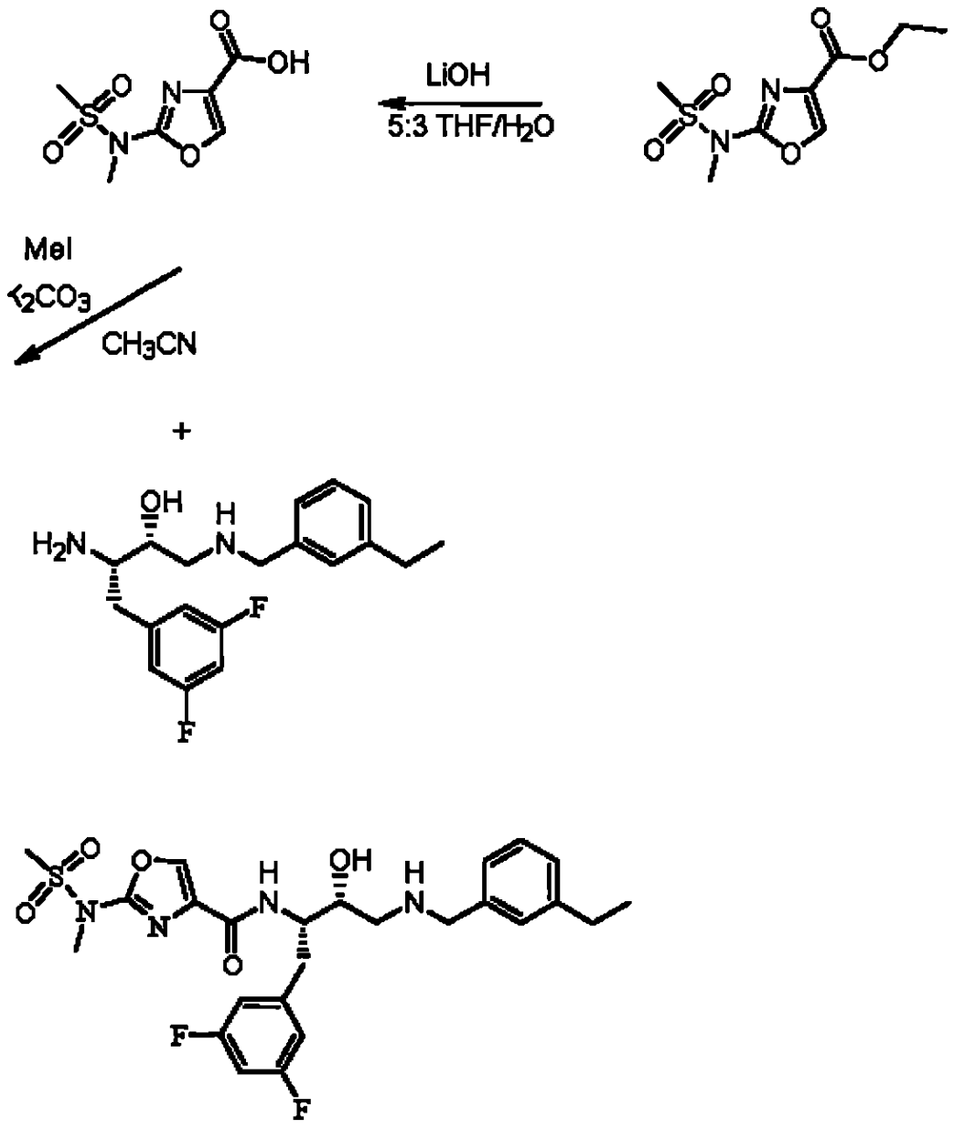
EJEMPLO 2509

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[metil(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-carboxamida



1066

1075



etil 2-amino-1,3-oxazol-4-carboxilato

Etapa 1. En un matraz de base redonda de 250 ml se añadió (20g, 0.3332 moles) urea, (150ml) etanol y (42.42g, 0.2175 moles,

~~1067~~
1076

0.65eq) etilbromopiruvato. Después, la mezcla se calentó bajo agitación a reflujo durante 16 horas. La solución de reacción cambió de un color amarillo a tener una coloración roja. La solución de reacción se evaporó hasta secarse y el producto crudo se sumergió en (50ml) de agua y (150ml) de etil acetato. El pH e ajustó de 1 a 10 utilizando 2N hidróxido de sodio, y cambiando de ser una mezcla bifásica a una roja oscura. La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con etil acetato. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y solución salina. La solución amarilla resultante se concentró a ~50ml, lo que hizo que una sustancia sólida blanca se precipitara. La sustancia sólida se filtró y se lavó con etanol y dietil éter. El licor madre se evaporó hasta secarse y la sustancia sólida resultante fue sumergida en (150ml) etil acetato y se concentró a ~50ml. Una sustancia sólida blanca se precipitó. La mezcla se enfrió en un baño helado, y la sustancia sólida se filtró y se lavó con etanol y dietil éter para producir etil 2-amino-1,3-oxazol-4-carboxilato(14.79 g).

etil 2-[(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-carboxilato

Etapa 2. Se agregó un frasco con tapa a rosca de 20 ml (1g, 5.8069 mmoles) etil 2-amino-1,3-oxazol-4-carboxilato, (10ml) diclorometano y (1.39ml, 7.9797mmoles, 1.25 eq.) N,N

diisopropiletilamina. Posteriormente a la reacción se le añadió (0.545ml, 7.0415 mmoles, 1.1 eq.) metanosulfonil cloruro, y la reacción se agitó durante 14 horas. Después la reacción después fue evaporada hasta secarse y se purificó utilizando una columna Biotage de gel de sílice, que dio como resultado (272mg) de etil 2-[(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-carboxilato.
etil 2-[metil(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-carboxilato

Etapa 3. A un matraz de base cilíndrica de 25 ml bajo N2 se le agregó (101.8mg, 0.4346 mmoles) etil 2-[(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-carboxilato, (180.2mg, 1.3038 mmoles, 3.0 eq.) carbonato de potasio, y (5ml) acetonitrilo. La mezcla después se agitó a temperatura ambiente mientras (33.8 µl, 0.5429 mmoles, 1.25 eq.) se añadía iodometano. Se dejó que la reacción adquiriera temperatura ambiente durante 3 horas. El electrospray mass spec indicó que en su mayoría era material inicial. La línea de N2 fue eliminada y se agregó más (40µl, 0.6425 mmoles, 1.5 eq.) iodometano. La reacción se dejó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se enfrió con (5ml) 1N HCl y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y posteriormente se evaporó hasta secarse. El aceite resultante fue purificado por HPLC preparatorio , dando como resultado (70mg) de etil 2-[metil(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-

1069
1078

carboxilato.

2-[metil(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-ácido carboxílico

Etapa 4. A un matraz de base cilíndrica de 50 ml se le agregó (61mg, 0.2457 mmoles) etil 2-[metil(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-carboxilato, (51.5mg, 1.2274 mmoles, 5.0 eq.) hidróxido de litio, (2.5ml) tetrahidrofurano y (1.5ml) agua. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante ~2 horas. La reacción se completó mediante mass spec electrospray. La reacción se trabajó agregando (5ml) 1N HCl y después extrayéndola con etil acetato. La capa orgánica se lavó con agua y le solución salina y después se secó con sulfato de magnesio. La solución después se evaporó hasta secarse, produciendo (44.6mg) de 2-[metil(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-ácido carboxílico.

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[metil(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-carboxamida

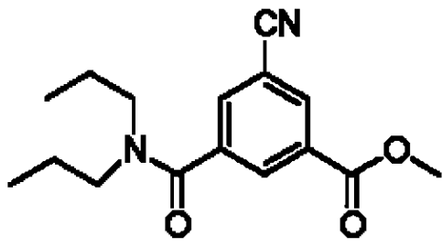
Etapa 5. A un frasco de tapa a rosca de 7 ml se le agregó (20.9mg, 0.0949 mmoles) 2-[metil(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-ácido carboxílico, (36.7mg, 0.1097 mmoles, 1.15 eq.) (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(3-etilbencil)amino]butan-2-ol y (54.6mg, 0.1436 mmoles, 1.5 eq.)

1079

HATU, seguido por (1.25ml) N,N-dimetilformamida . La reacción se colocó en un agitador orbital y se dejó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió con (2ml) 1N HCl. La solución clara se extrajo tres veces con etil acetato y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de carbonato de sodio saturada y posteriormente con solución salina. La solución se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para formar un aceite claro que fue purificado por HPLC preparatorio , lo cual dio como resultado N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[metil(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-carboxamida (15.7mg).

EJEMPLO 2510

metil 3-ciano -5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato



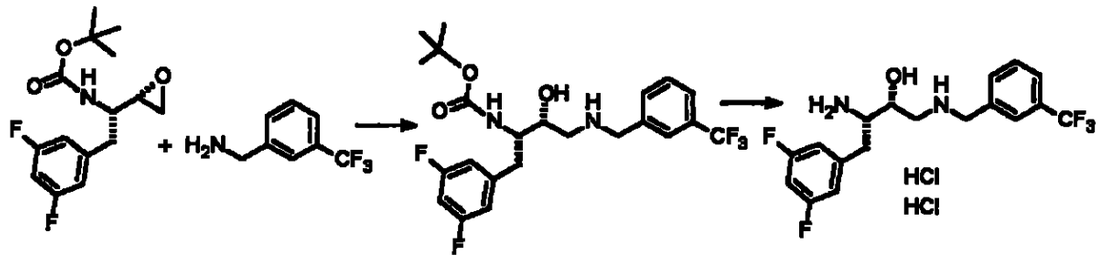
Una solución de etil 3-bromo-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato (Preparación 3) (0.15 g), cobre (I) cianuro, y

10771
1080

NMetilpirrolidinona (1 mL) se calentó a 150 °C durante toda la noche, momento en el que la mezcla se enfrió y se separó en etil acetato y HCl acuoso (1N). La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se concentró bajo presión reducida, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando etil acetato -hexano (20/80) para producir 0.066 g del producto buscado. ms (M + H) 289.2. Ver también la preparación 7 para la preparación del ácido.

EJEMPLO 2511

(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}butan-2-ol dihidrocloruro



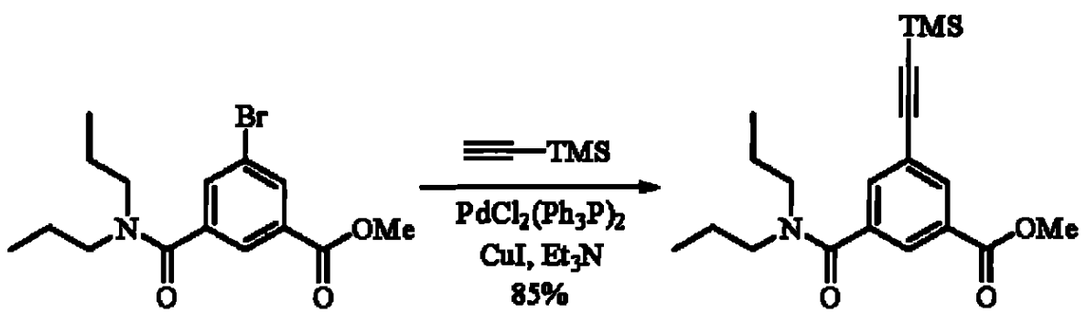
Una mezcla de [oxirano] (1,0 g) y 3-(trifluorometil)bencilamina (1,2 g) en isopropil alcohol (25 mL) fue agitada a reflujo durante 4 horas, momento en el que la mezcla se enfrió y el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se divide

1082
1081

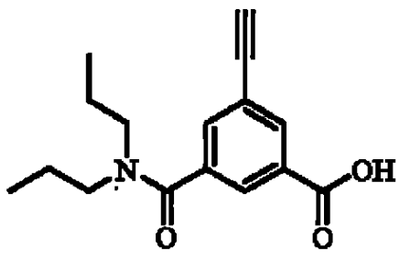
en etil acetato y HCl acuoso (1N) y las capas orgánicas se secaron (sulfato de sodio), se concentraron, y se cromatografiaron sobre gel de sílice utilizando metanol-diclorometano (5/95) para producir 1,0 g de tert-butil (1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propilcarbamato. El grupo carbamato fue posteriormente eliminado esencialmente utilizando el método descrito en el Ejemplo 2472.

EJEMPLO 2512

3-[(dipropilamino)carbonil]-5-ácido etinil benzoico



25 26



Paso 1: Se calentó a reflujo una solución de metil 3-bromo-5-[(dipropilamino)carbonil]benzoato (25) (200 mg, 0,58 mmol), $PdCl_2(Ph_3P)_2$ (16 mg, 0,03 mol %) y CuI (6 mg, 0,05 mol %) en trietilamina (1,2 mL). Se agregó (Trimetilsilil) acetileno (100 µL, 0,7 mmol), y la solución de color amarillo intenso rápidamente se tornó anaranjada y luego marrón en un minuto. Se revolvió la mezcla de reacción durante 3 horas, luego se enfrió a

1074
1083

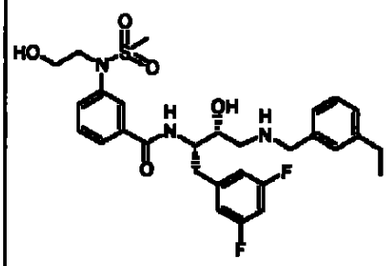
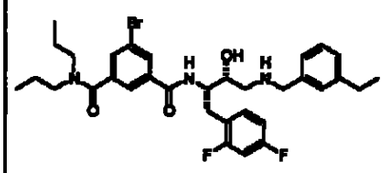
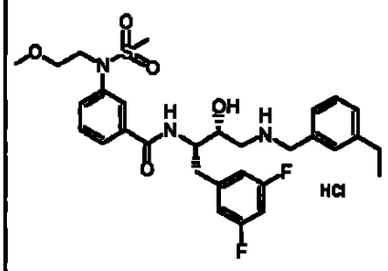
temperatura ambiente, se diluyó con H2O (20 mL), y se extrajo con CHCl3 (3 x 15 mL). Se lavaron los orgánicos combinados con NaCl saturado (20 mL), luego se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-[(trimetilsilil)etinil]benzoato **26** (185,5 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d 7,95 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,25 (br s, 2H), 2,95 (br s, 2H), 1,49 (br s, 2H), 1,34 (br s, 2H), 0,79 (br s, 3H), 0,56 (br s, 3H), 0,06 (s, 9H).

Paso 2: A una solución de mezcla de metil 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-[(trimetilsilil)etinil]benzoato **26** (185,3 mg, 0,49 mmol) en MeOH (2,5 mL) se le agregó una solución KOH (2,9 mL de una solución de 1 M en H2O, 2,9 mmol). La solución marrón homogénea resultante se convirtió en una suspensión blanca/marrón, y luego en una solución de color marrón claro. Se revolvió la mezcla de reacción durante 4 horas, se diluyó con CHCl3 (40 mL), se separó y la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener 3-[(dipropilamino)carbonil]-5-ácido ethinilbenzoico **27** (141,8 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d 8,22 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1 Hz, 1H), 3,48 (br s, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,16 (br s, 2H), 1,71 (d, J = 7 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 7 Hz, 2H),

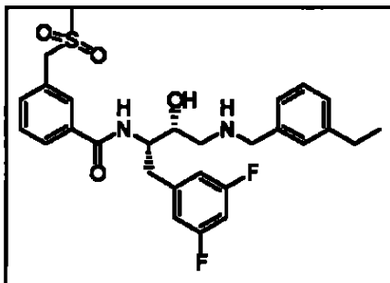
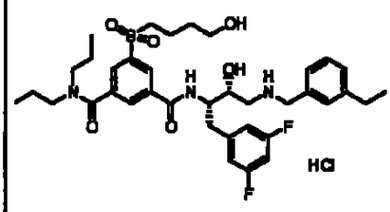
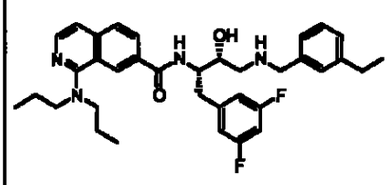
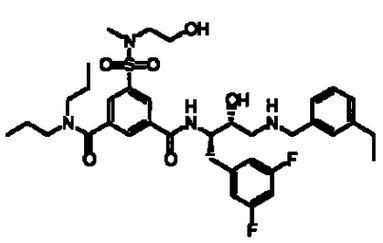
1075
1084

1,00 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,78 (d, J = 7 Hz, 3H).

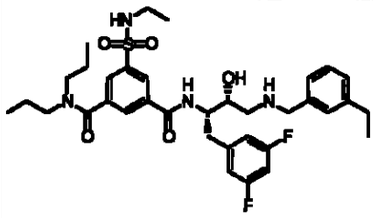
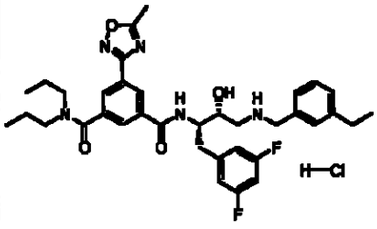
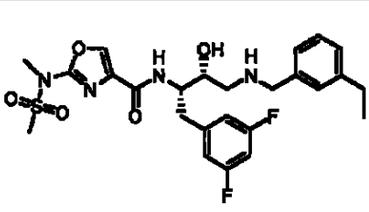
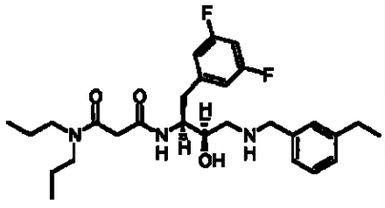
Los siguientes compuestos también se prepararon utilizando los procedimientos descriptos anteriormente y las fórmulas descriptas a continuación.

ESTRUCTURA	NOMBRE DEL COMPUESTO	MASS ESPEC
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	*575.3
	5-bromo-N1-{(1S,2R)-1-(2,4-difluorobencil)-3-[(3-etillbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N3,N3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**644, 646
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]benzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**590

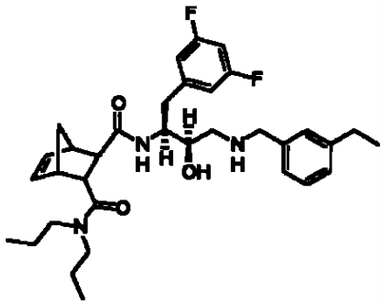
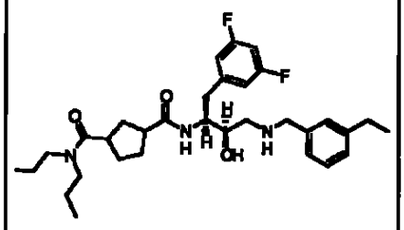
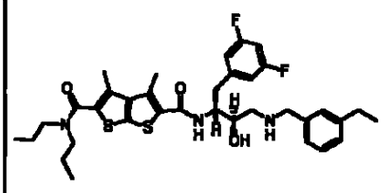
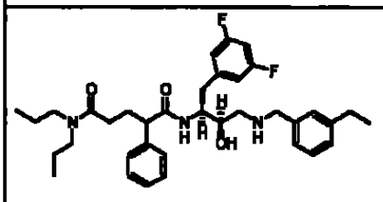
1086. 1085

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-[(metilsulfonilo)metil]benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**531
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-[(4-hidroxibutil)sulfonil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**702
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-(dipropilamino)isoquinolina-7-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**589.4
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por	**703

~~1077~~ 1086

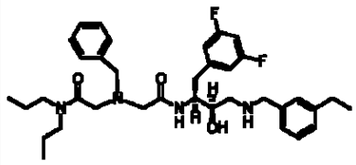
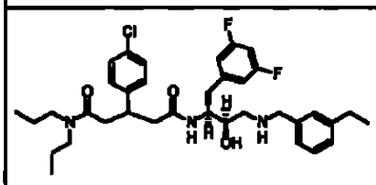
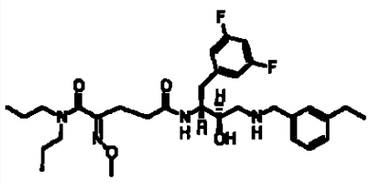
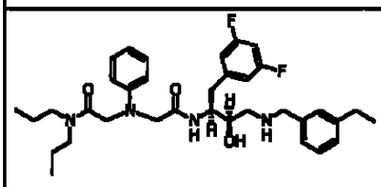
	ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-[(etilamino)sulfonil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**673
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**648.4
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-[metil(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**** 537.3 (+)
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^3,N^3-dipropilmalonamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1077
1087

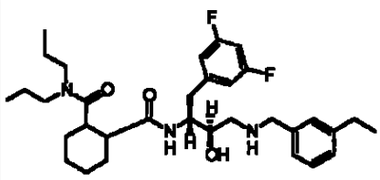
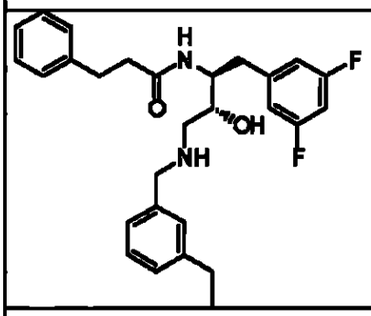
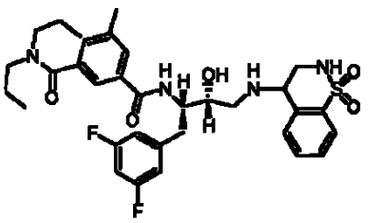
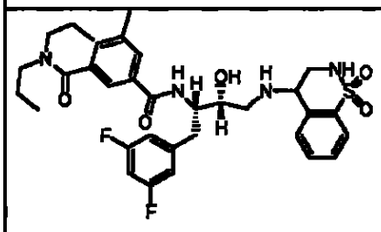
	N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^3,N^3-dipropilbiciclo[2.2.1]hept-5-ano-2,3-dicarboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^3,N^3-dipropilciclopentano-1,3-dicarboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3,4-dimetil-N^5,N^5-dipropiltieno[2,3-b]tiofeno-2,5-dicarboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-fenil-N^5,N^5-dipropilpentanodiamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1079

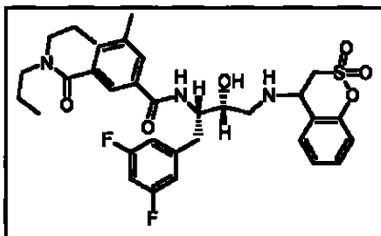
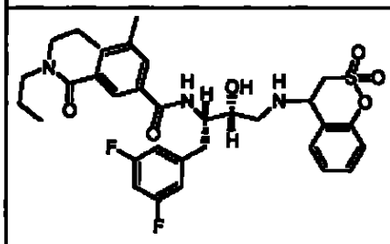
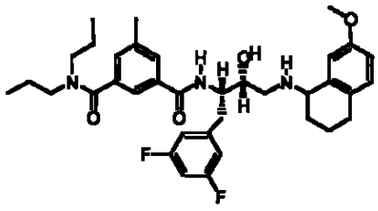
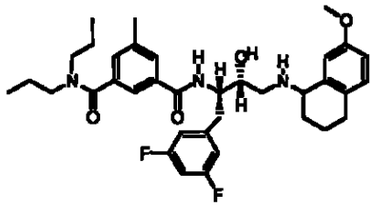
1088

	N^2-bencil-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^2-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]glicinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-(4-clorofenil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^5,N^5-dipropilpentanodiamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	(2E)-N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(metoxiimino)-N^1,N^1-dipropilpentanodiamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^2-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]-N^2-fenilglicinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

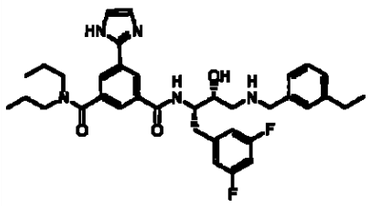
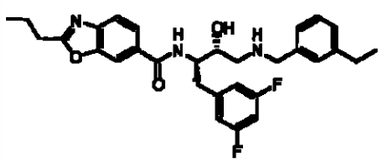
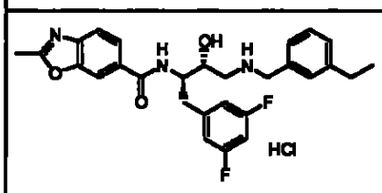
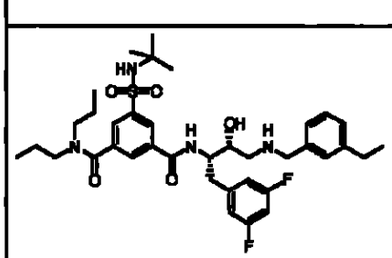
1080
1089

	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^2,N^2-dipropilciclohexano-1,2-dicarboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-fenilpropanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	***467.3
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina-4-il)amino]-2-hidroxipropilo}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina-4-il)amino]-2-hidroxipropilo}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

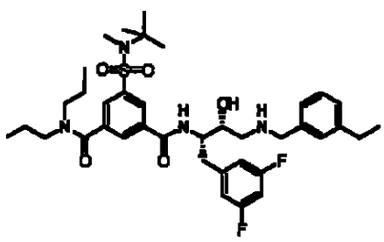
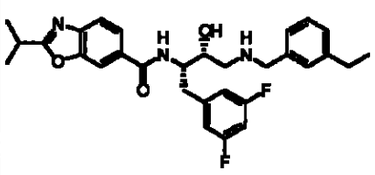
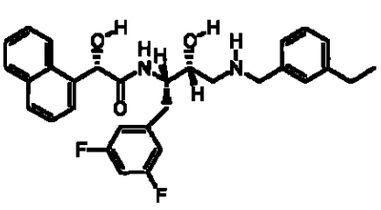
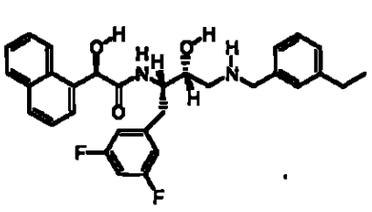
1084
1090

	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dioxido-3,4-dihidro-1,2-benzoxati-in-4-il)amino]-2-hidroxipropilo}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dioxido-3,4-dihidro-1,2-benzoxati-in-4-il)amino]-2-hidroxipropilo}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de	

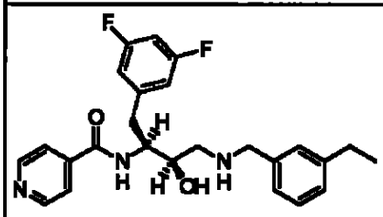
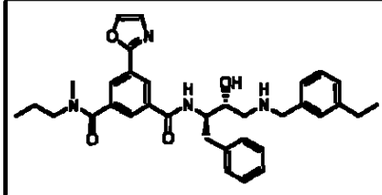
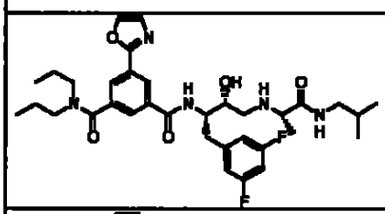
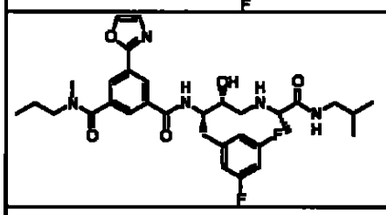
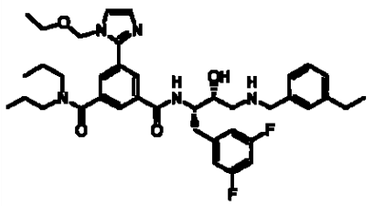
1091

	referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(1H-imidazol-2-il)-N^3,N^3-Dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	*632.3
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-propil-1,3-benzoxazol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**522
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-metil-1,3-benzoxazol-6-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**494
	5-[(tert-butilamino)sulfonil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por	**701

1083
1092

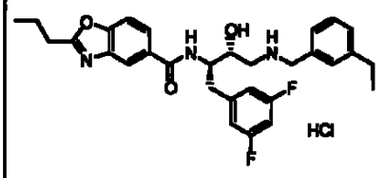
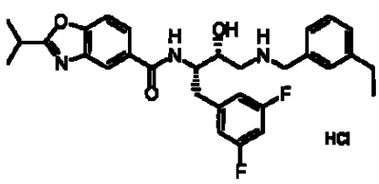
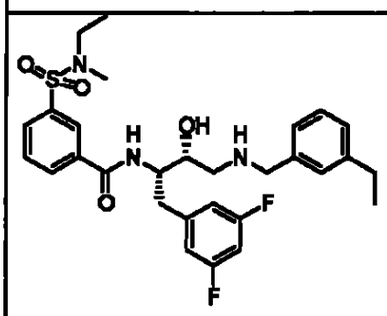
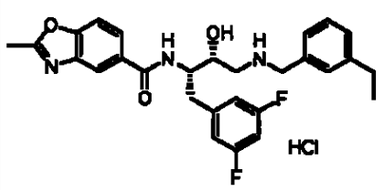
	ACD/Software de referencia)	
	5-{[tert-butil (metil)amino] sulfonil}-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**715
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-isopropil-1,3-benzoxazol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**522
	(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-hidroxi-2-(1-naftil)etanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	(2R)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-hidroxi-2-(1-naftil)etanamida	

~~1084~~ 1093

	(Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}isonicotinamida (Elaborado por ACD/software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^3-metil-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3-propilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**569.3
		**642.3
		**614.4
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-[1-(etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de	**690.3

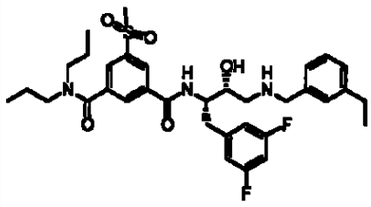
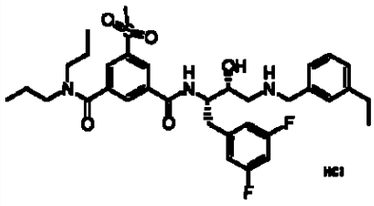
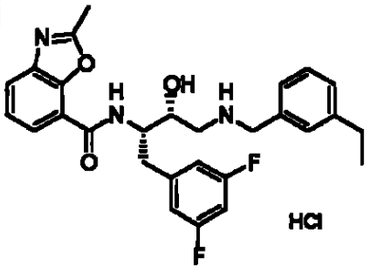
1085

1094

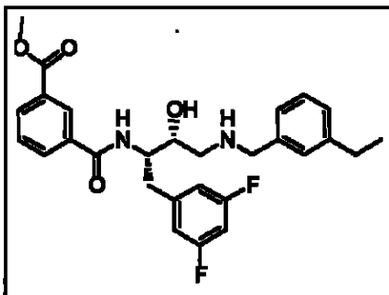
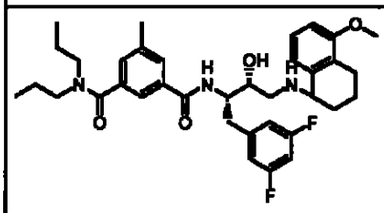
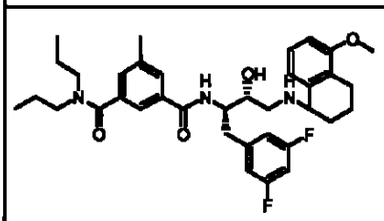
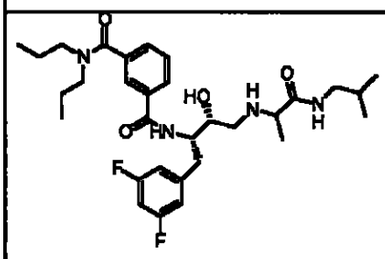
	referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-propil-1,3-benzoxazol-5-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/software de referencia)	**522
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-isopropil-1,3-benzoxazol-5-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/software de referencia)	**522
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-{[etil(metil)amino]sulfonil}benzamida (Elaborado por ACD/software de referencia)	**560
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-metil-1,3-benzoxazol-5-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por	**494

1086
1095

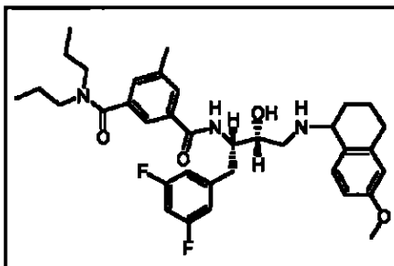
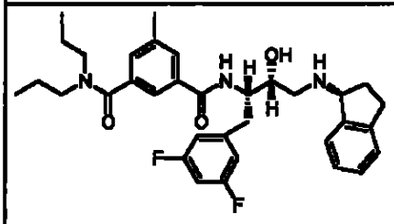
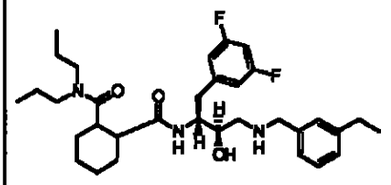
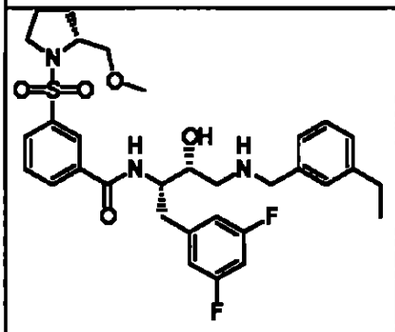
	ACD/Software de referencia)	

	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(metilsulfonilo)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**644
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(metilsulfonilo)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**645.04
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-metil-1,3-benzoxazol-7-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**494

~~1087~~
1096

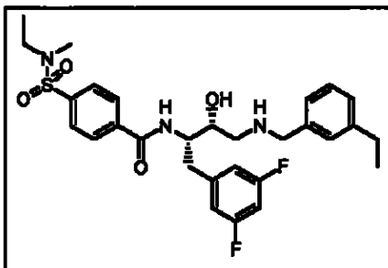
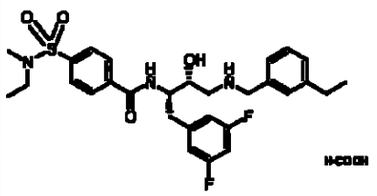
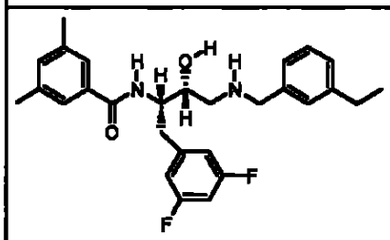
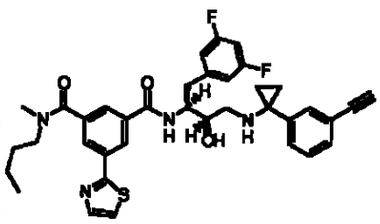
	metil 3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}amino)carbonil]benzoato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**497.3
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaphthalen-1-il)amino]propil}-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	ELAN-91970	

1088
1097

	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-2-hidroxipropilo}-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^2, N^2-dipropilciclohexano-1,2-dicarboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il]sulfonil}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**616

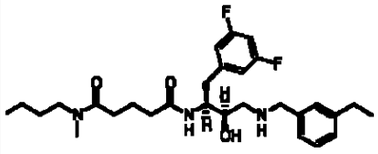
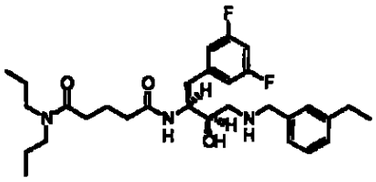
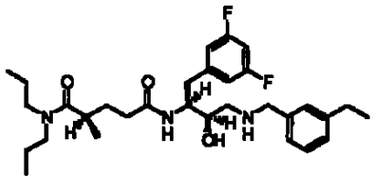
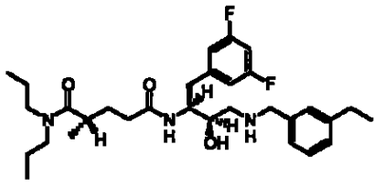
1089

1098

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-{[etil(metil)amino]sulfonil}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**560
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-{[etil(metil)amino]sulfonil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	***560.1
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3,5-dimetilbenzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-butil- N^3-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)- N^1-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida (Elaborado por	

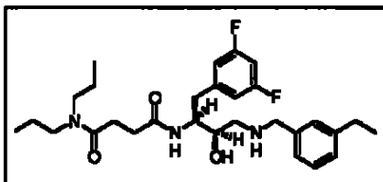
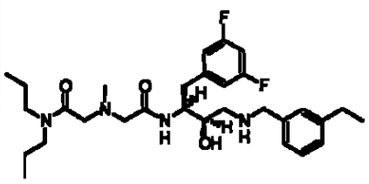
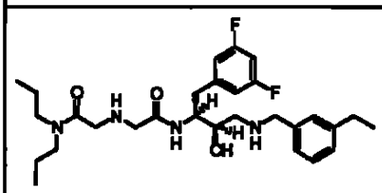
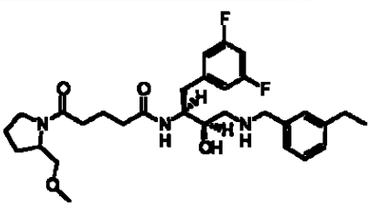
1090

1099

	ACD/Software de referencia)	
	N^1-butil- N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}- N^1-metilpentanediamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}- N^5, N^5-dipropilpentanediamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	(2R)- N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-metil- N^1, N^1-dipropilpentanediamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	(2S)-N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-metil- N^1, N^1-dipropilpentanediamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

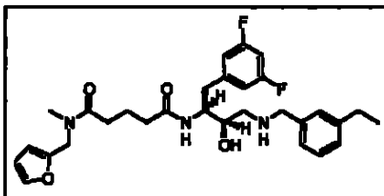
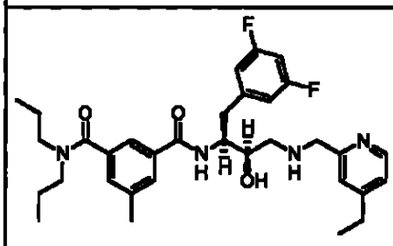
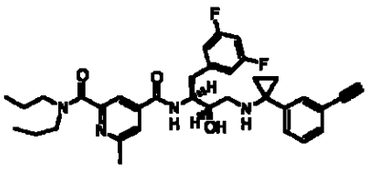
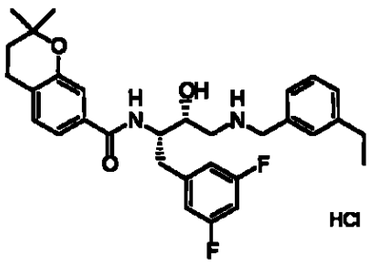
1094

1100

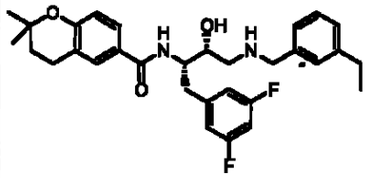
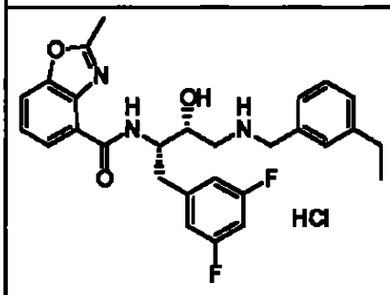
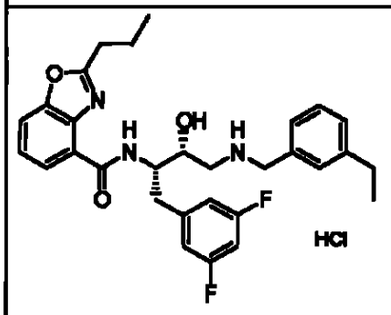
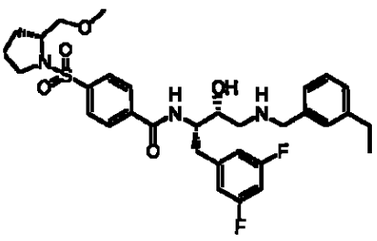
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^4, N^4-dipropilsuccinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^2-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]- N^2-metilglicinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}- N^2-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]glicinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-5-oxopentanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1092

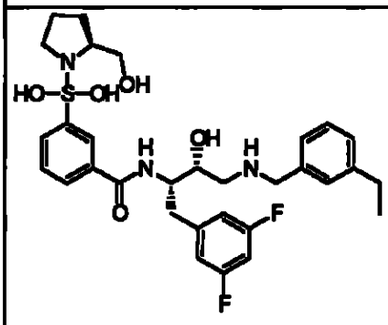
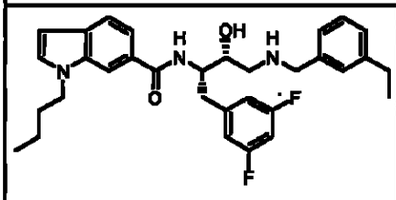
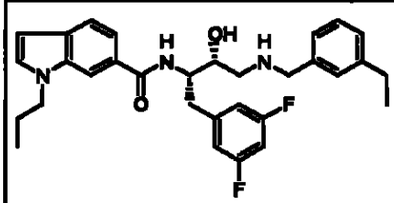
1101

	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^5-(2-furilmetil)- N^5-metilpentanediamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4-etilpiridina-2-il)metil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-6-metil- N^2, N^2-dipropilpiridinae-2,4-dicarboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2,2-dimetilcromano-7-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**523

~~1093~~
1102

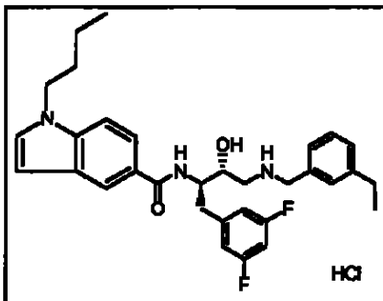
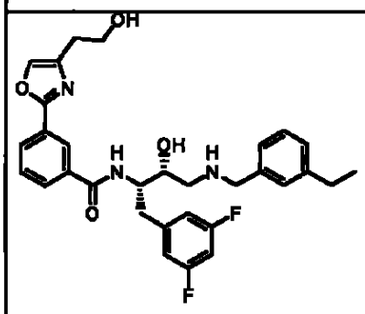
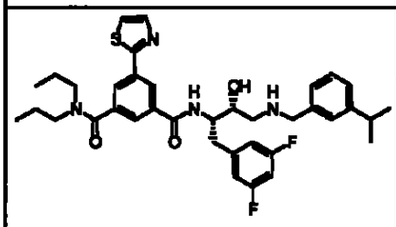
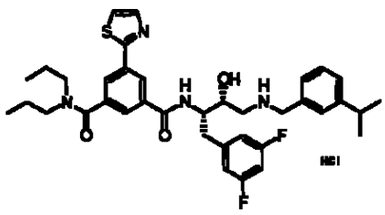
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2,2-dimetilcromano-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**523
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-metil-1,3-benzoxazol-4-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**494
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-propil-1,3-benzoxazol-4-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il]sulfonil}benzamida (Elaborado por	**616

~~1094~~
1103

	ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-{dihidroxi[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]-lambda4-sulfanil}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**602
	1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**534
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-propil-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**520

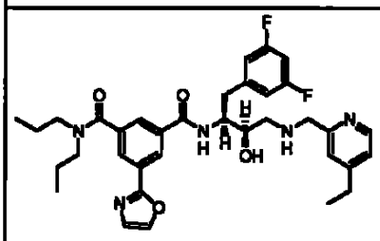
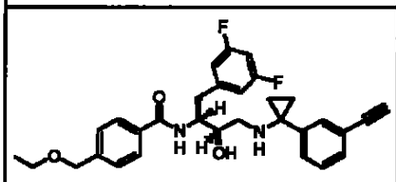
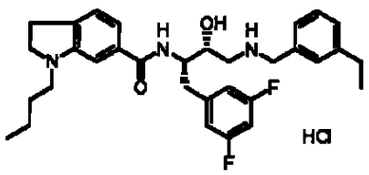
1095

1104

	1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1Hindol-5-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**534
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-[4-(2-hidroxietil)-1,3-oxazol-2-il]benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**550.3
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}- N^3, N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**663.3
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}- N^3, N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de	**663.3

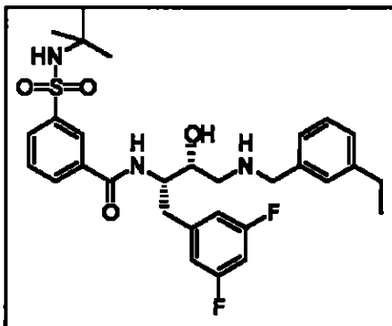
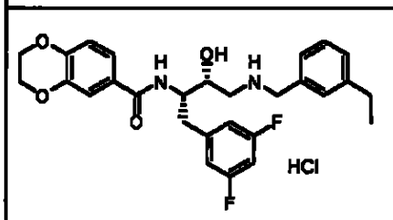
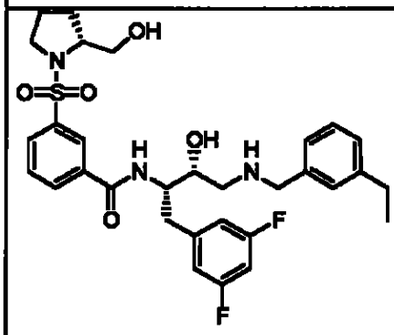
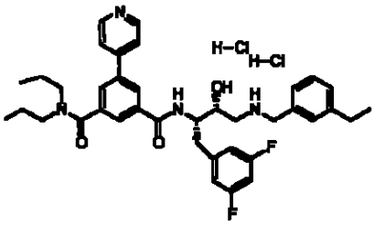
1096

1105

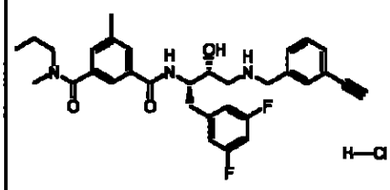
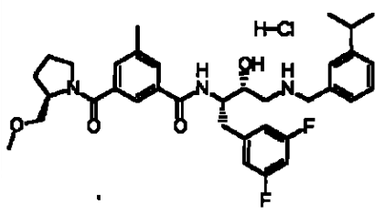
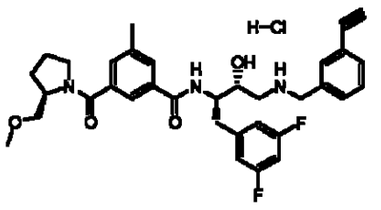
	referencia)	
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4-etilpiridina-2-il)metil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-4-(etoximetil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}indolina-6-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**535.9

~~1097~~

1106

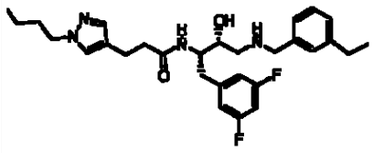
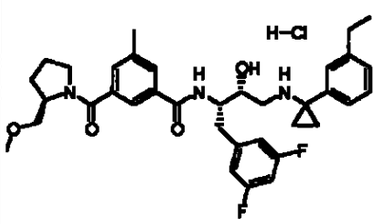
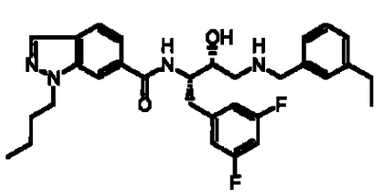
	3-[(tertbutilamino) sulfonil] -N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**574
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-{[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]sulfonil}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**602
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^3, N^3-dipropil-5-piridina-4-ilisoftalamida dihidrocloruro (Elaborado por	**643.3

~~1098~~ 1107

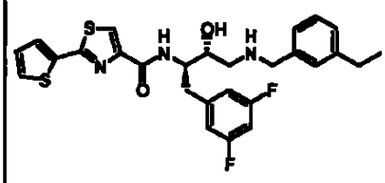
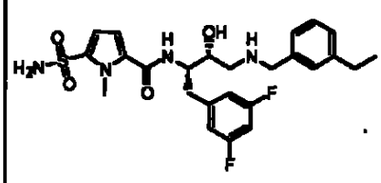
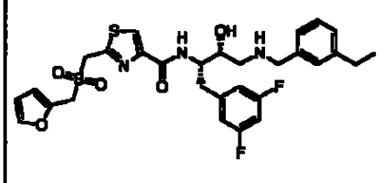
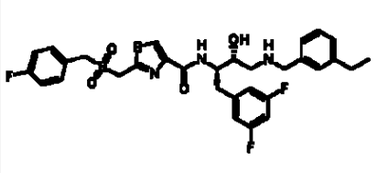
	ACD/Software de referencia)	
	N^1-butil- N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^1,5-dimetilisoftalamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	*561
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**608.3
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**590.3

1109

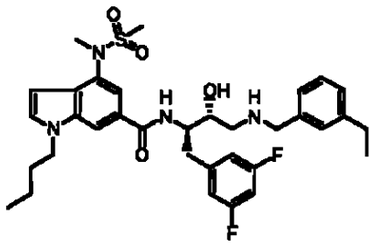
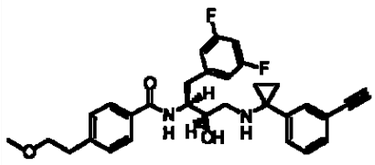
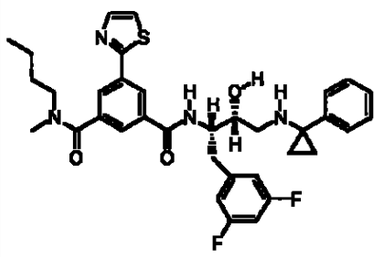
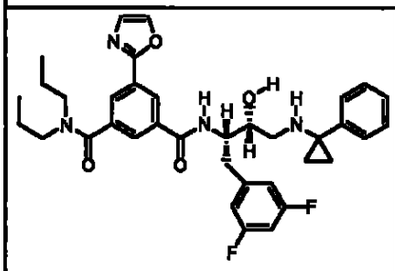
1108

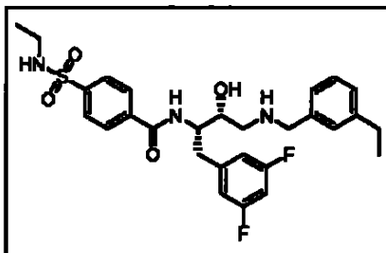
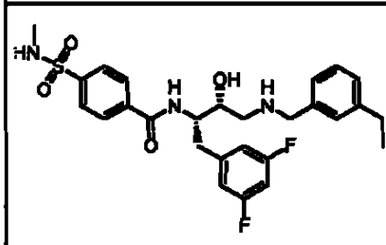
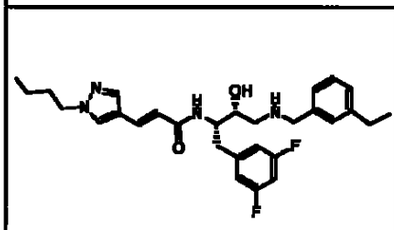
	3-(1-butil-1H-pirazol-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}propanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**620.3
	1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1H-indasol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-tien-2-il-1,3-	**** 528.2

1100
1109

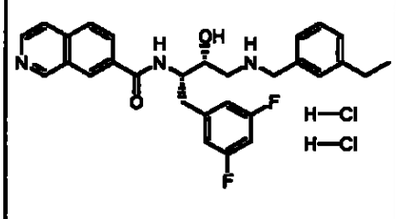
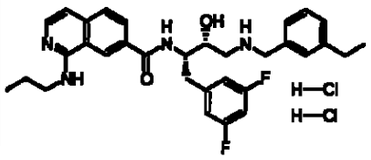
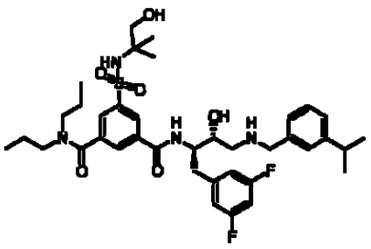
	tiazol-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	(+)
	5-(aminosulfonil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**** 521.2 (+)
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-{[(2-furilmetil)sulfonil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**** 604.1 (+)
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-{[(4-fluorobencil)sulfonil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

~~101~~ 1110

	1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-[metil(metilsulfonil)amino]-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**640.8
	**N-((1S,2R)-1-(3,5-**difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-4-(2-metoxietil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-butil- N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-fenilciclopropil)amino]propil}- N^1-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-fenilciclopropil)amino]propil}-5-(1,3-oxazol-2-il)- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

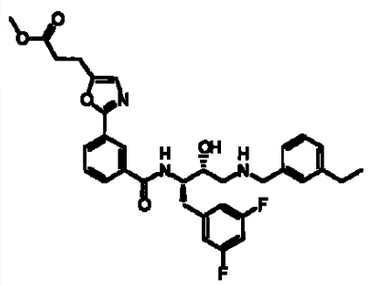
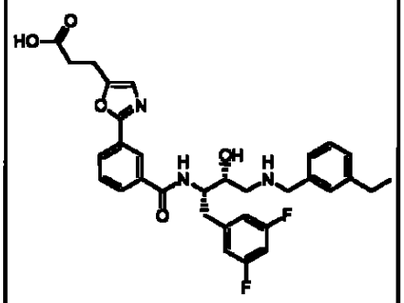
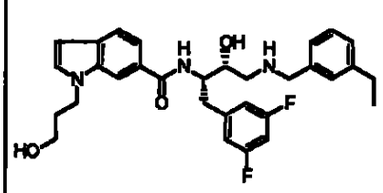
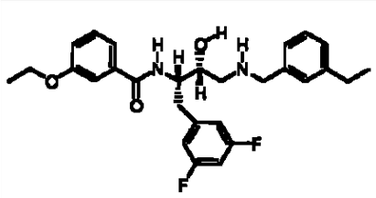
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-[(etilamino)sulfonil]benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**546
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-[(metilamino)sulfonil]benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**532
	(2E)-3-(1-butil-1Hpyrazol-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}prop-2-enamida ó (2E)-3-(1-butil-1H-pirazol-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}prop-2-enamida (Generated by ACD/Name software)	

1112

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}isoquinolina-7-carboxamida dihidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**490.1
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-(propilamino)isoquinolina-7-carboxamida dihidrochloruro o N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-(propilamino)isoquinolina-7-carboxamida dihidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**547.3
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**730.8

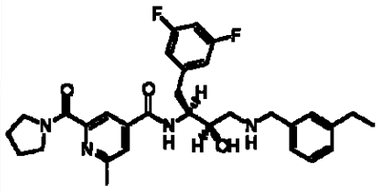
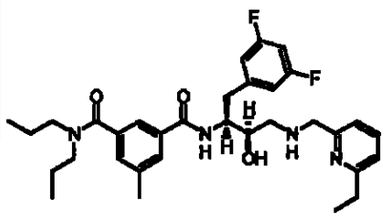
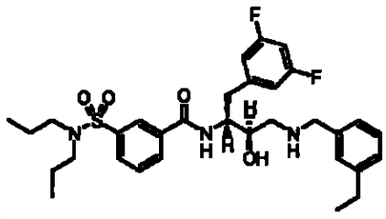
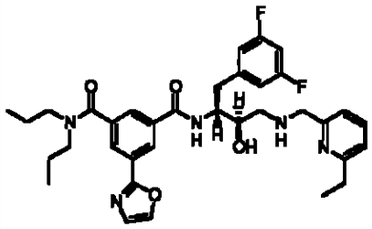
1204

1113

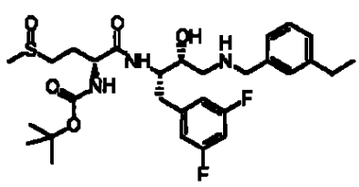
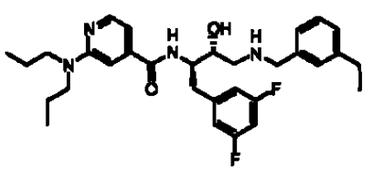
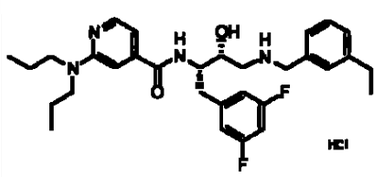
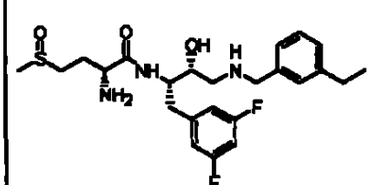
	metil 3-(2-{3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}amino)carbonil]fenil}-1,3-oxazol-5-il)propanoato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**591.9
	3-(2-{3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}amino)carbonil]fenil}-1,3-oxazol-5-il)ácido propanoico (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**578.2
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-(3-hidroxipropilo)-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**536.8
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-etoxibenzamida (Elaborado por	

H05

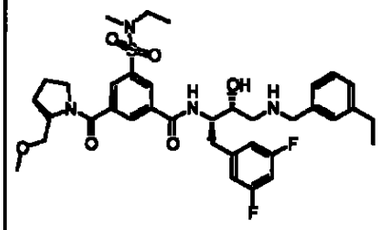
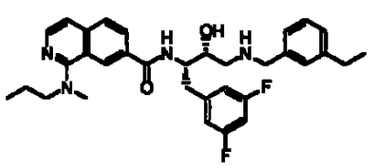
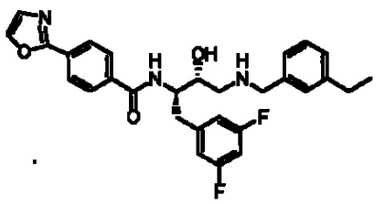
1114

	ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-metil-6-(pirrolidina-1-ilcarbonil)isonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(6-etilpiridina-2-il)metil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-[(dipropilamino)sulfonil]benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(6-etilpiridina-2-il)metil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

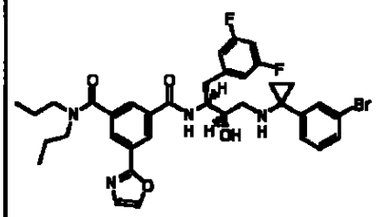
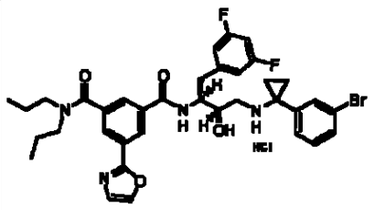
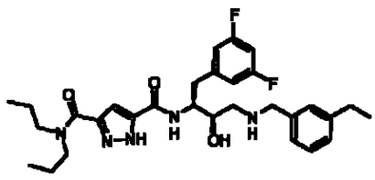
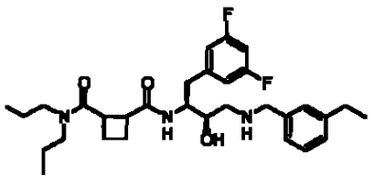
H06 1115

	tert-butil (1R)-1-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}amino)carbonil]-3-(metilsulfinil)propilcarbamato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**** 582.1 (+)
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(dipropilamino)isonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia) 6 ELAN154894	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(dipropilamino)isonicotinamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**539.3
	(2R)-2-amino-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-(metilsulfinil)butanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**** 482.2

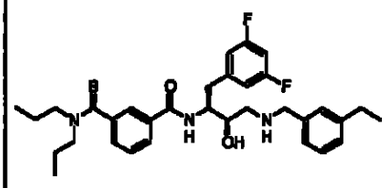
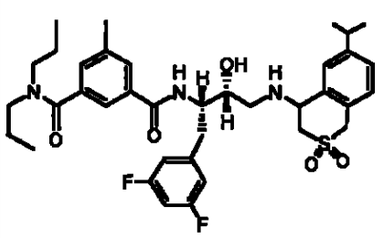
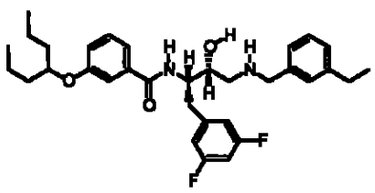
1116

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-{[etil(metil)amino]sulfonil}-5-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il]carbonil}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**701
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-[metil(propil)amino]isoquinolina-7-carboxamida ó N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-[metil(propil)amino]isoquinolina-7-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**561.4
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-(1,3-oxazol-2-il)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**506.2
	N^1-[(1S,2R)-3-{[1-(3-bromofenil)ciclopro	

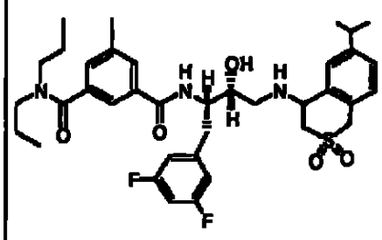
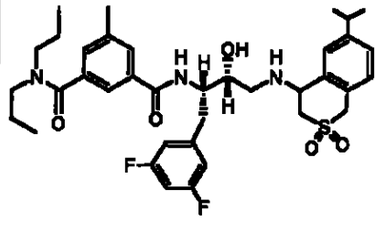
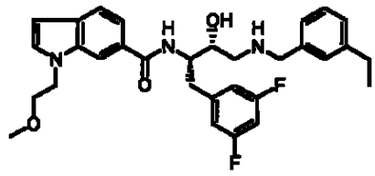
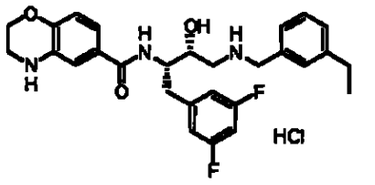
408
1117

	pil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilo]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-[(1S,2R)-3-{[1-(3-bromofenil)ciclopropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilo]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**709.2 + 711.2
	N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^3,N^3-dipropil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^2, N^2-dipropilciclobutano-1,2-dicarboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia).	

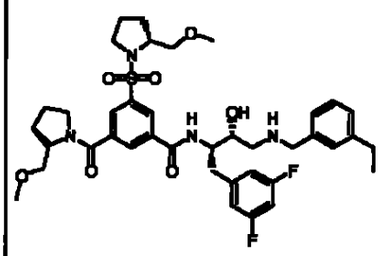
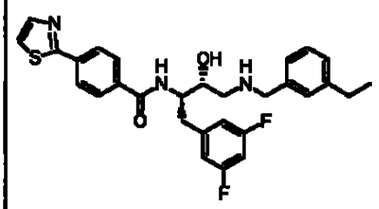
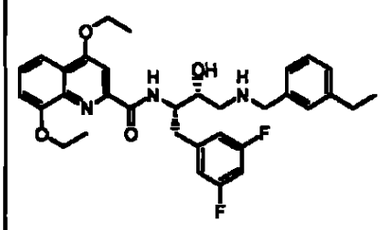
H09
1118

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-[(dipropilamino)carbonotioil]benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-[(E)-(cianoimino)(dipropilamino)metil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-isopropil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il)amino]propil}-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-(1-propilbutoxi)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

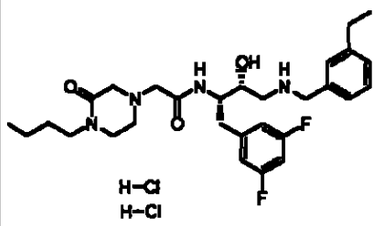
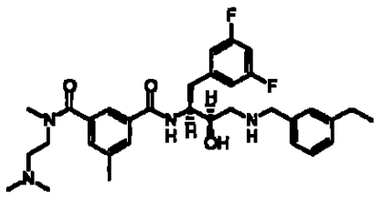
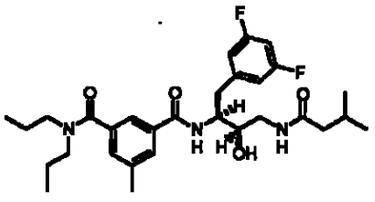
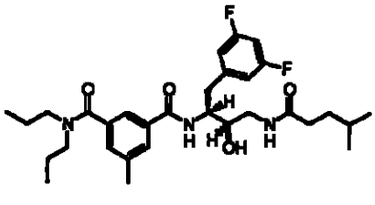
1119

	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(5-etilpiridina-3-il)metil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-isopropil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il)amino]propil}-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-(2-metoxietil)-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**536
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de	**496

1120

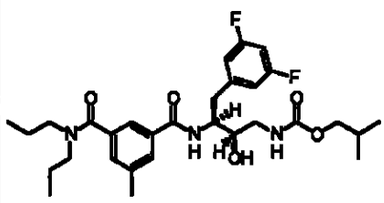
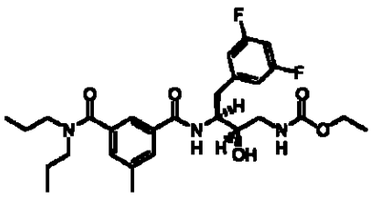
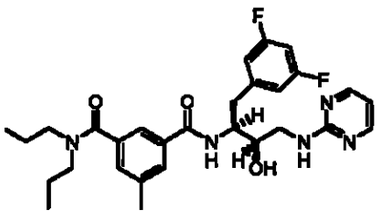
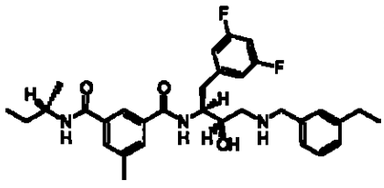
	referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il]carbonil}-5-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il]sulfonil}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**757
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-(1,3-tiazol-2-il)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**522.2
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4,8-dietoxiquinolina-2-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**** 578.3

#12
1121

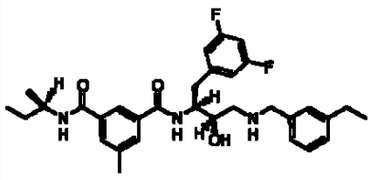
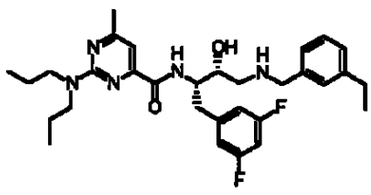
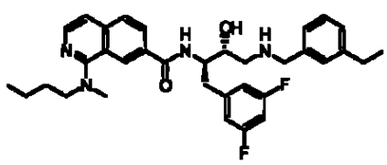
	2-(4-butil-3-oxopiperazina-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida dihidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}- N^3-[2-(dimetilamino)etil]- N^3,5-dimetilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metilbutanoil)amino]propil}-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-metilpentanoil)amino]propil}-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

#13

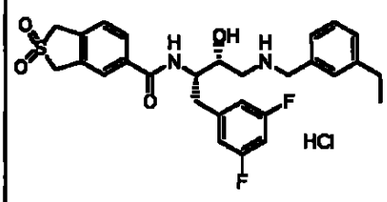
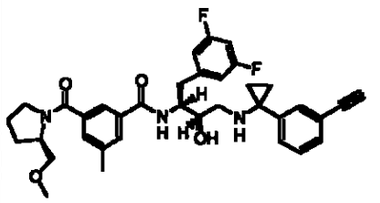
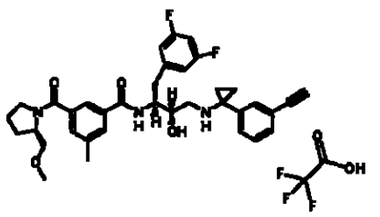
1122

	isobutil (2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutilcarbamato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	etil (2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutilcarbamato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(pirimidina-2-ilamino)propil]-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-metil- N^3-[(1S)-1-metilpropil]isoftalamida (Generated by ACD/Name software)	

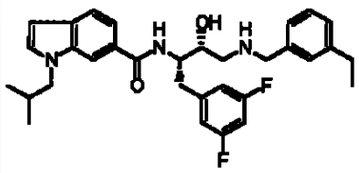
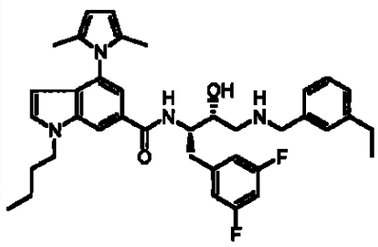
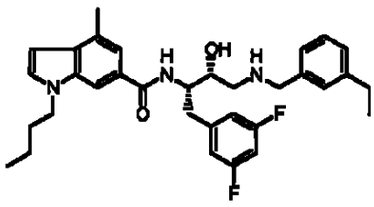
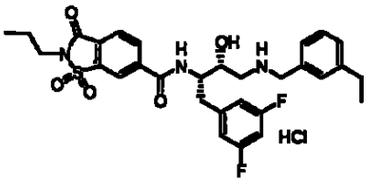
1123

	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-metil- N^3-[(1R)-1-metilpropil]isoftalamida (Generated by ACD/Name software)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(dipropilamino)-6-metilpirimidina-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**554.4
	1-[butil(metil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}isoquinolina-7-carboxamida o 1-[butil(metil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}isoquinolina-7-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**575.4
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-	

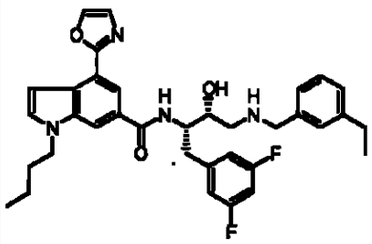
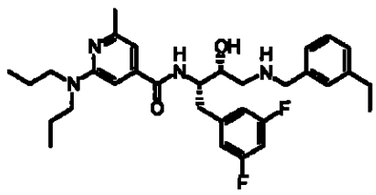
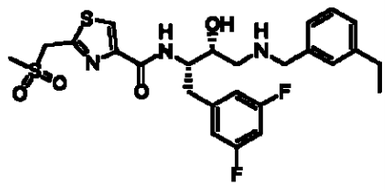
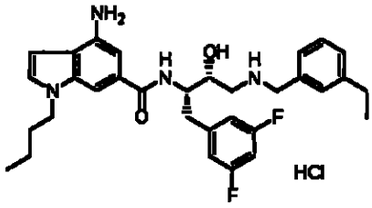
1125

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1,3-dihidro-2-benzotiofeno-5-carboxamida 2,2-dioxido hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**529
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida trifluoroacetato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-isobutil-1H-indol-	**534.2

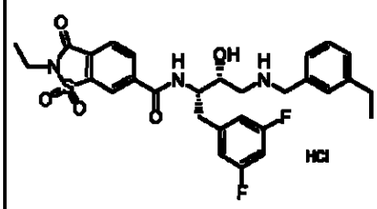
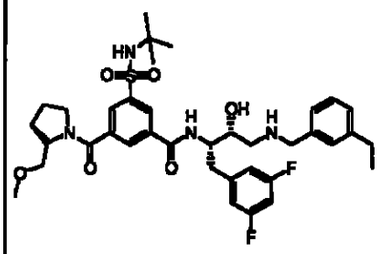
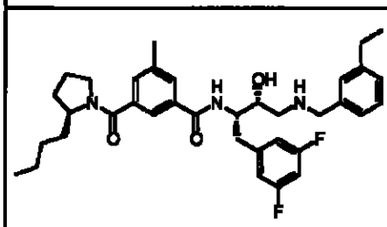
1125

	6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**627.86
	1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-metil-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**548.94
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-oxo-2-propil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-6-carboxamida 1,1-dioxido hidrocloruro (Elaborado por	**586

1126

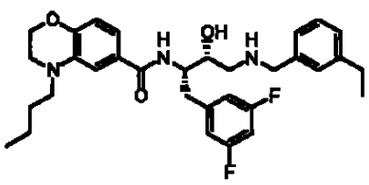
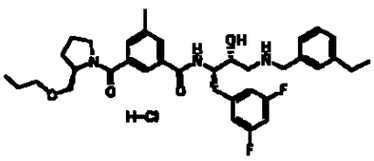
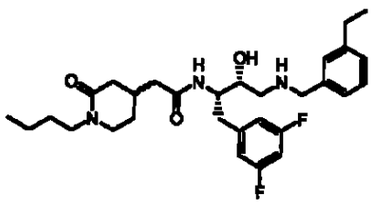
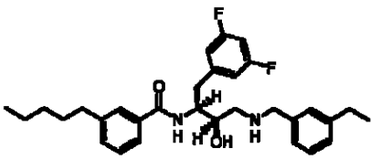
	ACD/Software de referencia)	
	1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**601.99
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(dipropilamino)-6-metilisonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**553
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-[(metilsulfonilo)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**** (537.8) (+)
	4-amino-1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1H-indol- 6-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de	

1127

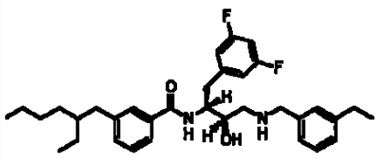
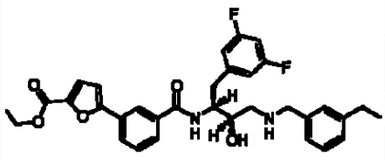
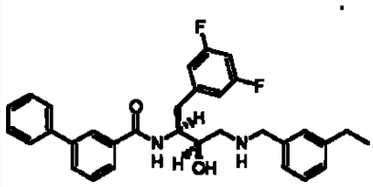
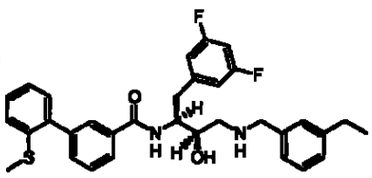
	referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-etil-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-6-carboxamida 1,1-dioxido hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-[(tertbutilamino) sulfonil] -N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il]carbonil}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-{[(2S)-2-butilpirrolidina-1-il]carbonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-metilbenzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	4-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-	

1129

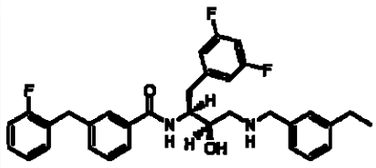
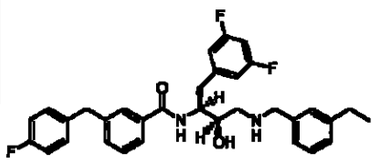
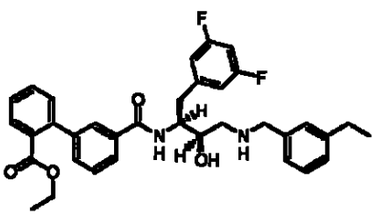
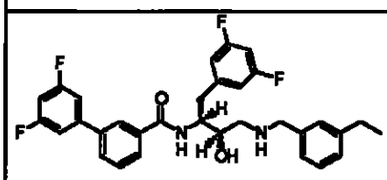
1128

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-metil-5-{[(2R)-2-(propoximetil)pirrolidina-1-il]carbonil}benzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	2-(1-butil-2-oxopiperidina-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-pentilbenzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-	

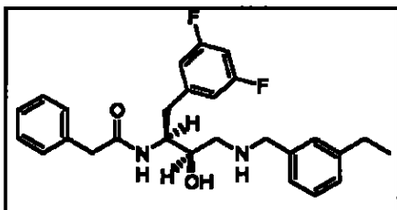
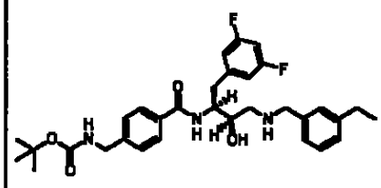
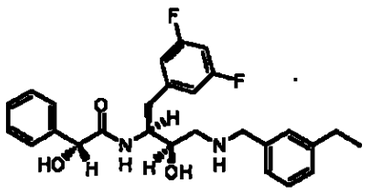
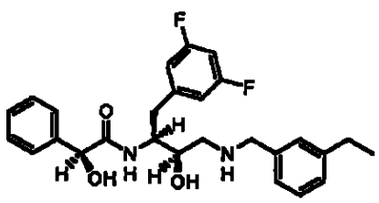
1129

	2-hidroxipropilo}-3-(2-etilhexil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	etil 5-{3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}amino)carbonil]fenil}-2-furoato (Generated by ACD/Name software)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2'-(metiltio)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-	

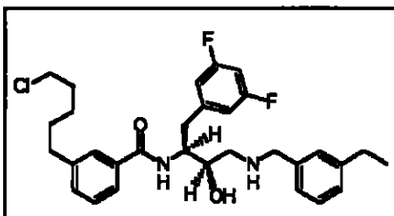
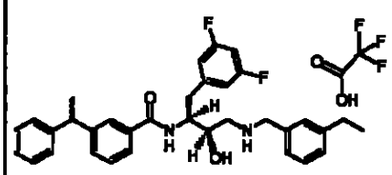
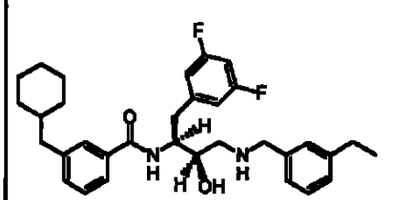
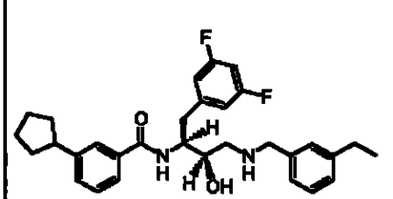
H21
1130

	(2-fluorobencil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-(4-fluorobencil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	etil 3'-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}amino)carbonil]-1,1'-difenilo-2-carboxilato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3',5'-difluoro-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-	

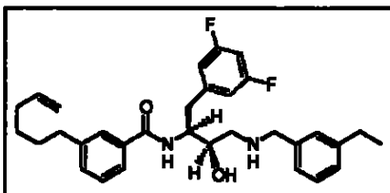
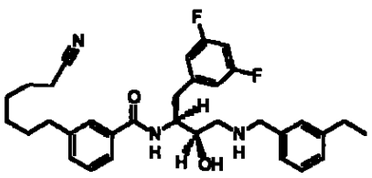
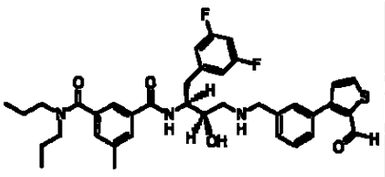
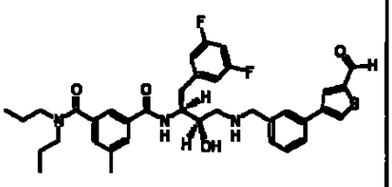
1131

	2-hidroxipropilo}-2-fenilacetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	tert-butil 4-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}amino)carbonil]bencilcarbamato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	(2R)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-hidroxi-2-feniletanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-hidroxi-2-feniletanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

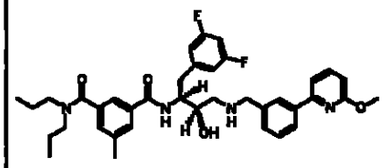
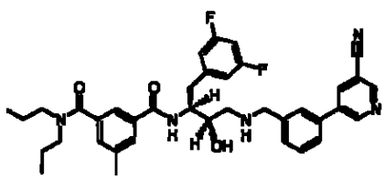
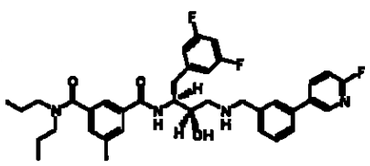
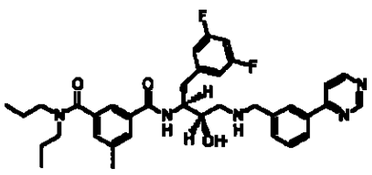
1132

	3-(5-cloropentil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-(1-feniletil)benzamida trifluoroacetato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-(ciclohexilmetil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-ciclopentil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-	

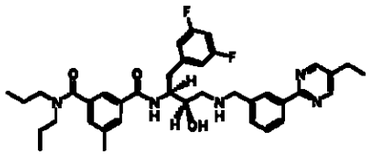
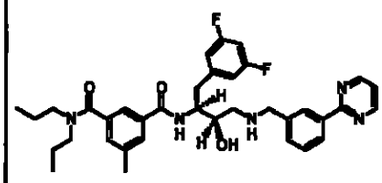
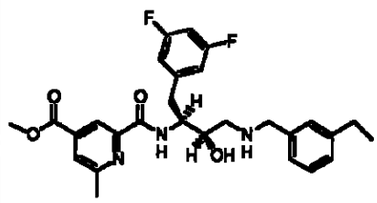
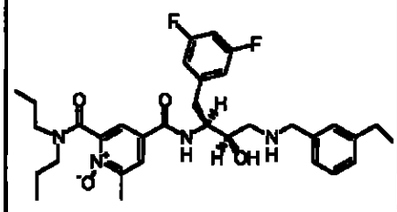
1124
1133

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-hex-5-enilbenzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-(6-cianohexil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(2-formiltien-3-il)bencil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(5-formiltien-3-il)bencil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(6-metoxipiridina-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalami	

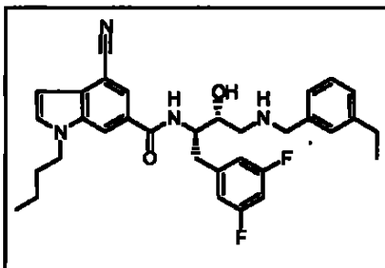
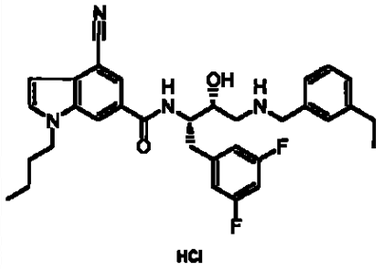
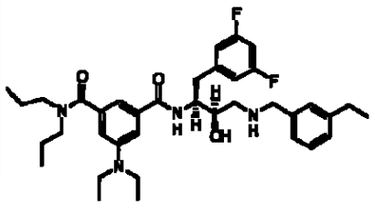
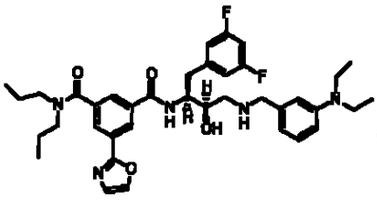
H25
1134

	da (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(5-cianopiridina-3-il)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilo]-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(6-fluoropiridina-3-il)bencil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-pirimidina-4-ilbencil)amino]propil}-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(5-etilpirimidina-2-il)bencil]amino}-2-	

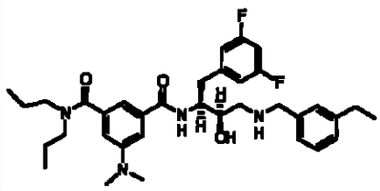
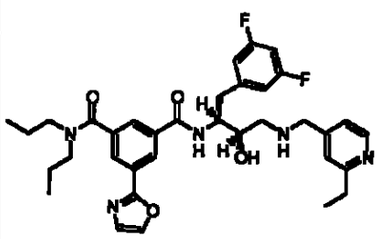
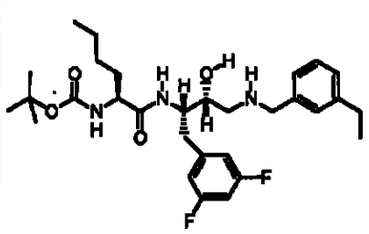
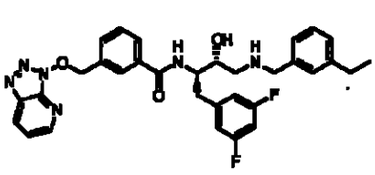
1135

	hidroxipropilo)-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-pirimidina-2-ilbencil)amino]propil}-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	metil 2-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}amino)carbonil]-6-metilisonicotinato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-6-metil- N^2, N^2-dipropilpiridina-2,4-dicarboxamida 1-oxido (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	1-butil-4-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-	

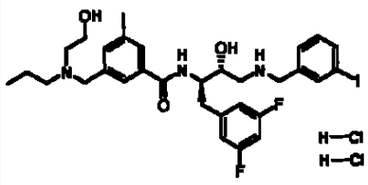
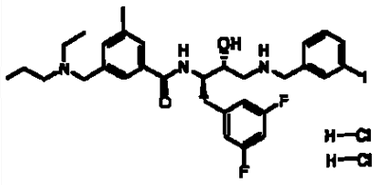
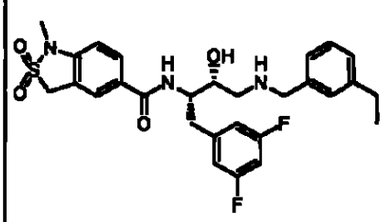
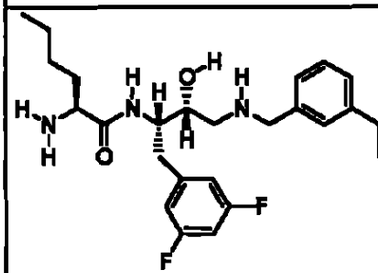
H27
1136

	[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
 HCl	1-butil-4-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1H-indol-6-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	5-(dietilamino)- N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(dietilamino)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilo]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-	

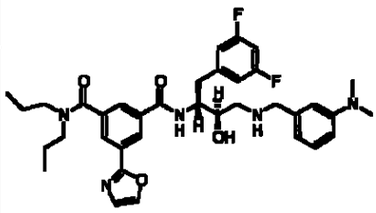
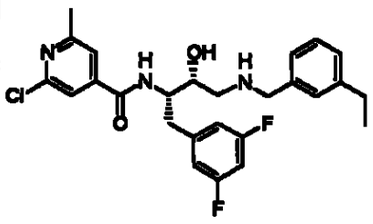
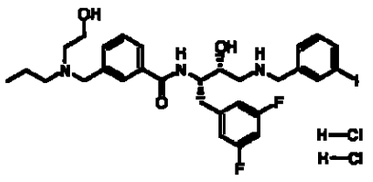
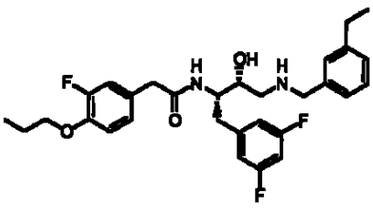
1137

	[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(dimetilamino)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(2-etilpiridina-4-il)metil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^2-(tert-butoxicarbonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-L-norleucinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-[(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridina-3-iloxi)metil]benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

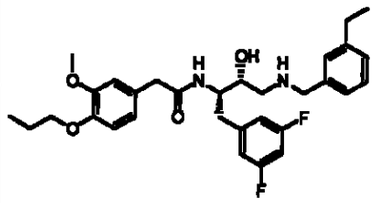
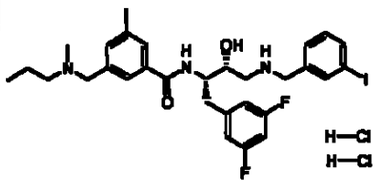
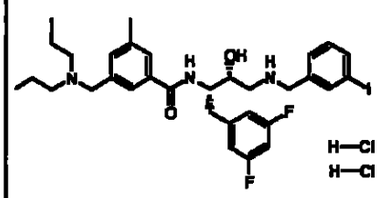
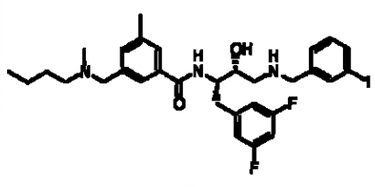
1129
1138

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-3-{[(2-hidroxietil)(propil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-3-{[etil(propil)amino]metil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-metil-1,3-dihidro-2,1-benzisotiazol-5-carboxamida 2,2-dioxido (Generated by ACD/Name software)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-L-norleucinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

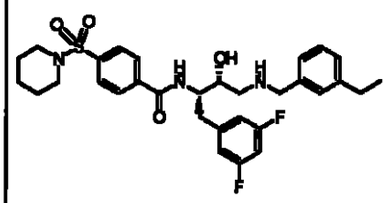
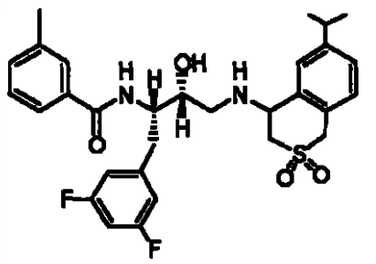
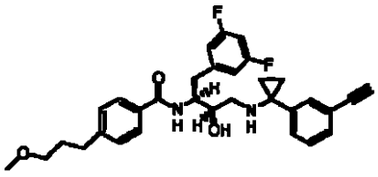
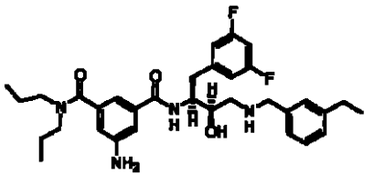
H30
1139

	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(dimetilamino)benzil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	2-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-6-metilisonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-3-{[(2-hidroxietil)(propil)amino]metil}benzamida dihidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(3-fluoro-4-propoxifenil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-	

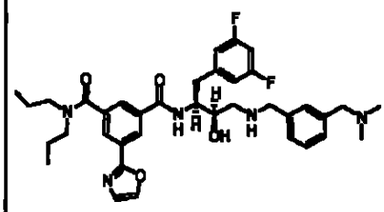
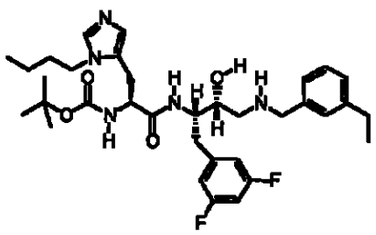
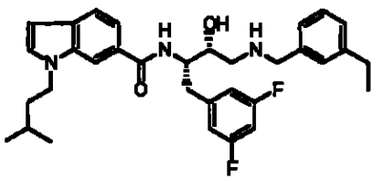
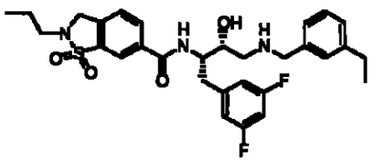
1140

	[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(3-metoxi-4-propoxifenil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-3-metil-5-{[metil(propil)amino]metil}benzamida dihidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)metil]-5-metilbenzamida dihidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-{[butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

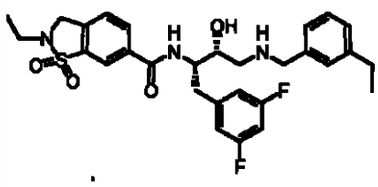
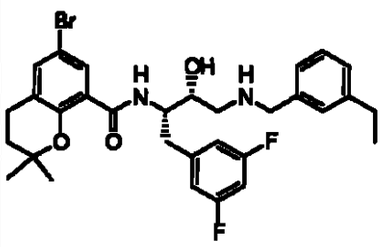
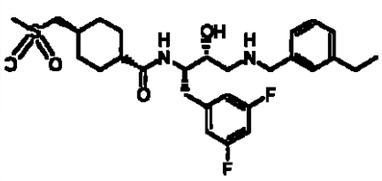
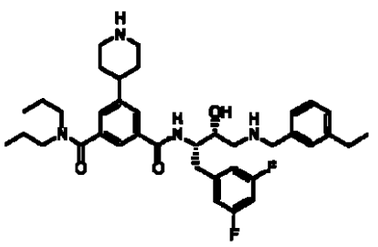
#32
1141

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-(piperidina-1-ilsulfonil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-isopropil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il)amino]propil}-3-metilbenzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-4-(3-metoxipropil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	5-amino- N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({3-	

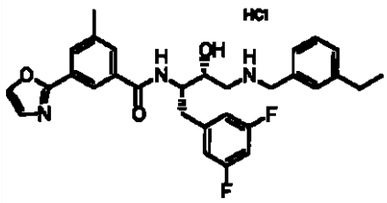
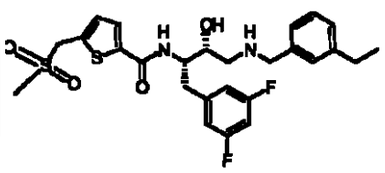
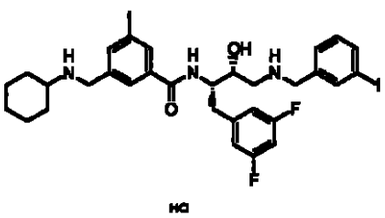
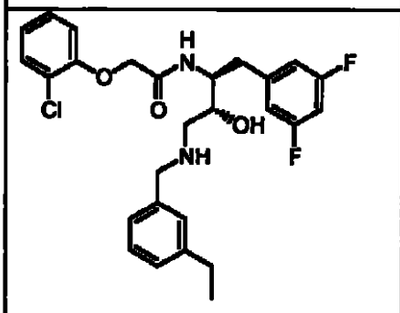
#33
1142

	[(dimetilamino)metil]bencil}amino)-2-hidroxipropilo]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-(tert-butoxicarbonil)-3-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-L-histidinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-isopentil-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-propil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-6-carboxamida 1,1-dioxido (Generated by ACD/Name software)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-	

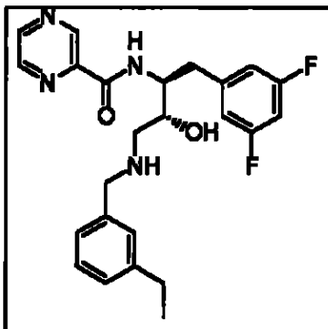
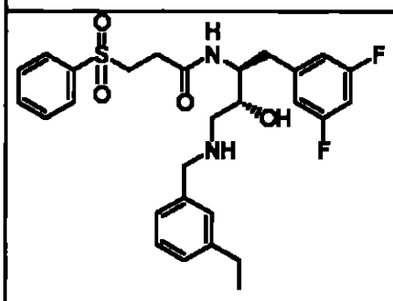
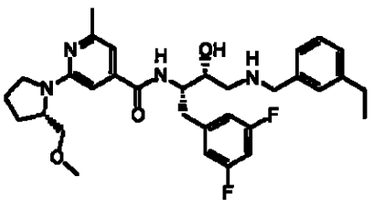
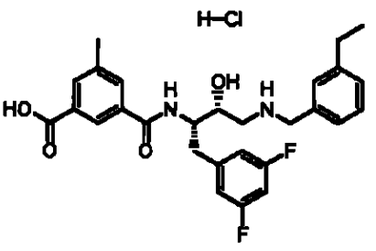
1134
1143

	[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-etil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-6-carboxamida 1,1-dioxido (Generated by ACD/Name software)	
	6-bromo-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2,2-dimetilcromano-8-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-[(metilsulfonilo)metil]ciclohexanecarboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-piperidina-4-il-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-	

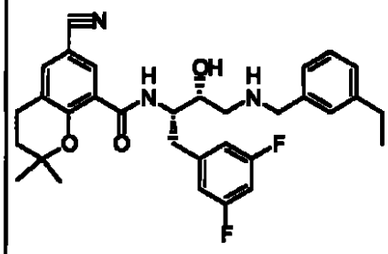
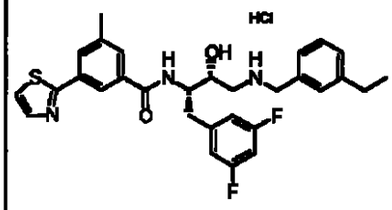
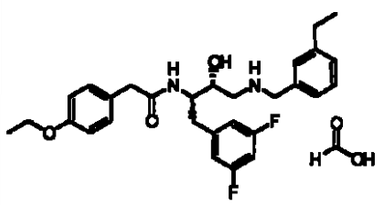
1149

	[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-metil-5-(1,3-oxazol-2-il)benzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-[(metilsulfonilo)metil]tiofeno-2-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-[(ciclohexilamino)metil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	2-(2-clorofenoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

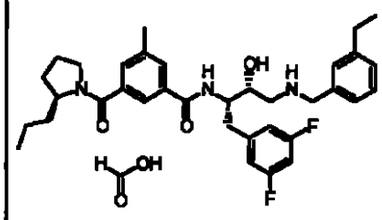
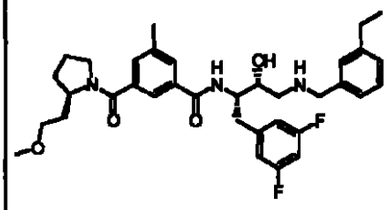
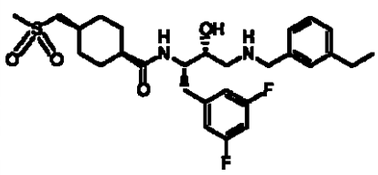
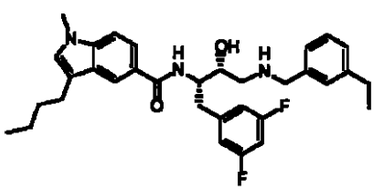
H36
1195

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}pirazina-2-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-(fenilsulfonil)propanamida (Generated by ACD/Name software)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6-metilisonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}amino)carbonil]-5-metilácido benzoico hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

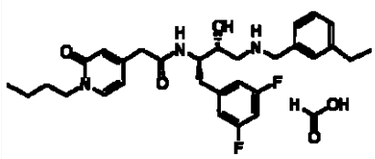
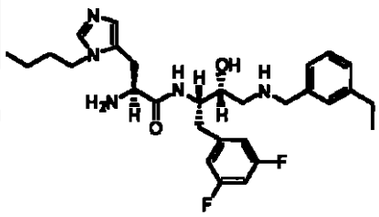
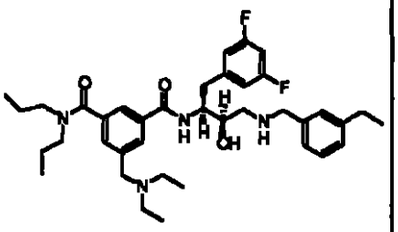
1137
1146

	1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2,2-dimetilcromano-8-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)benzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(4-etoxifenil)acetamida (1:1) (Generated by ACD/Name software)	
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-metil-5-{[(2S)-2-	

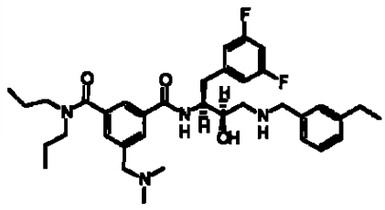
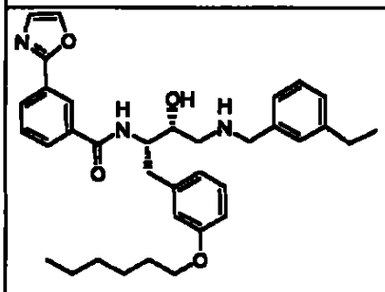
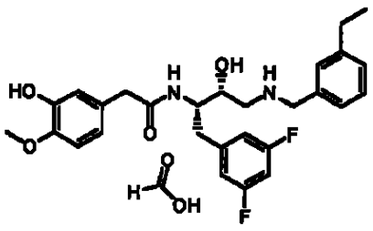
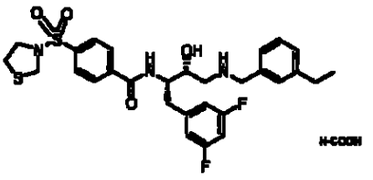
H38
1147

	propilpirrolidina-1-il]carbonil}benzamida (1:1) (Generated by ACD/Name software)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-{[(2R)-2-(2-metoxietil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-[(metilsulfonilo)metil]ciclohexanecarboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-metil-1H-indol-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	compuesto de ácido fórmico	

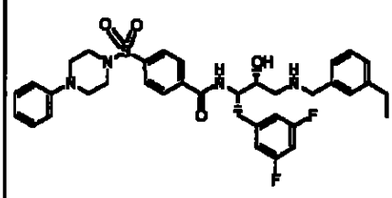
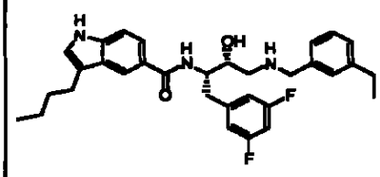
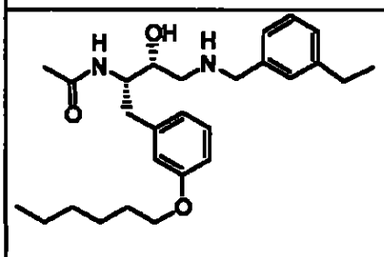
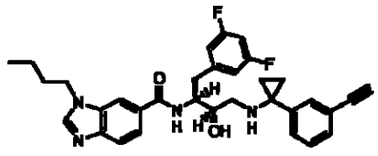
H39
1148

	con 2-(1-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (1:1) (Generated by ACD/Name software)	
	3-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-L-histidinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	5-[(dietilamino)metil]- N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-[(dimetilamino)met	

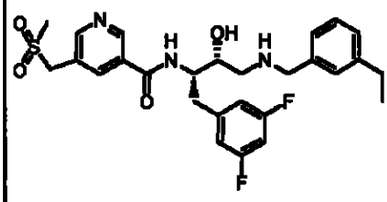
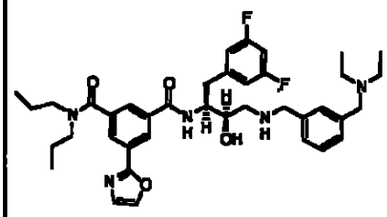
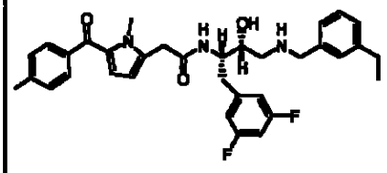
1140 1149

	il]- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-3-[(3-etilbencil)amino]-1-[3-(hexiloxi)bencil]-2-hidroxipropilo}-3-(1,3-oxazol-2-il)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**570.2
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida (1:1) (Generated by ACD/Name software)	
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de	***634.0

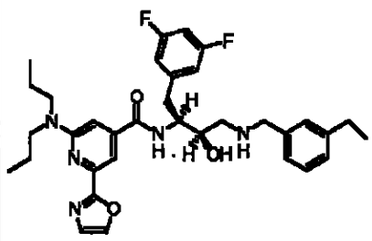
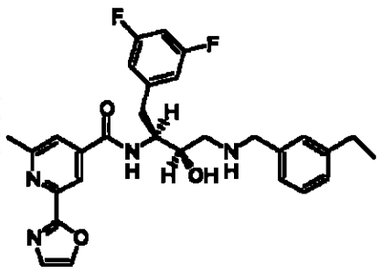
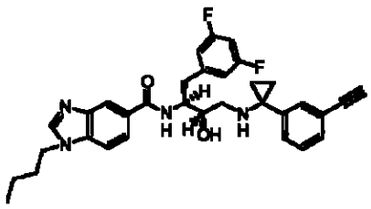
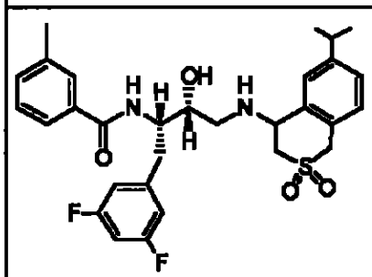
1150

	referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-[(4-fenilpiperazina-1-il)sulfonil]benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	***663.0
	3-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1Hindol-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-3-[(3-etilbencil)amino]-1-[3-(hexiloxi)bencil]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**441.4
	1-butil-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-1Hbenzimidazole-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia) 6 ELAN155076	

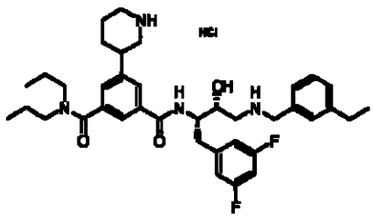
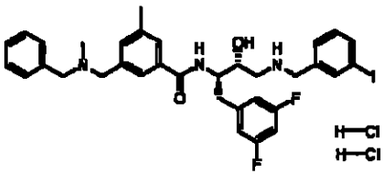
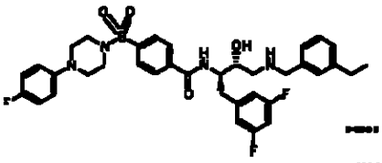
1151

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-[(metilsulfonilo)metil]nicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**532
	N^1-[(1S,2R)-3-({3-[(dietilamino)metil]bencil}amino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilo]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(dipropilamino)-6-(1,3-oxazol-2-il)isonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de	

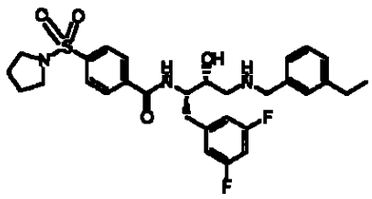
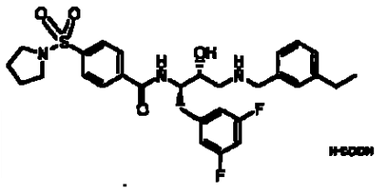
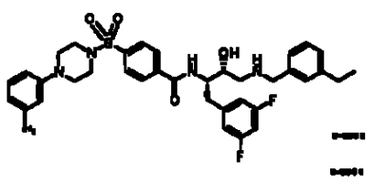
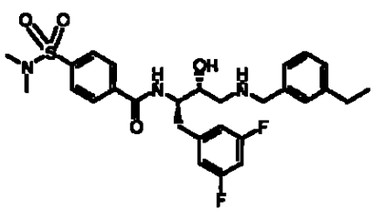
HA3
1152

	referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)isonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	1-butil-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-1H-benzimidazol-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-isopropil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il)amino]propil}-3-metilbenzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

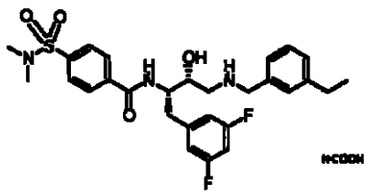
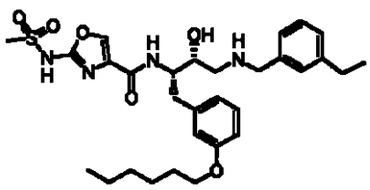
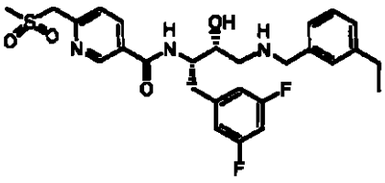
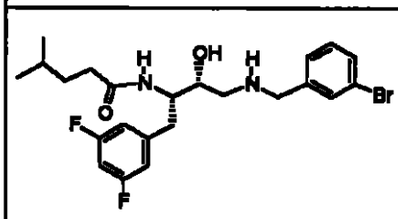
HA4
1153

	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-piperidina-3-il-N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**649.6
	3-{[bencil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-5-metilbenzamida dihidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**684.2
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-{[4-(4-fluorofenil)piperazina-1-il]sulfonil}benzamida (2:1) (Generated by ACD/Name software)	***680.9
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-(pirrolidina-1-	****57

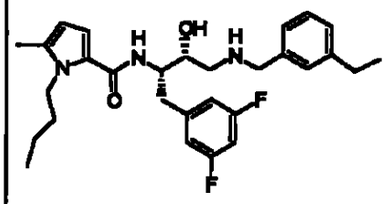
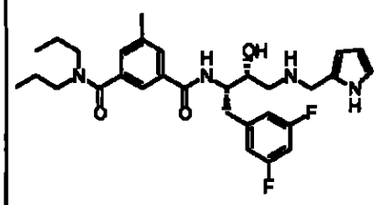
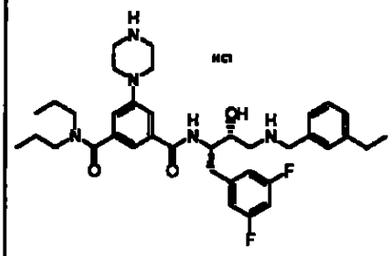
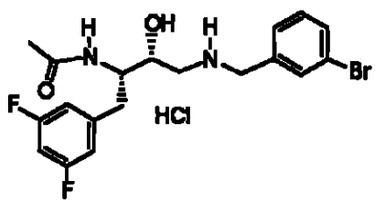
1154

	ilsulfonil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	2
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**** 572.0
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-({4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}sulfonil)benzamida (2:1) (Generated by ACD/Name software)	**** 731.0
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-[(dimetilamino)sulfonil]benzamida (Elaborado por ACD/Software de	****546

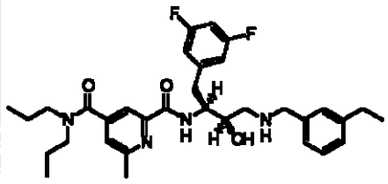
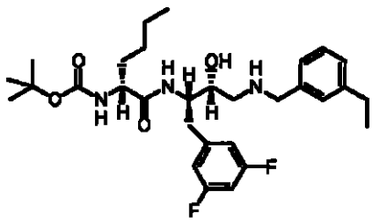
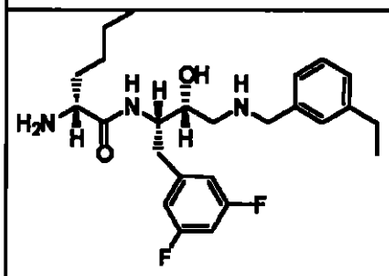
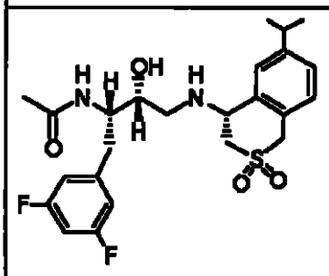
1155

	referencia)	
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-[(dimetilamino)sulfonil]benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**** 546.0
	N-{(1S,2R)-3-[(3-etilbencil)amino]-1-[3-(hexiloxi)bencil]-2-hidroxipropilo}-2-[(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**587.5
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-6-[(metilsulfonilo)metil]nicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**532
	N-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilo]-4-metilpentanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**483

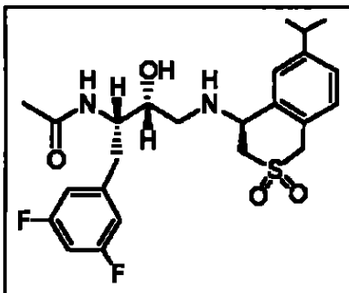
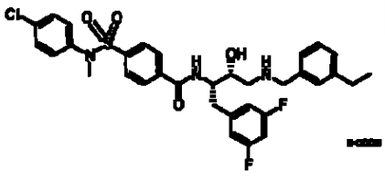
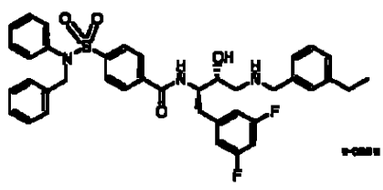
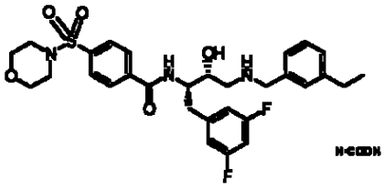
H47
1156

	1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**498.4
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1H-pirrol-2-ilmetil)amino]propil}-5-metil- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**541.2
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-piperazina-1-il-N^3,N^3-dipropilisoftalamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**650.4
	N-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilo]acetamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**427
	N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-	

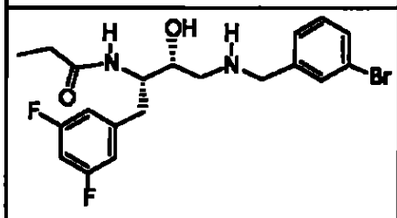
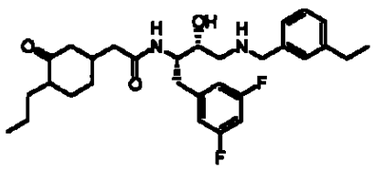
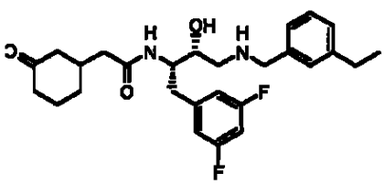
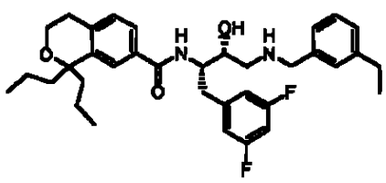
1154

	2-hidroxipropilo}-6-metil- N^4, N^4-dipropilpiridina-2,4-dicarboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^2-(tert-butoxicarbonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-D-norleucinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-Dnorleucinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(4R)-6-isopropil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}propil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

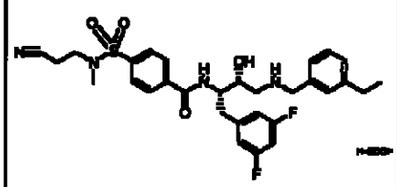
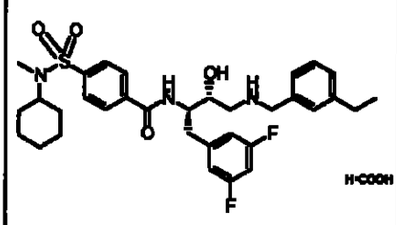
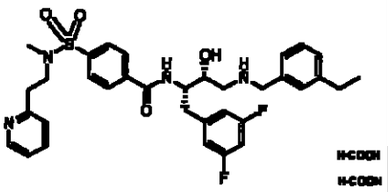
1158

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(4S)-6-isopropil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}propil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	compuesto de ácido fórmico con 4-{[(4-clorofenil)(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (1:1) (Generated by ACD/Name software)	*** 642.0
	compuesto de ácido fórmico con 4-{[bencil(fenil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (1:1) (Generated by ACD/Name software)	*** 684.1
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-(morfolin-4-ilsulfonil)benzamida (1:1) (Elaborado por	***588.1

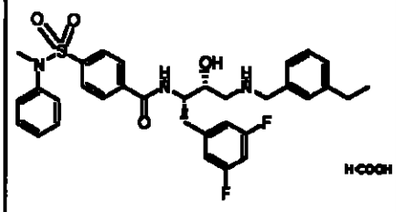
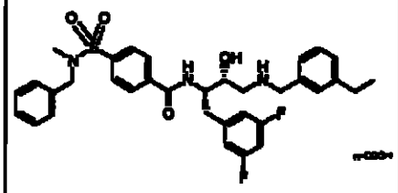
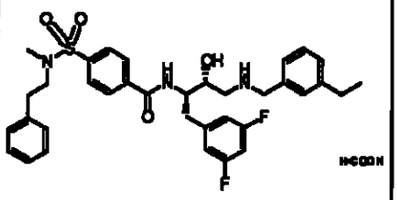
H50
1159

	ACD/Software de referencia)	
	N-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilo]propanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**441
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(3-oxo-4-propilciclohexil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**515.4
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(3-oxociclohexil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**473.3
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1,1-dipropil-3,4-dihidro-1H-isocromano-7-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**579.4
	compuesto de ácido fórmico con 4-{[(2-	

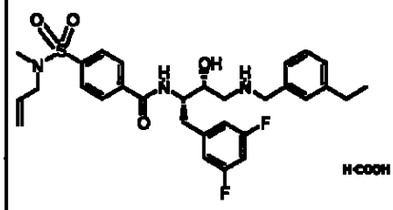
1160

	cianoetil)(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (1:1) (Generated by ACD/Name software)	***585.0
	compuesto de ácido fórmico con 4-{[ciclohexil(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (1:1) (Generated by ACD/Name software)	***614.0
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-{[metil(2-piridina-2-iletil)amino]sulfonil}benzamida (2:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	***637.0
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-	

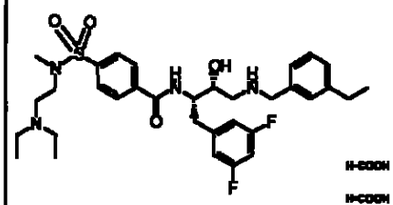
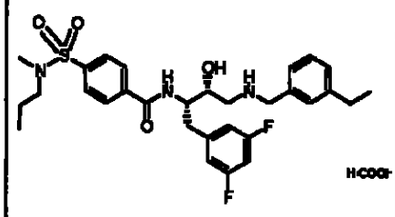
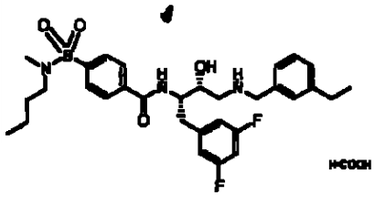
1161

	[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-{[metil(fenil)amino]sulfonil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	***608.1
	compuesto de ácido fórmico con 4-{[bencil(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (1:1) (Generated by ACD/Name software)	***622.1
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-{[metil(2-feniletil)amino]sulfonil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	***636.1
	compuesto de ácido fórmico con 4-{[alil(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-	***572.1

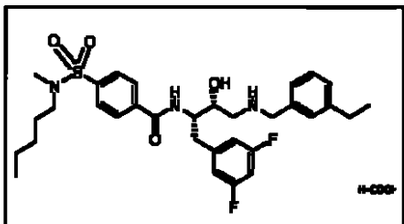
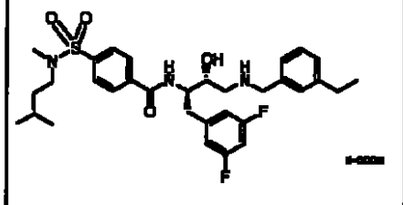
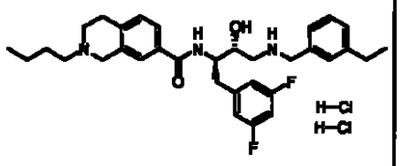
1162

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (1:1) (Generated by ACD/Software de referencia)	

HSA 1163

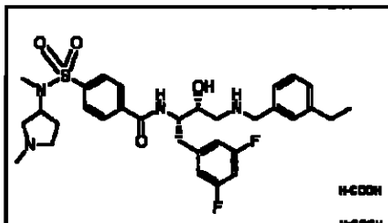
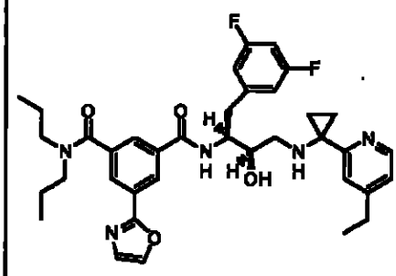
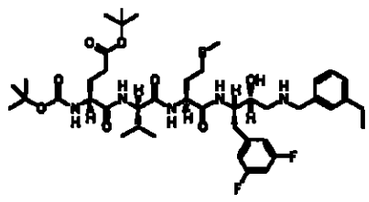
	compuesto de ácido fórmico con 4-{[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (2:1) (Generated by ACD/Software de referencia)	***631.1
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-{[metil(propil)amino]sulfonil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	***574.1
	compuesto de ácido fórmico con 4-{[butil(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (1:1) (Generated by ACD/Software de referencia)	***588.1
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-	

1164

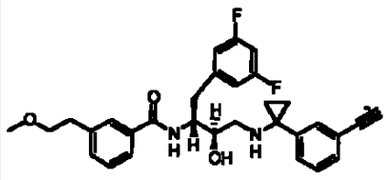
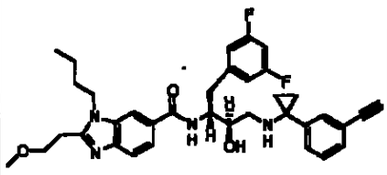
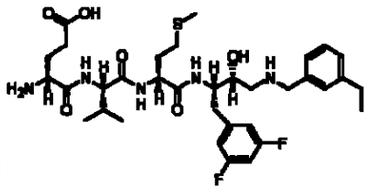
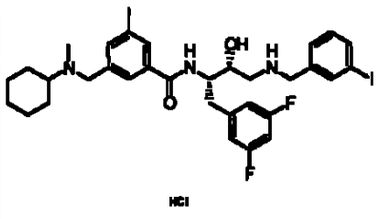
	(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-{[metil(pentil)amino]sulfonil}benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	***602.1
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-{[isopentil(metil)amino]sulfonil}benzamida (1:1) (Generated by ACD/Software de referencia)	***602.1
	2-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida dihidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**550.3

1156

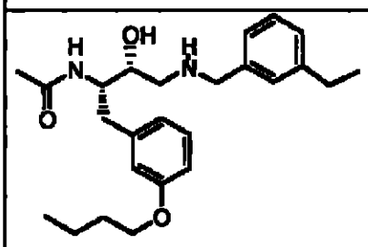
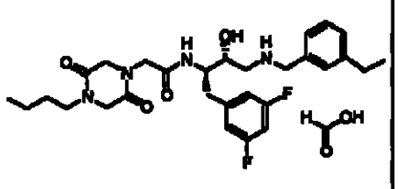
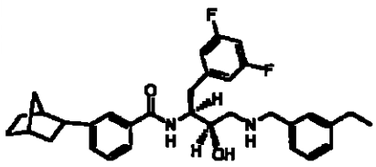
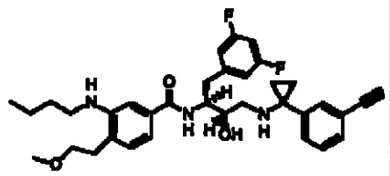
1165

	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-{[metil(1-metilpirrolidina-3-il)amino]sulfonil}benzamida (2:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	***615.0
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(4-etilpiridina-2-il)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	ELAN-155957	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-3-(2-metoxietil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de	

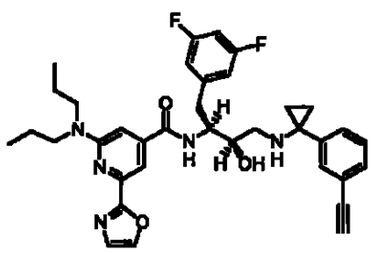
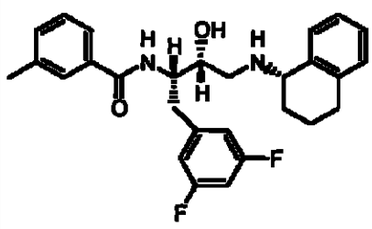
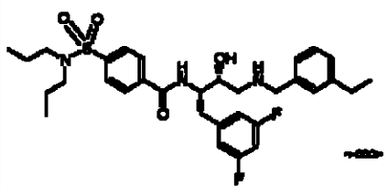
HSF 1166

	referencia)	
	1-butil-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-2-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	L-alfa-glutamil-L-valil-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-L-metioninamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-{[ciclohexil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por	**676.2

1158 1167

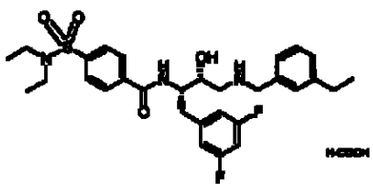
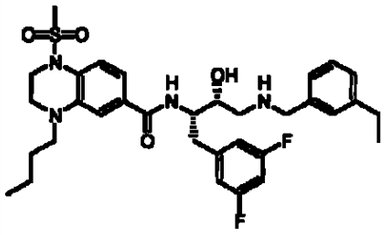
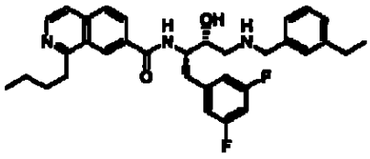
	ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3-butoxibencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**413.3
	compuesto de ácido fórmico con 2-(4-butil-2,5-dioxopiperazina-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (1:1) (Generated by ACD/Software de referencia)	
	3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-(butilamino)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-4-(2-metoxietil)benzamida (Elaborado por	

1168

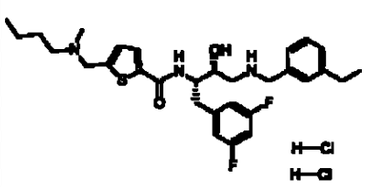
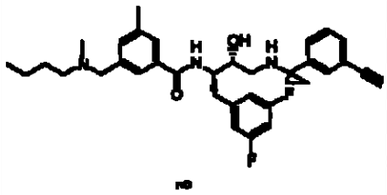
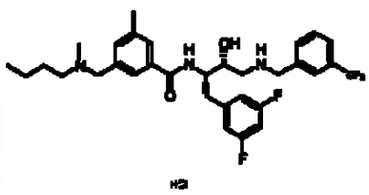
	ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-2-(dipropilamino)-6-(1,3-oxazol-2-il)isonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]propil}-3-metilbenzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-[(dipropilamino)sulfonil]benzamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	***602.0
	compuesto de ácido fórmico con 4-[(dietilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-	***574.0

A60

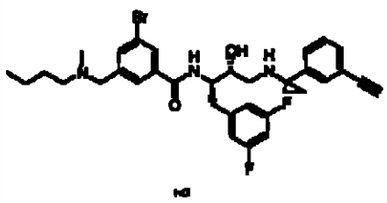
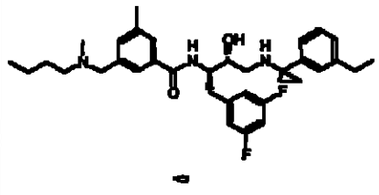
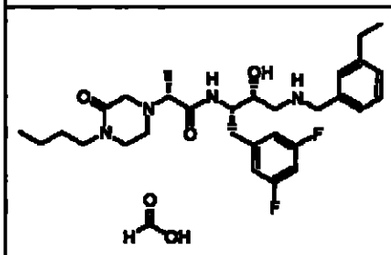
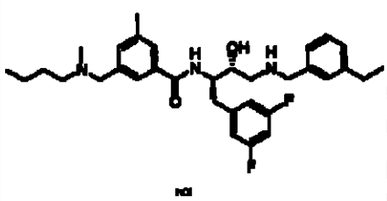
1169

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (1:1) (Generated by ACD/Software de referencia)	
	4-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-(metilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**629
	1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}isoquinolina-7-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**546.3
	5-{[butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}tiophene-2-carboxamida	**544.3

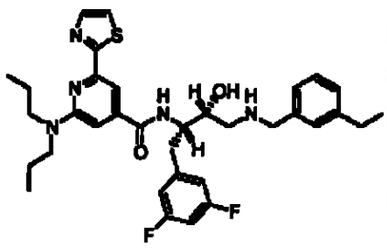
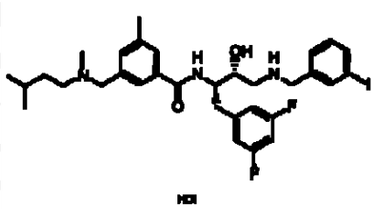
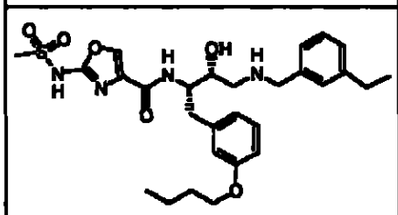
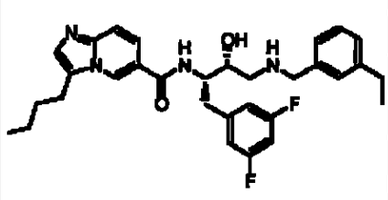
H61 1170

	dihidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-{[butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**574.3
	3-{[butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)benzil]amino}propil)-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**592.3
	3-bromo-5-{[butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclop	**638.

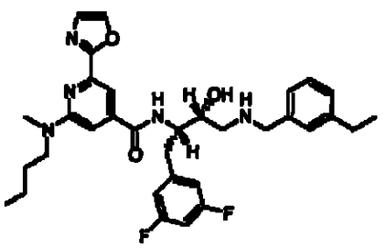
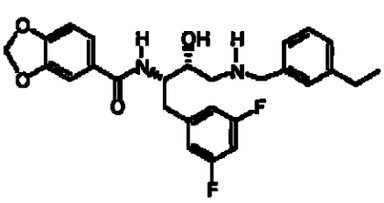
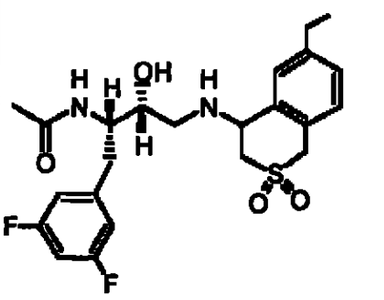
1171

	ropil]amino}-2-hidroxipropilo)benzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	2
	3-{[butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**578.4
	(2R)-2-(4-butil-3-oxopiperazina-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}propanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-{[butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por	**552.3

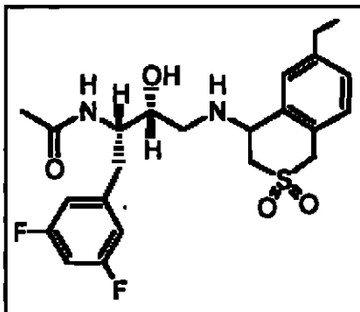
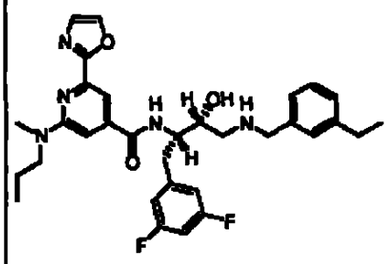
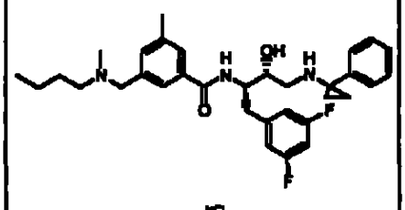
1172

	ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(dipropilamino)-6-(1,3-tiazol-2-il)isonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-3-{[isopentil(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**664.2
	N-{(1S,2R)-1-(3-butoxybencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-[(metilsulfonilo)amino]-1,3-oxazol-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**559.1
	3-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	

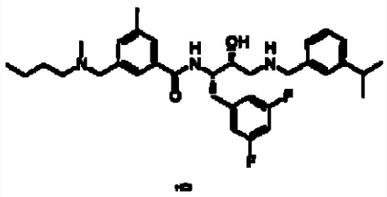
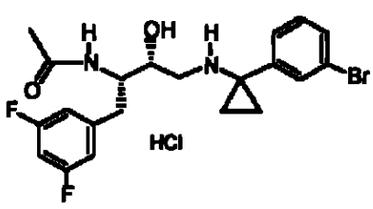
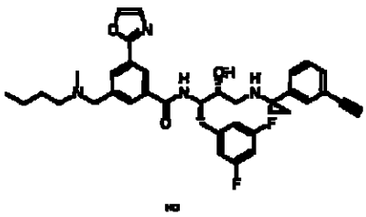
H64
1173

	(Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	2-[butil(metil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-6-(1,3-oxazol-2-il)isonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**483.2
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia) O ELAN156468	

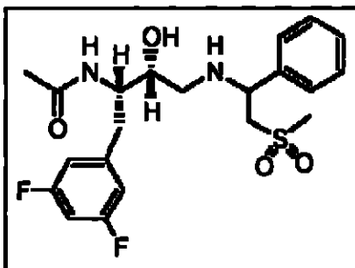
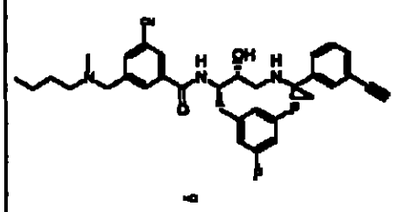
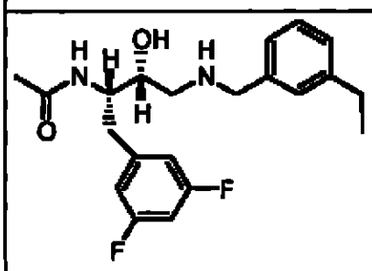
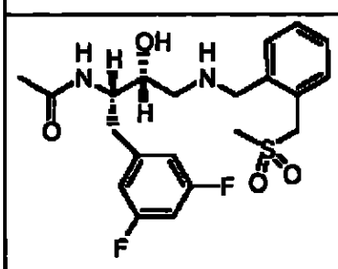
H65
1174

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-[metil(propil)amino]-6-(1,3-oxazol-2-il)isonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-{[butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-fenilciclopropil)amino]propil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**550.3
	3-{[butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por	**566.3

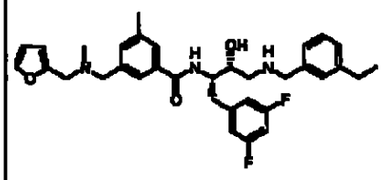
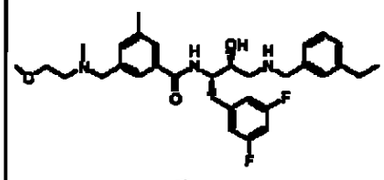
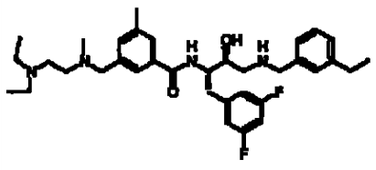
H66 1175

	ACD/Software de referencia)	
	N-[(1S,2R)-3-{[1-(3-bromofenil)ciclopropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilo]acetamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**453
	3-{[butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-(1,3-oxazol-2-il)benzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**627.3

1176

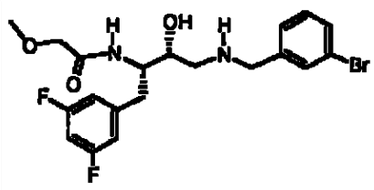
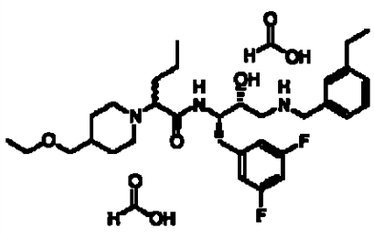
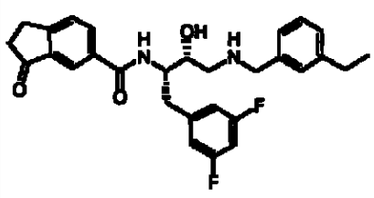
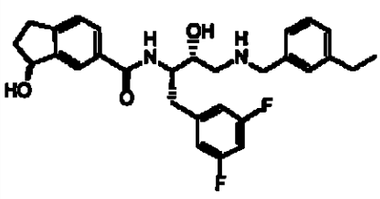
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(metilsulfonilo)-1-feniletil]amino}propil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-{[butil(metil)amino]metil}-5-ciano-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)benzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**585.3
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({2-[(metilsulfonilo)metil]bencil}amino)propil]acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-	**576.4

1768
1177

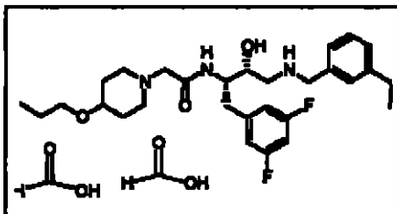
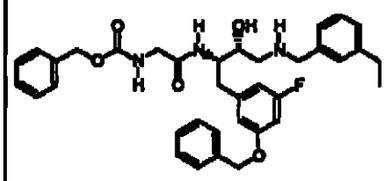
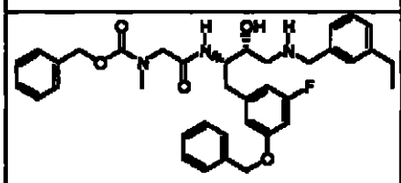
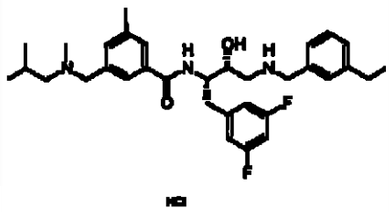
	{[(2-furilmetil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-{[(2-metoxietil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**554.5
	3-{[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**595.4

	N-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilo]-2-metoxiacetamida (Elaborado por ACD/Software de	**457

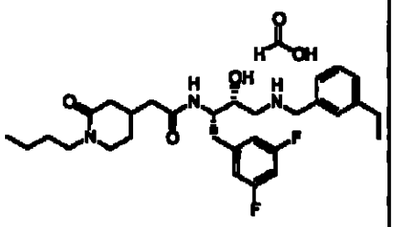
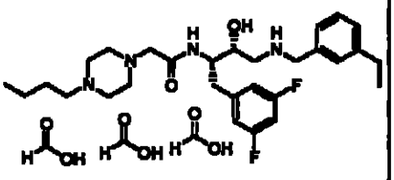
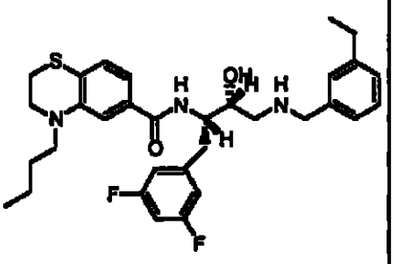
H69
1178

	referencia)	
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-[4-(etoximetil)piperidina-1-il]pentanamida (2:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-oxoindano-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**493.2
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-hidroxi-indano-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**495.2
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-	

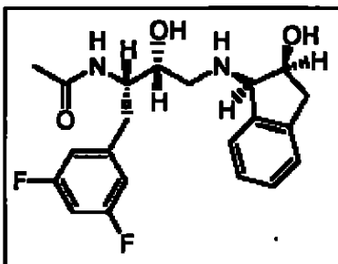
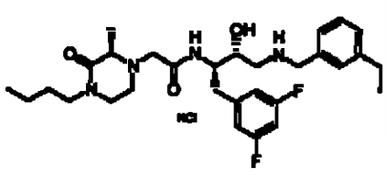
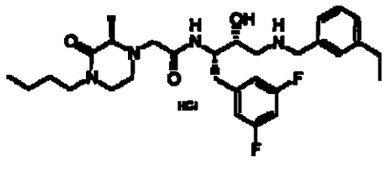
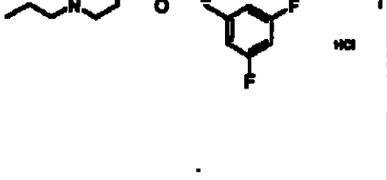
H70 1179

	difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(4-propoxipiperidina-1-il)acetamida (2:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
		**614.3
		**628.3
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-{[isobutil(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**552.5
	compuesto de ácido fórmico con 2-(1-butil-2-oxopiperidina-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetam	

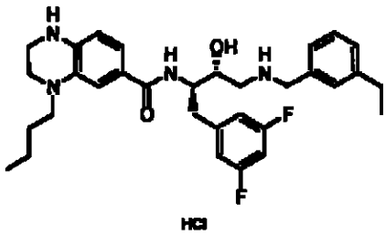
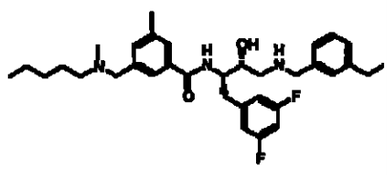
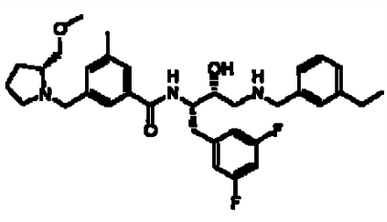
HFT 1180

	ida (1:1) (Generated by ACD/Name software)	
	compuesto de ácido fórmico con 2-(4-butilpiperazina-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-'etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (3:1) (Generated by ACD/Name software)	
	4-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazina-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia) o ELAN157245	

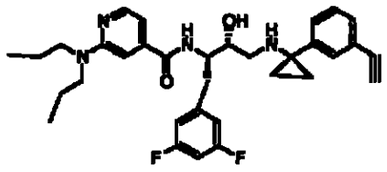
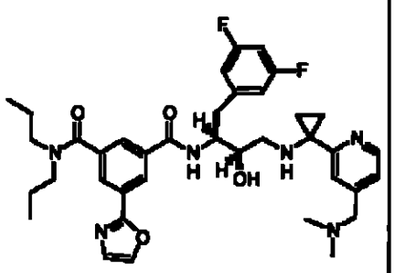
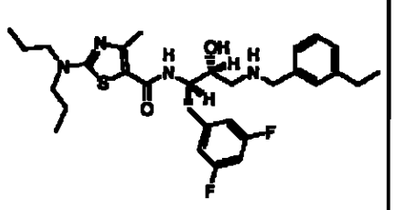
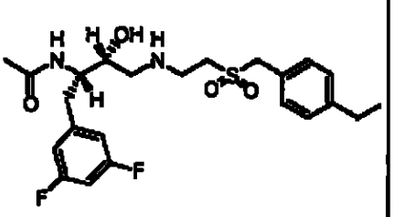
1181

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}propil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	2-[(2S)-4-butil-2-metil-3-oxopiperazina-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	2-[(2R)-4-butil-2-metil-3-oxopiperazina-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(2,3-dioxo-4-propilpiperazina-1-il)acetamida hidrocloruro (Elaborado por	

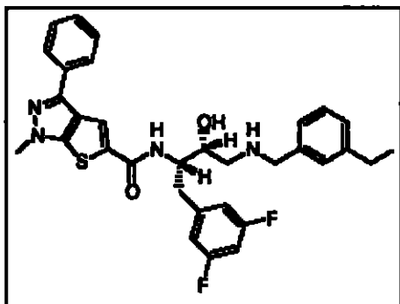
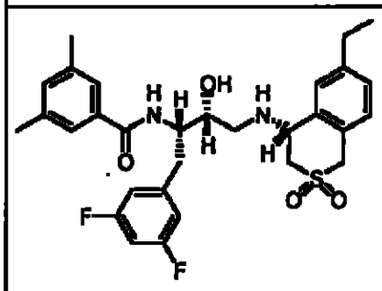
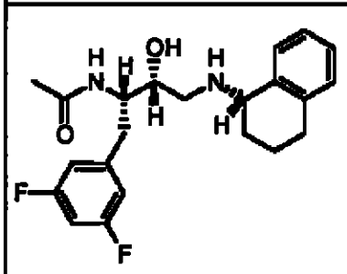
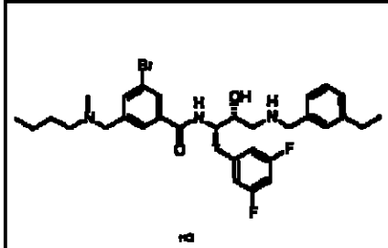
1182

	ACD/Software de referencia)	
	4-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**551
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-metil-5-{[metil(pentil)amino]metil}benzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**566.5
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il]metil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**580.4
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-	

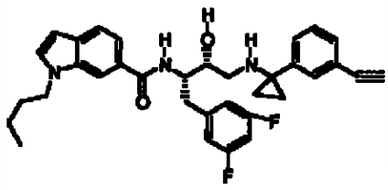
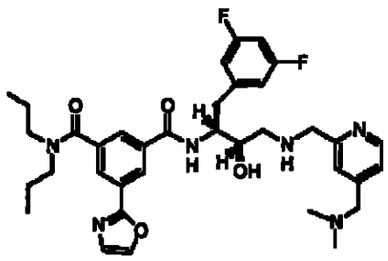
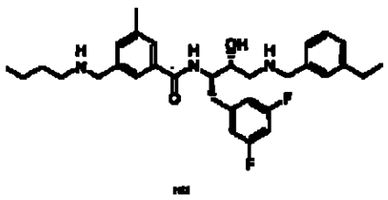
H74
1183

	etinilfenil)ciclop ropil]amino}-2-hidroxipropilo)-2-(dipropilamino)isoni cotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1-{4-[(dimetilamino)met il]piridina-2-il}ciclopropil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalami da (Elaborado por ACD/Software de referencia)	*689
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(dipropilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({2-[(4-etilbencil)sulfonil]etil}amino)-2-hidroxipropilo]acetam ida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-	

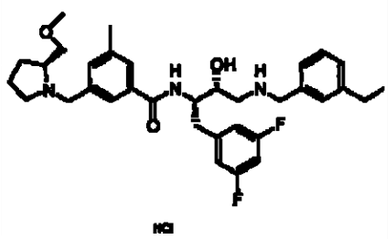
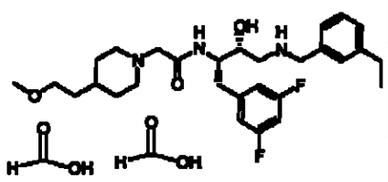
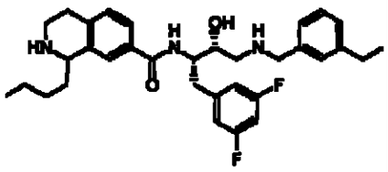
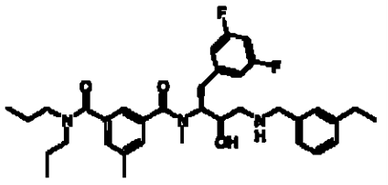
H75 1184

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-metil-3-fenil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[{(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromo-4-il]amino}-2-hidrixopropil)-3,5-dimetilbenzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**616.2
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]propil}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3-bromo-5-{[butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	1-butil-N-((1S,2R)-1-(3,5-	

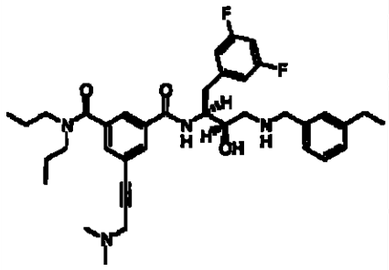
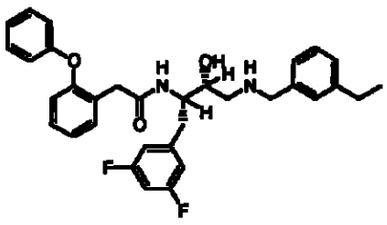
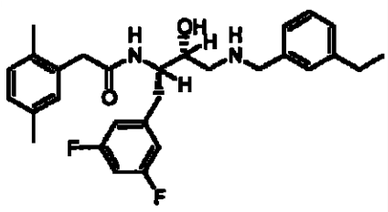
~~476~~ 1185

	difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	ALB 12052 o N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[({4-[(dimetilamino)metil]piridina-2-il}metil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	*663
	3-[(butilamino)metil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**538.5
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-il]metil}-5-metilbenzamida	**580.4

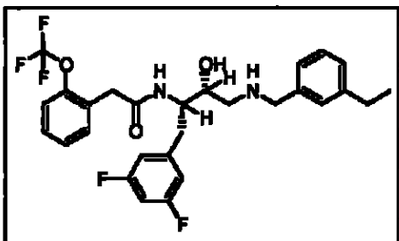
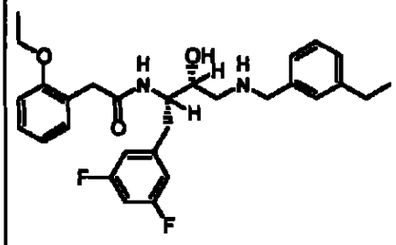
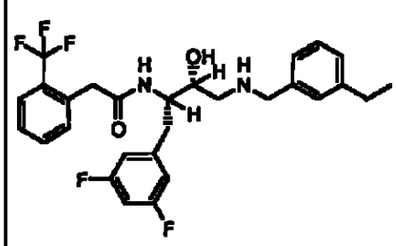
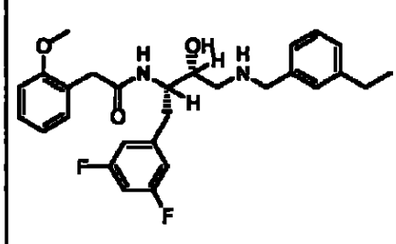
1186

	hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-[4-(2-metoxietil)piperidina-1-il]acetamida (2:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**550.4
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^1,5-dimetil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por	

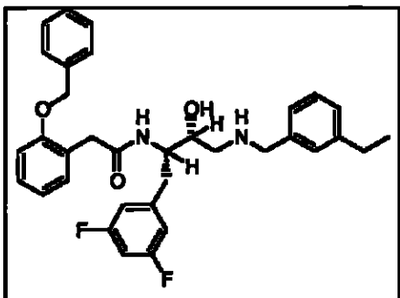
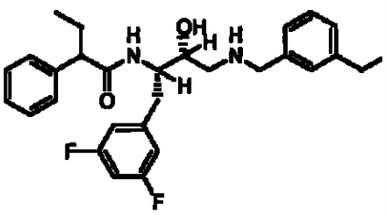
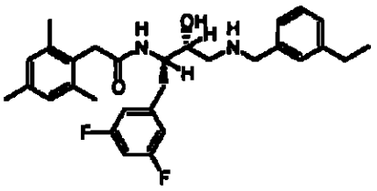
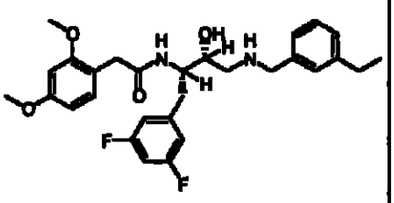
H78
1187

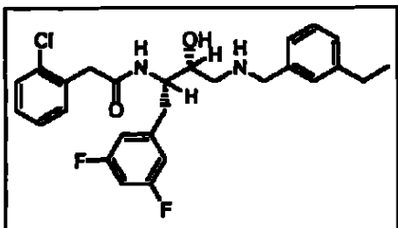
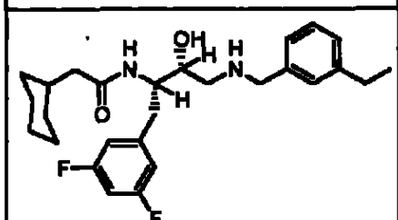
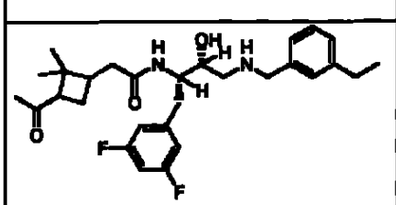
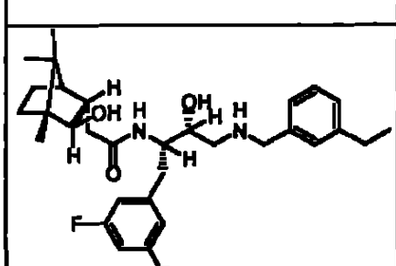
	ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(2-fenoxifenil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(2,5-dimetilfenil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1188

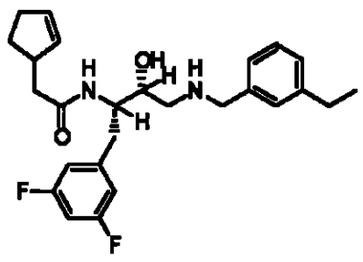
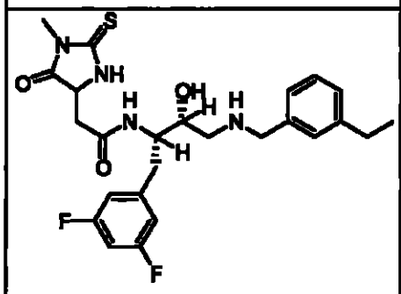
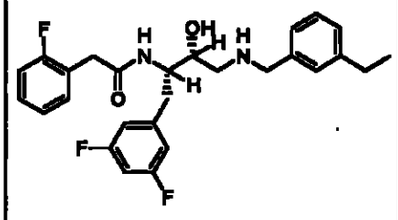
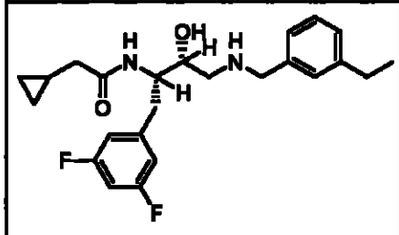
		
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(2-etoxifenil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(2-metoxifenil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	2-[2-(benciloxi)fenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-	

H80 1189

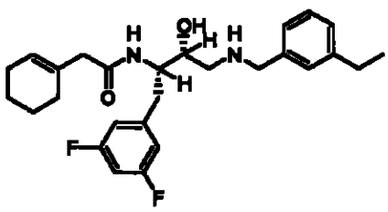
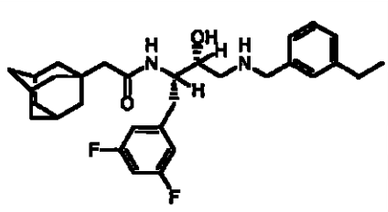
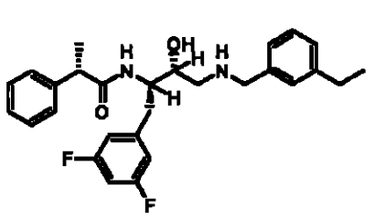
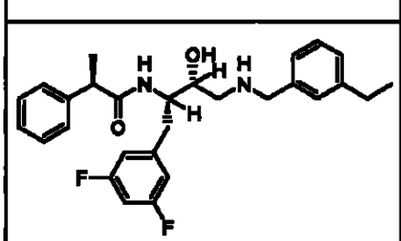
	difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-fenilbutanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-mesitilacetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(2,4-dimetoxifenil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

	2-(2-clorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	2-ciclohexil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	ELAN-157393	
	ELAN-157394	
	2-ciclopent-2-en-1-il-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por	

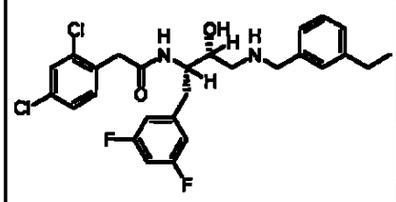
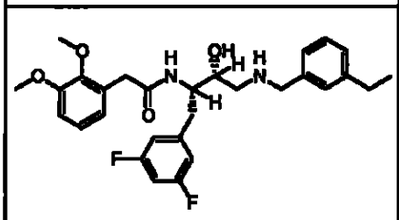
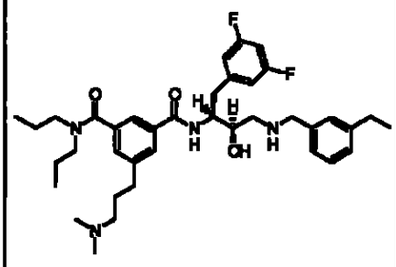
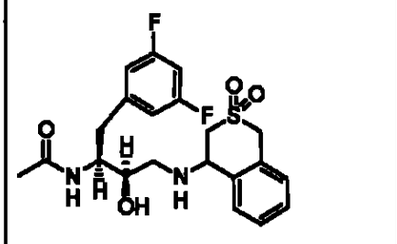
1191

	ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(2-fluorofenil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	2-ciclopropil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

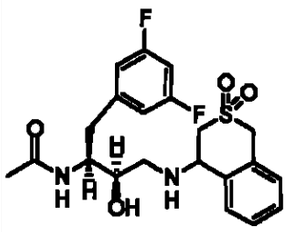
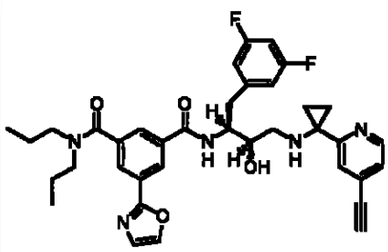
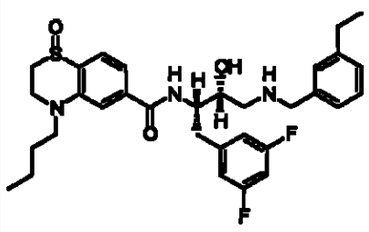
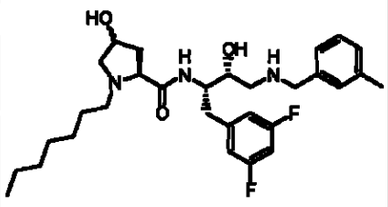
1192

	2-ciclohex-1-en-1-il-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	2-(1-adamantil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-fenilpropanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	(2R)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-fenilpropanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

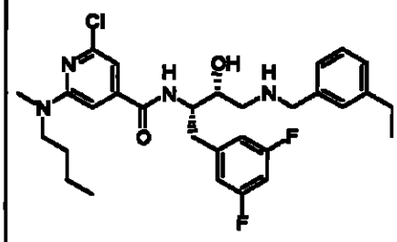
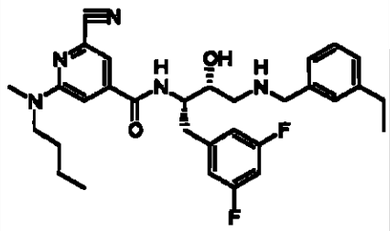
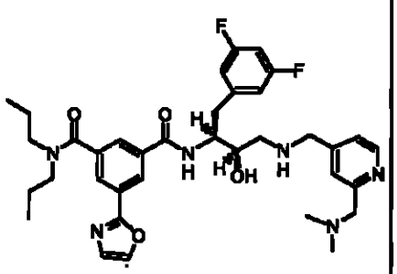
1193

	2-(2,4-diclorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(2,3-dimetoxifenil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-[3-(dimetilamino)propil]- N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

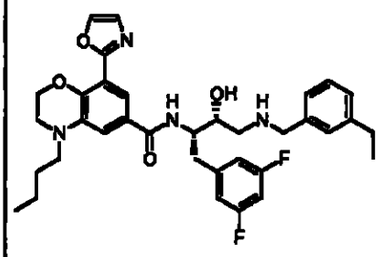
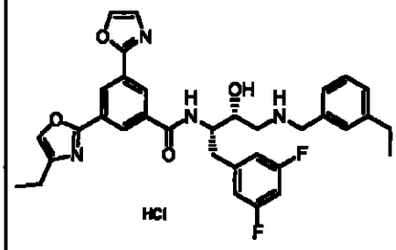
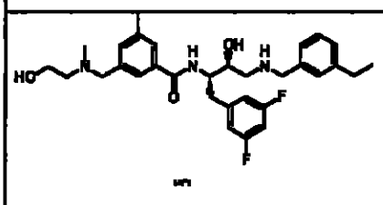
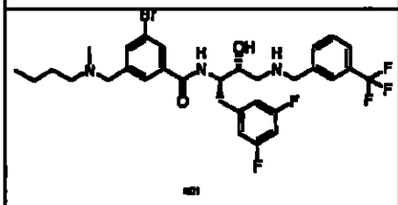
1194

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(4-etinilpiridina-2-il)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	4-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazina-6-carboxamida 1-oxida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1-heptil-4-hidroxi-L-prolinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

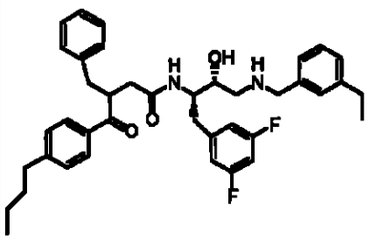
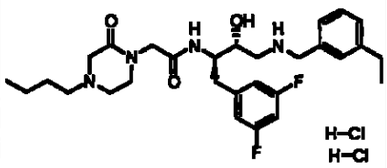
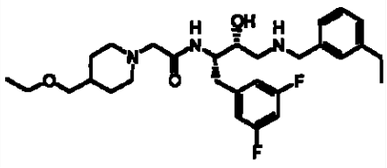
AB-6
1195

	2-[butil(metil)amino]-6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}isonicotinamida (Generated by ACD/Name software)	
	2-[butil(metil)amino]-6-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}isonicotinamida (Generated by ACD/Name software)	
	ALB-12164 *N*'-{(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[({2-[(dimetilamino)metil]piridina-4-il}metil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(1,3-oxazol-2-il)-*N*,*N*dipropilisoftalamida	*663
	4-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-8-(1,3-oxazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-	

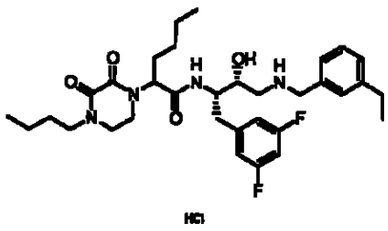
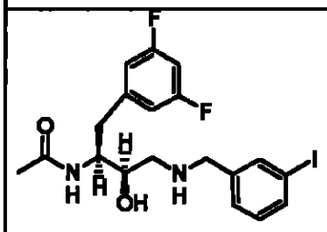
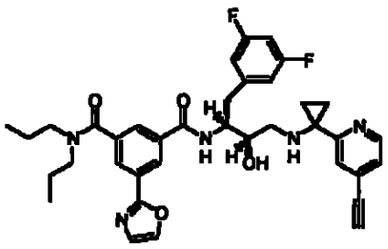
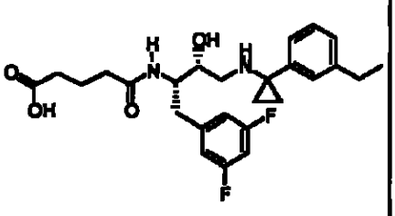
1487
1196

	benzoxazina-6-carboxamida ó 4-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-8-(1,3-oxazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**619
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)-5-(1,3-oxazol-2-il)benzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**601
		**540.4
		**656.2

1197

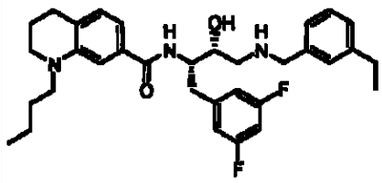
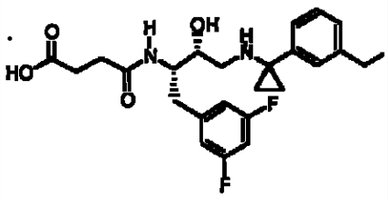
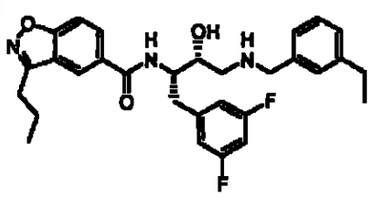
	3-bencil-4-(4-butilfenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4-oxobutanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**641.6
	2-(4-butil-2-oxopiperazina-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida dihidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	2-(4-butil-2,3-dioxopiperazina-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}hexanamida hidrocloruro (Elaborado por	

H89
1198

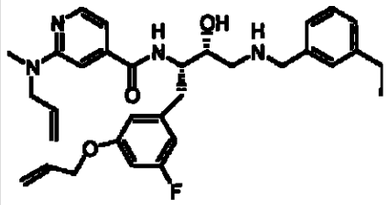
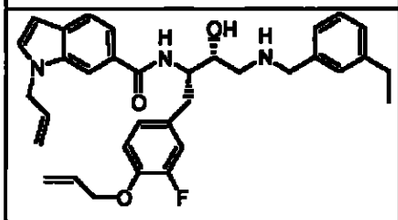
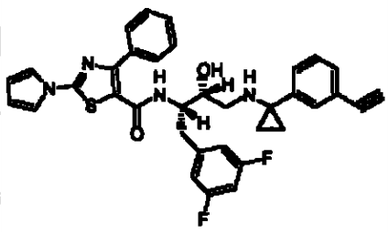
	ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(4-etinilpiridina-2-il)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3, N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	5-[((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)amino]-5-ácido oxopentanoico (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**475.
	1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-	

1190

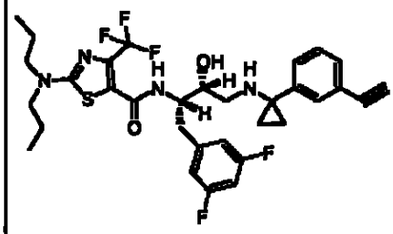
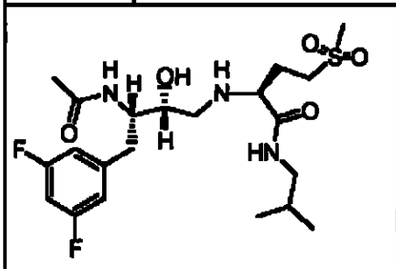
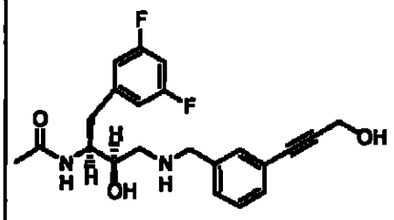
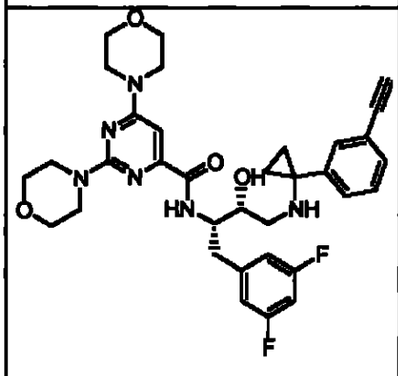
1199

	etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-carboxamida ó 1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	4-[((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)amino]-4-ácido oxobutanoico (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**461.2
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-propil-1,2-benzisoxazol-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

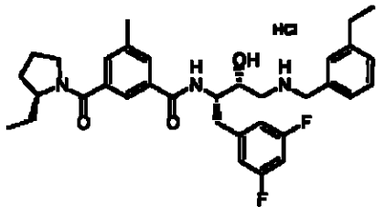
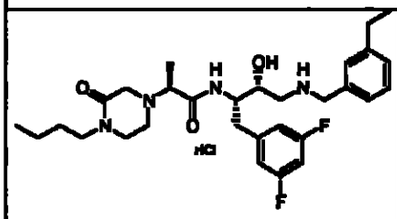
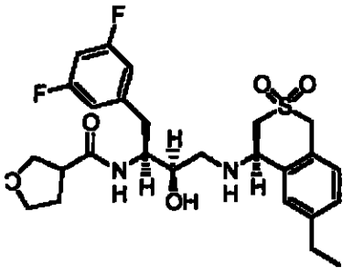
1194 1200

	2-[alil(metil)amino]-N-{(1S,2R)-1-[3-(aliloxi)-5-fluorobencil]-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}isonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**547.5
	1-alil-N-{(1S,2R)-1-[4-(aliloxi)-3-fluorobencil]-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**556.4
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-4-fenil-2-(1H-pirrol-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

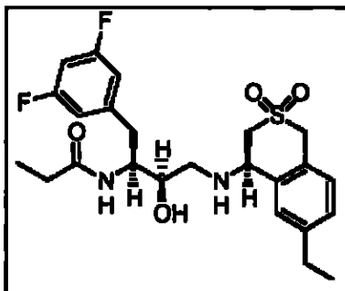
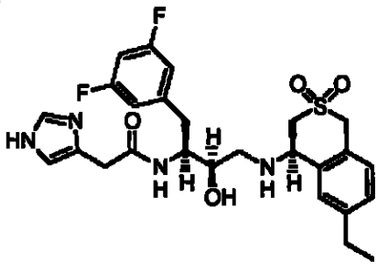
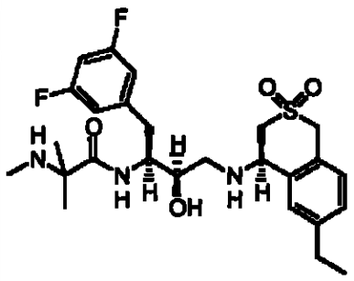
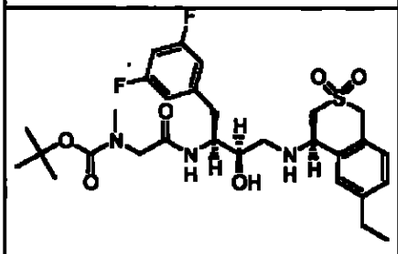
#192
1201

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-2-(dipropilamino)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	(2S)-2-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-isobutil-4-(metilsulfonilo)butanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(3-hidroxiprop-1-inil)bencil]amino}propil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-2,6-dimorfolina-4-ilpirimidina-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

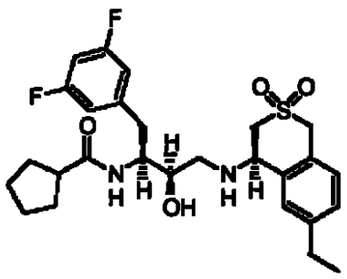
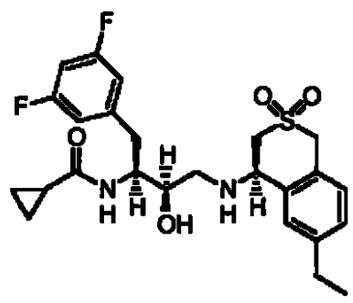
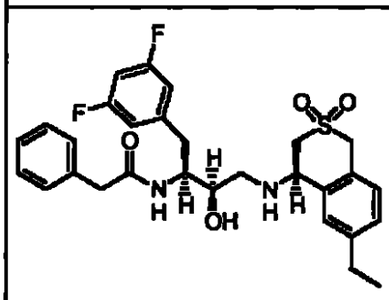
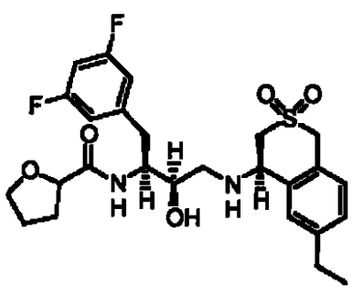
#93
1202

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-{[(2S)-2-etilpirrolidina-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	(2S)-2-(4-butil-3-oxopiperazina-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}propanamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)tetrahidrofurano-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

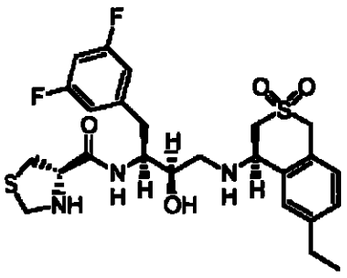
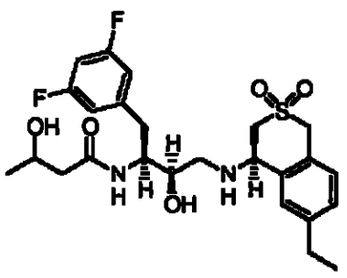
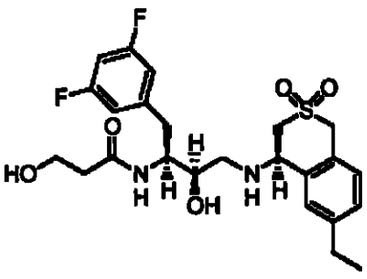
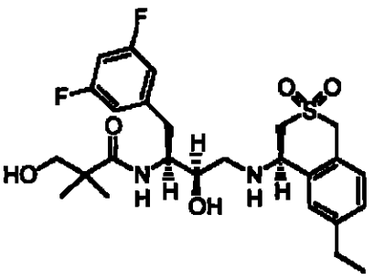
H94-
1203

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)propanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)-2-(1H-imidazol-4-il)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)-N^2,2-dimetilalaninamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	ELAN-157889	

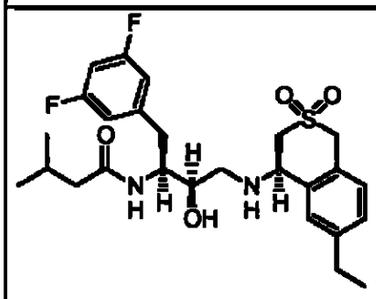
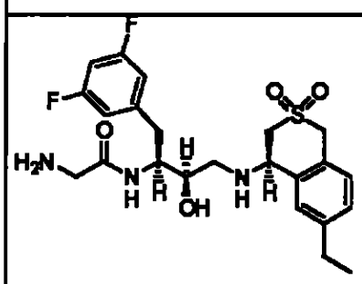
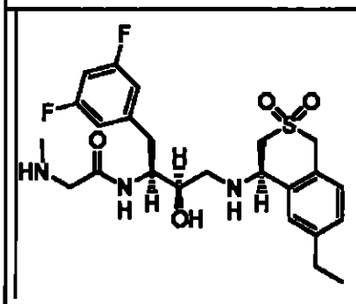
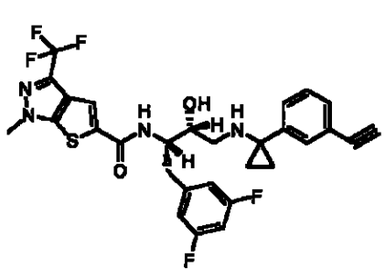
H95
1204

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)ciclopropanocarboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)ciclopropanocarboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)-2-fenilacetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)tetrahidrofurano-2-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

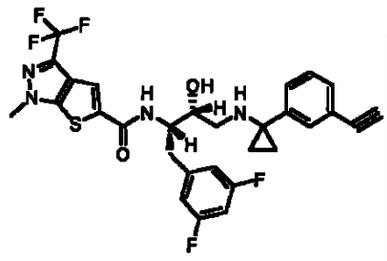
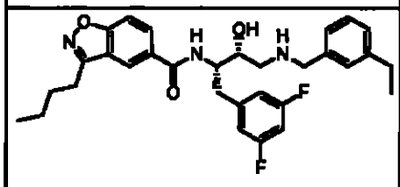
A96, 1205

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)-3-hidroxibutanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)-3-hidroxipropanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida (Elaborado por ACD/Software de	

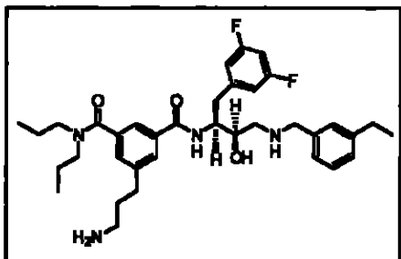
1206

	referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)-3-metilbutanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)glicinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)-N^2-metilglicinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-tieno[2,3-c]pirasol-5-carboxamida (Elaborado por	

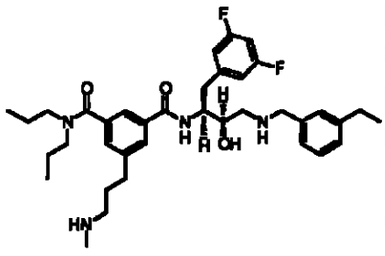
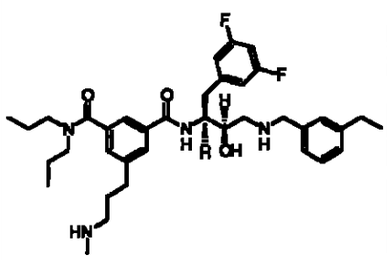
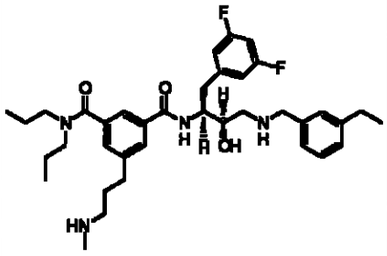
1498 1207

	ACD/Software de referencia)	
	2-[alil(metil)amino]-N-{(1S,2R)-1-[4-(aliloxi)-3-fluorobencil]-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}isonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**547.4
	3-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1,2-benzisoxazol-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**536

-831-

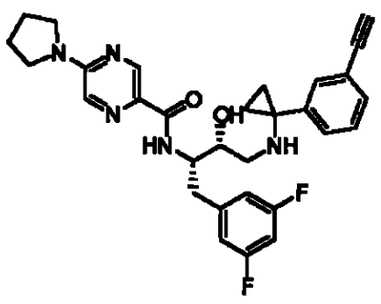
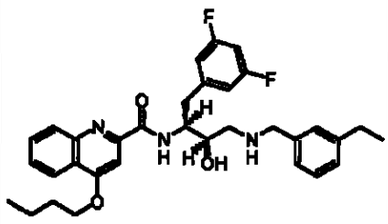
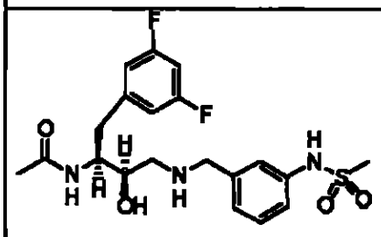
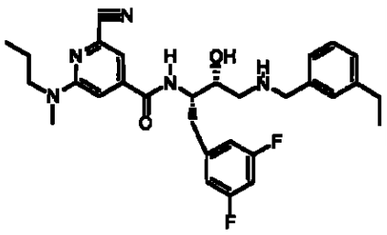
	5-(3-aminopropil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

H99
1208

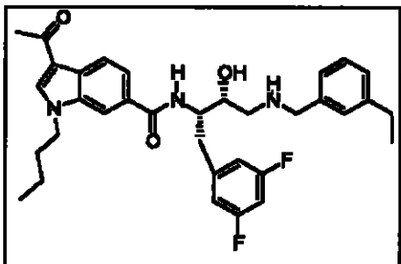
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-[3-(metilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia) ó ELAN157961	
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-[3-(metilamino)prop-1-inil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	5-(3-aminoprop-1-inil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia) ó ELAN157963	

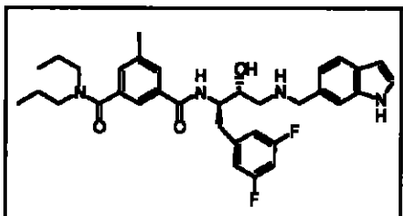
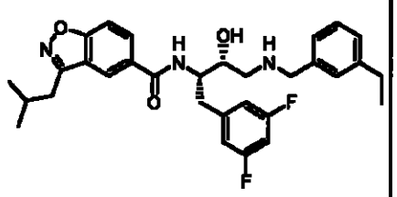
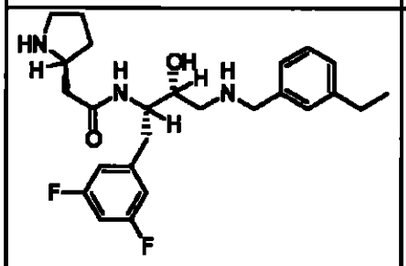
1200

1209

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-5-pirrolidin-1-ilpirazina-2-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	4-butoxi-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}quinolina-2-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	ELAN-157968	
	2-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-6-[metil(propil)amino]isonicotinamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

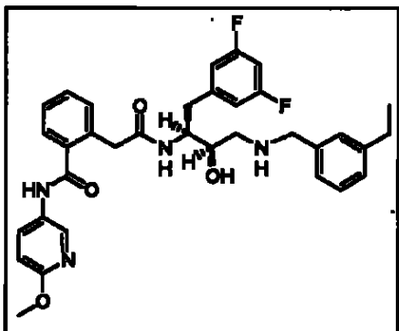
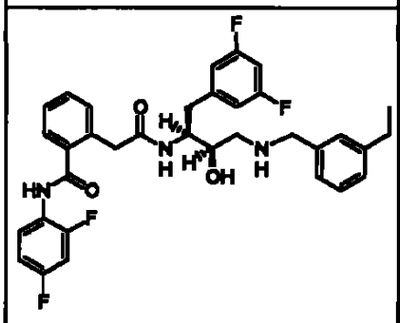
1210

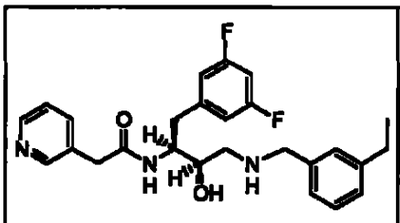
	3-acetilo-1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-Hidroxi-3-[(1H-indol-6-ilmetil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**591.5
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-isobutil-1,2-benzisoxazol-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**536
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

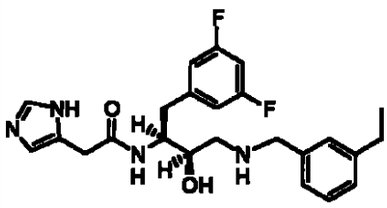
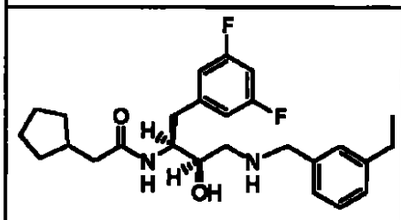
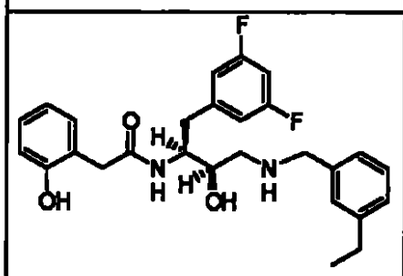
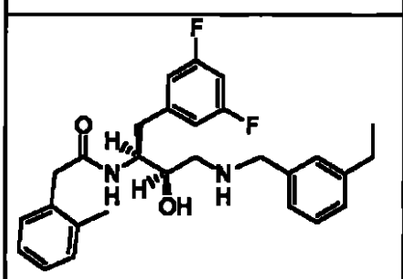
1202

1211

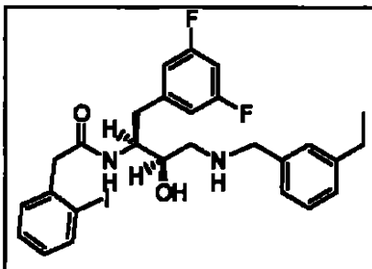
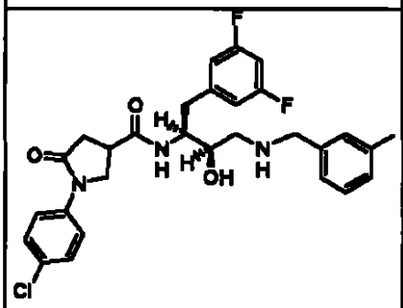
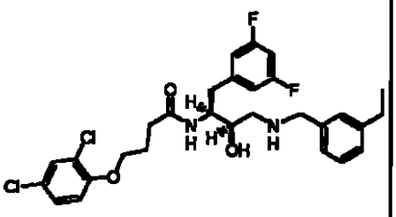
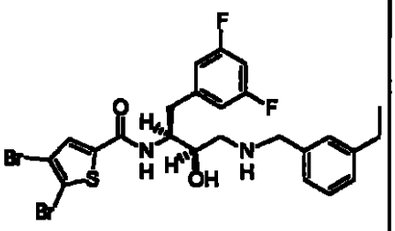
	2-[2-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}amino)-2-oxoetil]-N-(6-metoxipiridin-3-il)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	2-[2-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}amino)-2-oxoetil]-N-(2,4-difluorofenil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-piridin-3-ilacetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1212

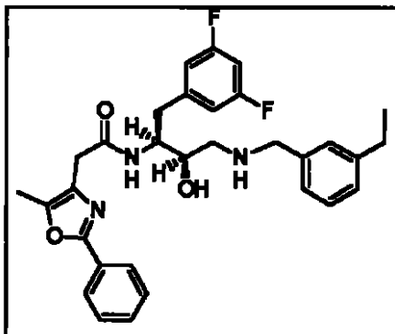
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(1H-imidazol-5-il)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	2-ciclopentil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(2-hidroxifenil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(2-metilfenil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

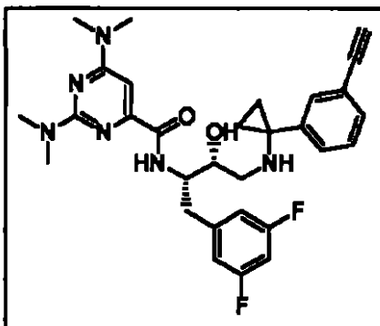
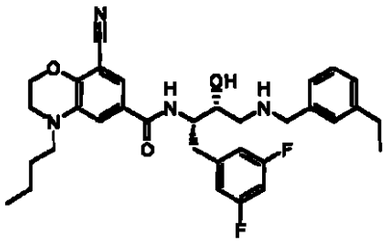
1204
1213

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(2-iodofenil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	1-(4-clorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-oxopirrolidina-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	4-(2,4-diclorofenoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}butanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	4,5-dibromo-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}tiofeno-2-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1205

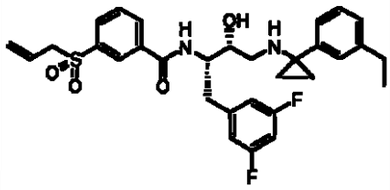
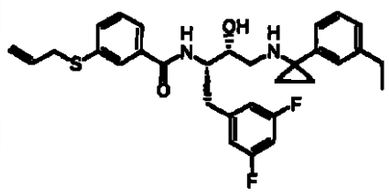
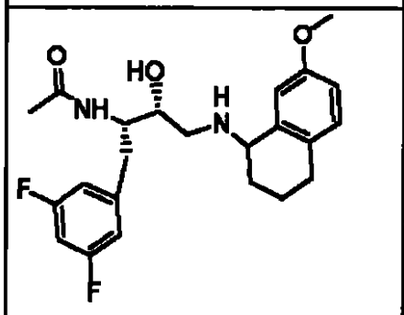
1214

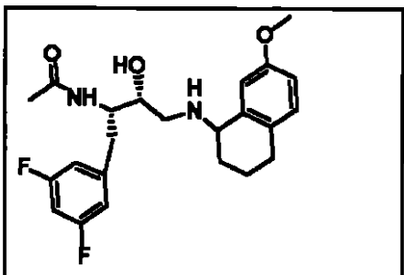
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-2,6-bis(dimetilamino)pirimidina-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	4-butil-8-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**577

1206

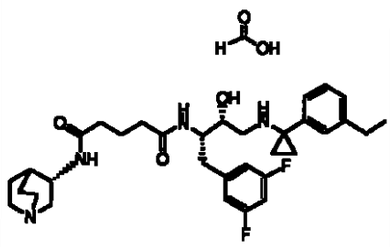
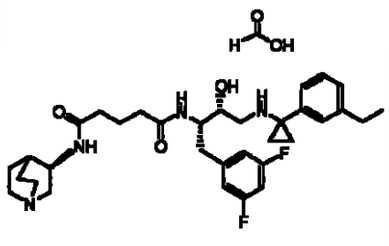
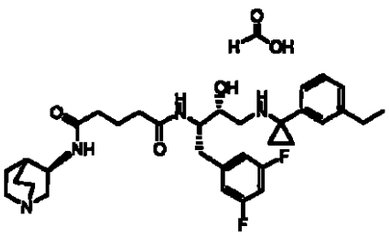
1215

	3-(alilsulfonil)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**569.8
	3-(aliltio)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**537.8
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1207

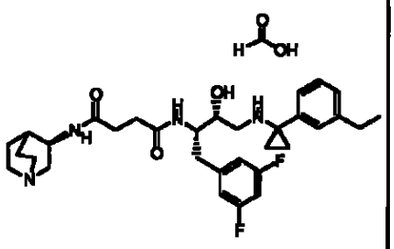
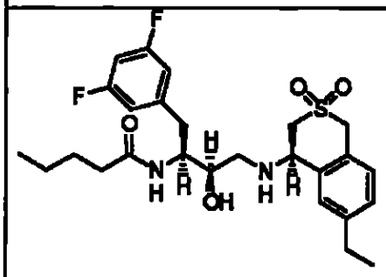
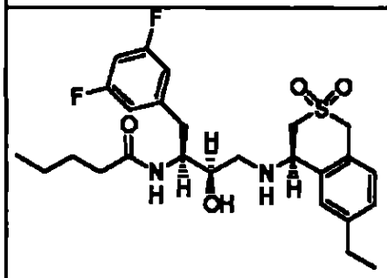
1216

	compuesto de ácido fórmico con N^1-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-N^5-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)pentanodiamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**583.3
	compuesto de ácido fórmico con N^1-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-N^5-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-.{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)pentanediamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**583.3
	Compuesto de ácido fórmico con N^1-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-N^4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)succinamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**569.3

1208

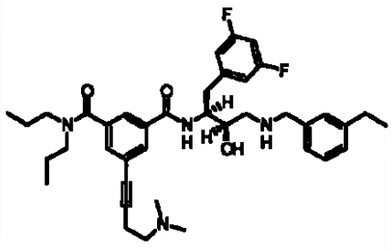
1217

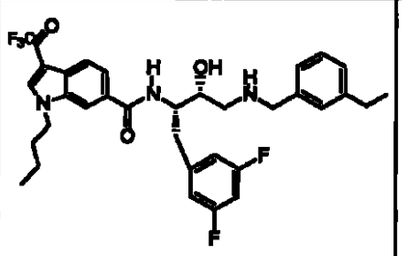
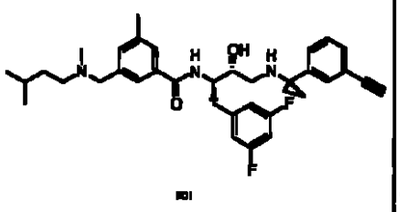
-838-

	compuesto de ácido fórmico con N^1-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-N^4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)succinamida (1:1) (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**569.3
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)pentanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)-3-fenilpropanamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

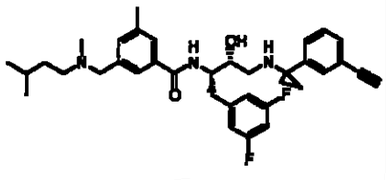
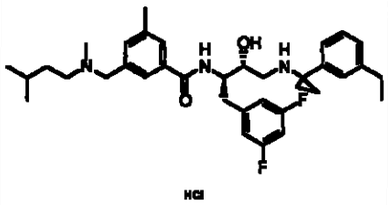
1209

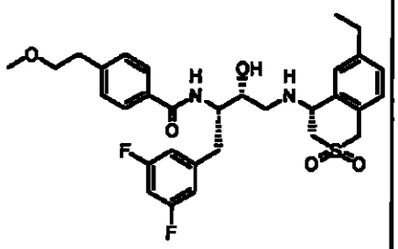
1218

	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-[4-(dimetilamino)but-1-inil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia) ó ELAN158095	

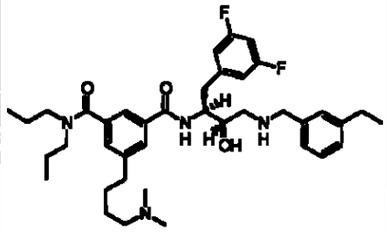
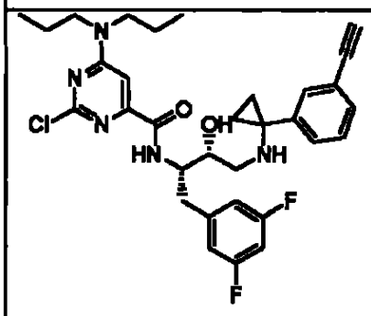
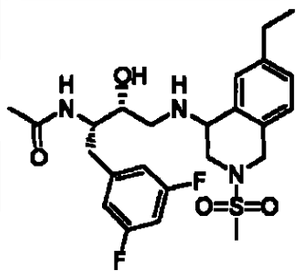
	1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-(trifluoroacetil)-1H-indol-6-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-3-{[isopentil(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**588.3

1210
1219

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-3-{[isopentil(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**592.3
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-4-(dipropilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

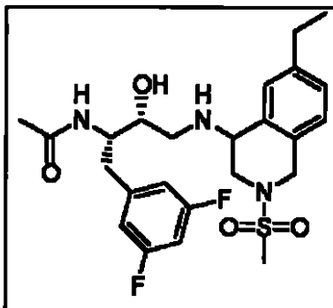
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)-4-(2-metoxietil)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1271
1220

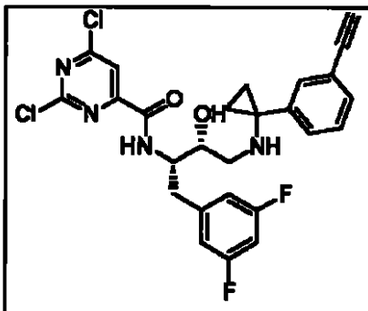
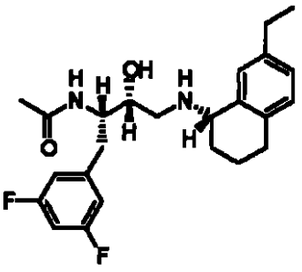
	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-[4-(dimetilamino)butil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia) 6 ELAN158113	
	ELAN-158116	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[6-etil-2-(metilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1212

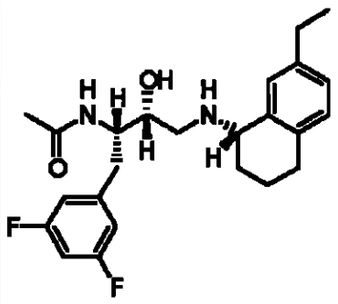
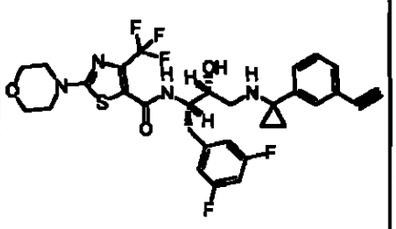
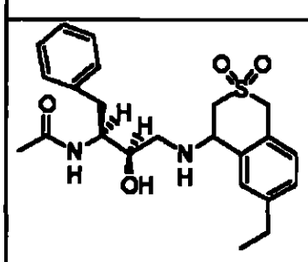
1221

	ELAN-158127 *N*-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[6-etil-2-(metilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]amino}-2-hidroxipropilo)acetamida	

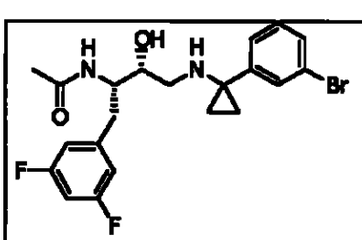
-841-

	ELAN-158128 2,6-dicloro-*N*-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)pirimidina-4-carboxamida	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(1S)-7-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-hidroxipropilo)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia) ó ELAN158143	

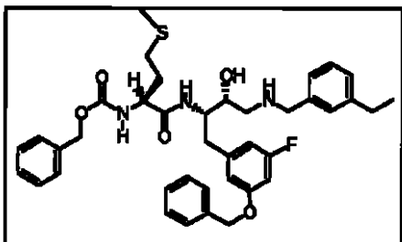
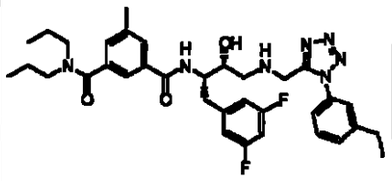
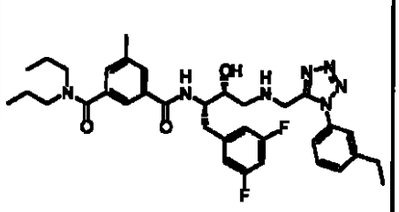
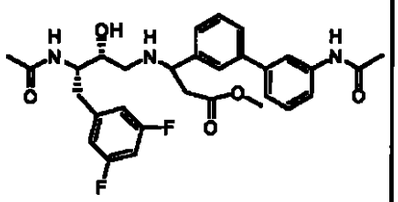
1213
1222

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(1R)-7-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-hidroxipropilo)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-2-morfolina-4-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(6-etil-2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiocroman-4-il)amino]-2-hidroxipropilo}acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

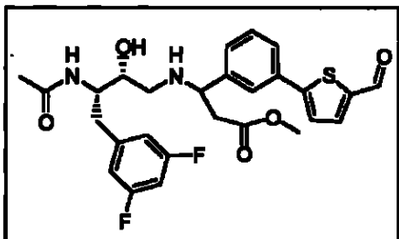
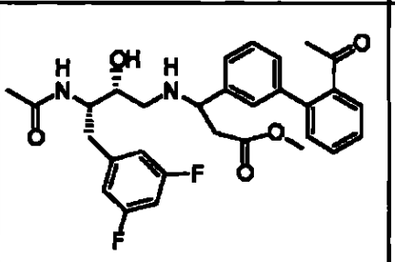
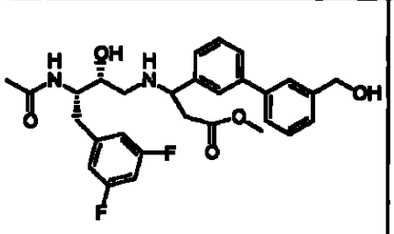
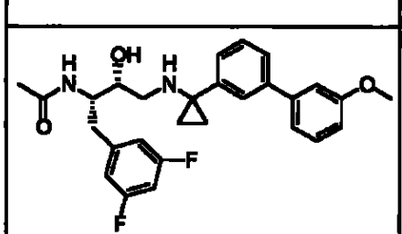
-842-

	N-[(1S,2R)-3-{[1-(3-Bromofenil)ciclopropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilo]acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**455.16

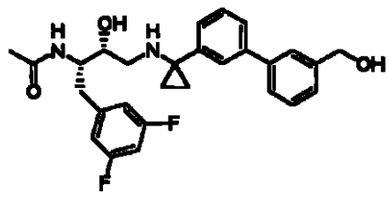
1224
1223

		**688
	N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[1-(3-etilfenil)-1H-tetraazol-5-il]metil}amino)-2-hidroxipropilo]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**648
	3-(alilsulfinil)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**553.8
	metil 3-[3'-(acetilamino)-1,1'-difenilo-3-il]-3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}propanoato (Generatod by ACD/Software de referencia)	**554.2

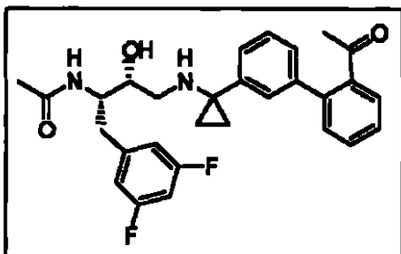
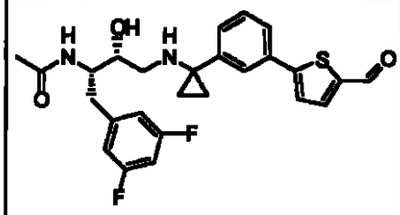
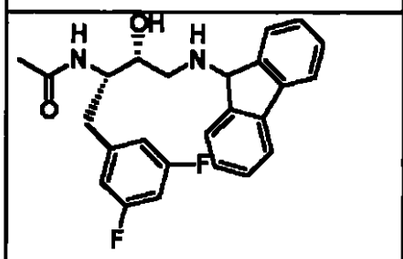
1225
1224

	metil 3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-[3-(5-formiltien-2-il)fenil]propanoato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**531.2
	metil 3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-(2'-acetilo-1,1'-difenilo-3-il)propanoato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**539.2
	metil 3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-[3'-(hidroximetil)-1,1'-difenilo-3-il]propanoato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**526.5
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3'-metoxi-1,1'-difenilo-3-il)ciclopropil]amino}propil)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**481

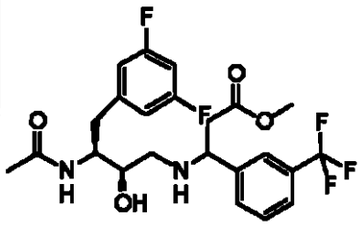
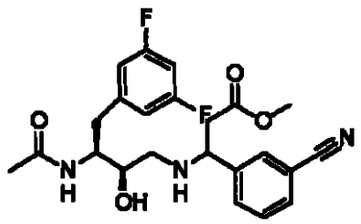
1216
1225

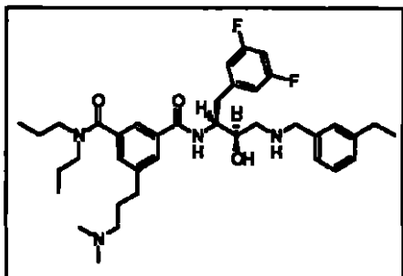
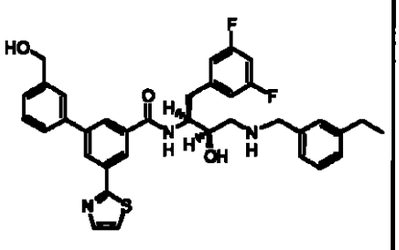
	N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({1-[3'-(hidroximetil)-1,1'-difenilo-3-il]ciclopropil}amino)propil]acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**481

-844-

	N-[(1S,2R)-3-{[1-(2'-acetilo-1,1'-difenilo-3-il)ciclopropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilo]acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**493
	N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({1-[3-(5-formiltien-2-il)fenil]ciclopropil}amino)-2-hidroxipropilo]acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**484.9
	N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-(9H-fluoren-9-ilamino)-2-hidroxipropilo]acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**423

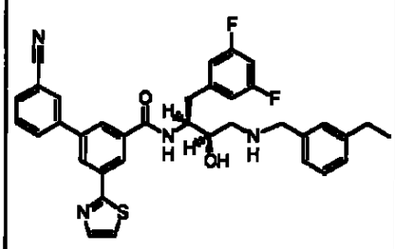
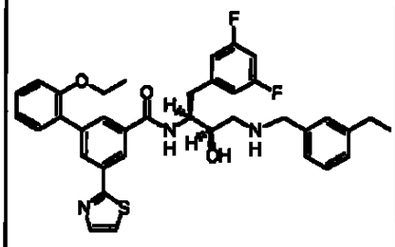
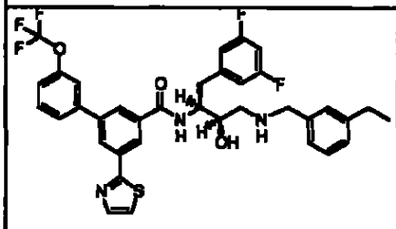
1226

	metil 3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**489.2
	metil 3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-(3-cianofenil)propanoate (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**446.2

	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-[3-(dimetilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3'-(hidroximetil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por	

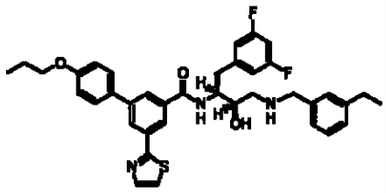
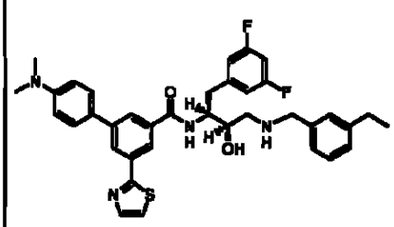
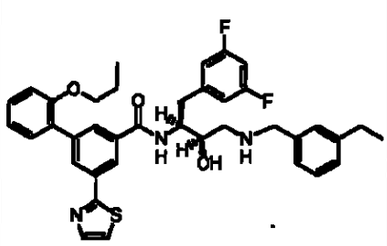
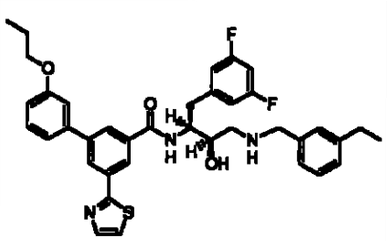
1278

1227

	ACD/Software de referencia)	
	3'-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2'-etoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(1,3-tiazol-2-il)-3'-(trifluorometoxi)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1219

1228

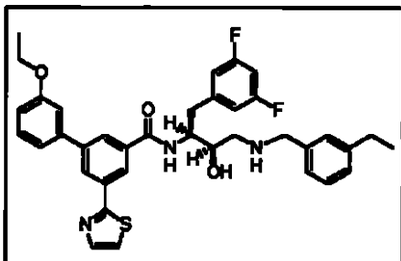
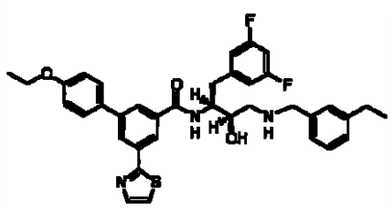
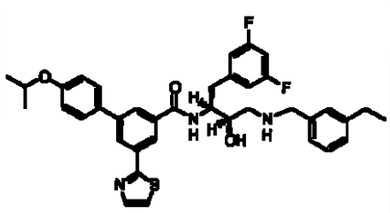
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4'-propoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4'-(dimetilamino)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2'-propoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3'-propoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida	

1220

1229

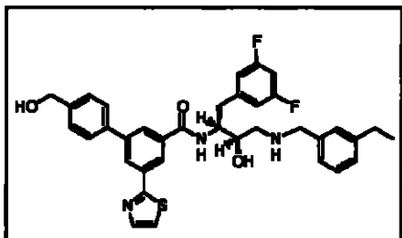
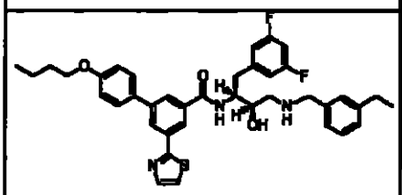
	(Elaborado por ACD/Software de referencia)	

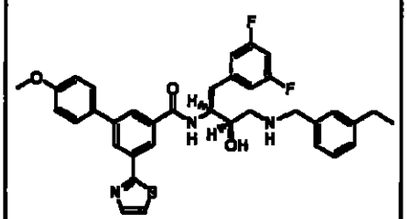
-847-

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3'-etoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4'-etoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4'-isopropoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1221

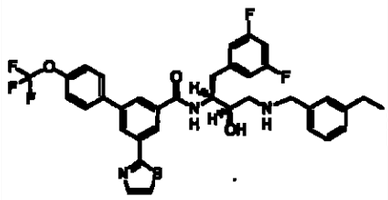
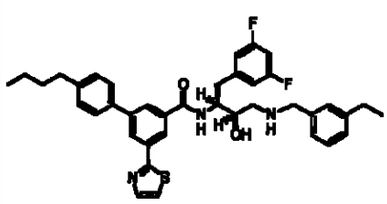
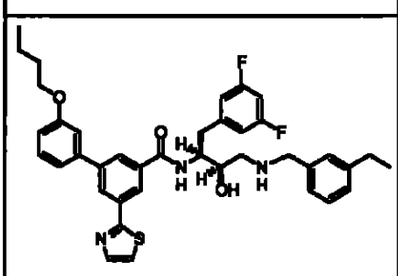
1230

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4'-(hidroximetil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	4'-butoxi-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4'-metoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

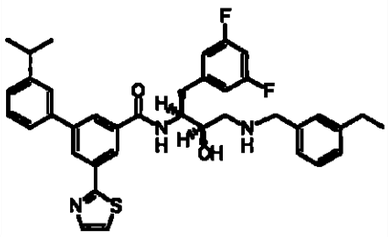
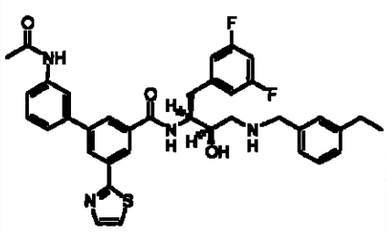
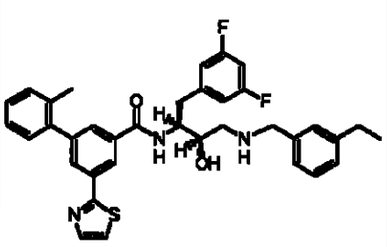
1222

1231

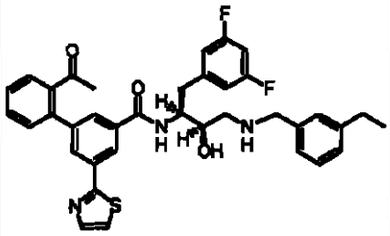
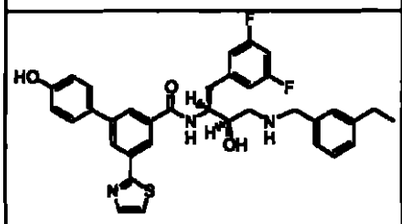
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(1,3-tiazol-2-il)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	4'-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3'-butoxi-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1223

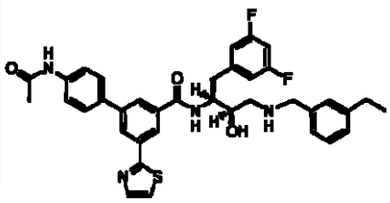
1232

	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3'-isopropil-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	3'-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-2'-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

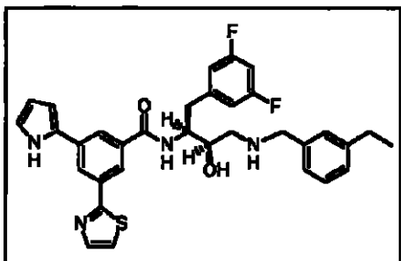
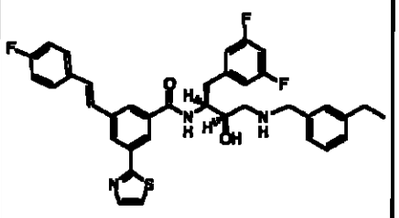
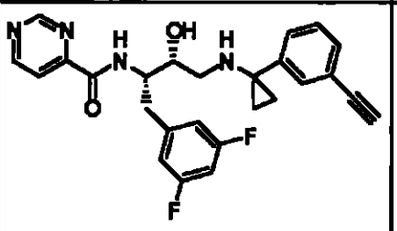
1224 1233

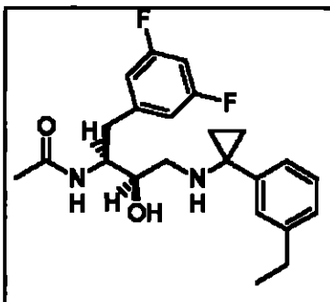
	2'-acetilo-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-4'-hidroxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

-850-

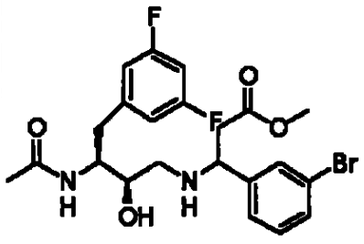
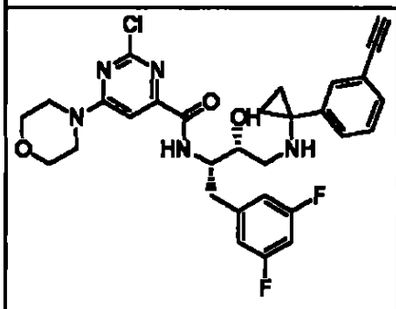
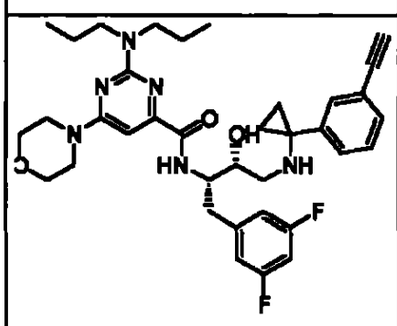
	4'-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-difenilo-3-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1225 1234

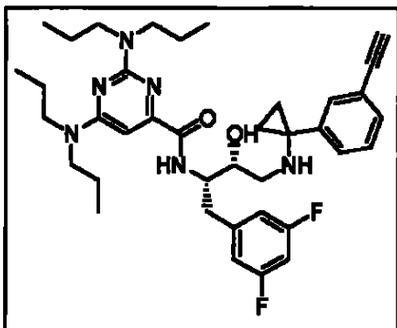
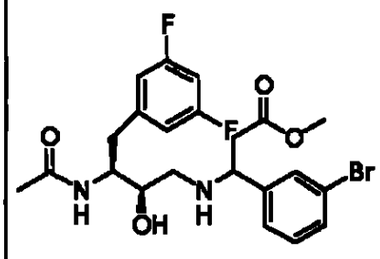
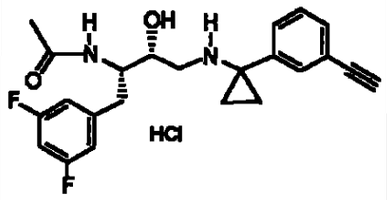
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-(1H-pirrol-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilo}-3-[(E)-2-(4-fluorofenil)ethenil]-5-(1,3-tiazol-2-il)benzamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)pirimidina-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)acetamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1235

	metil 3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-(3-bromofenil)propanoato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**499.1
	2-cloro-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-6-morfolina-4-ilpirimidina-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-2-(dipropilamino)-6-morfolina-4-ilpirimidina-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	

1227
1236

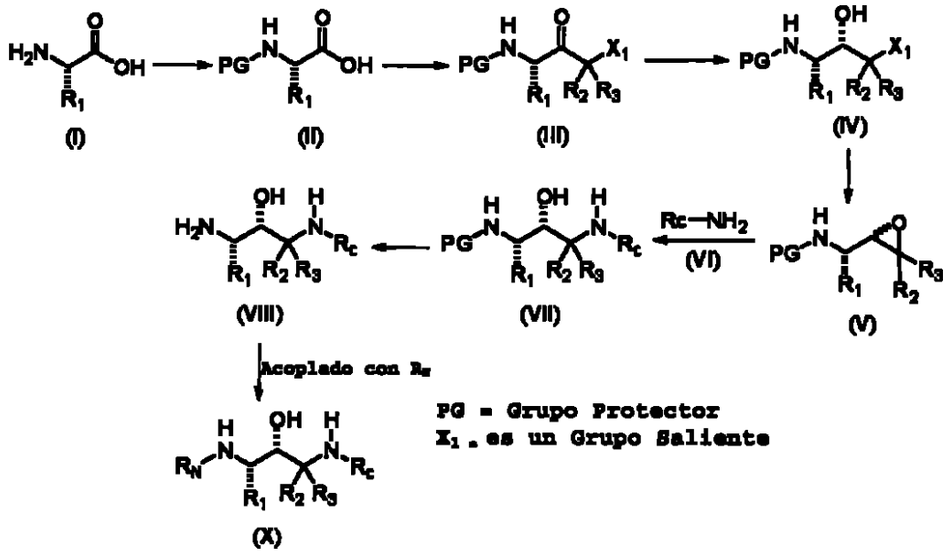
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)-2,6-bis(dipropilamino)pirimidina-4-carboxamida (Elaborado por ACD/Software de referencia)	
	metil 3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-(3-bromofenil)propanoato (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**499.1
	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropilo)acetamida hidrocloruro (Elaborado por ACD/Software de referencia)	**399

* significa M/Z (EI)
** significa M+H (CI)
*** significa OAMS
**** significa Datos MS

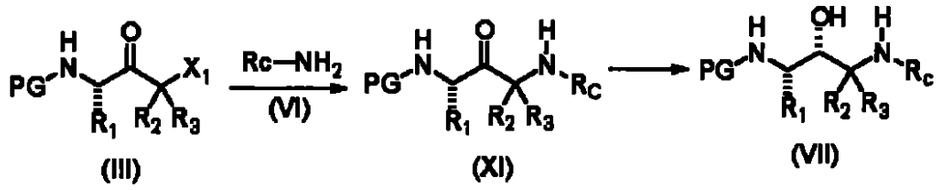
CUADRO A

1228

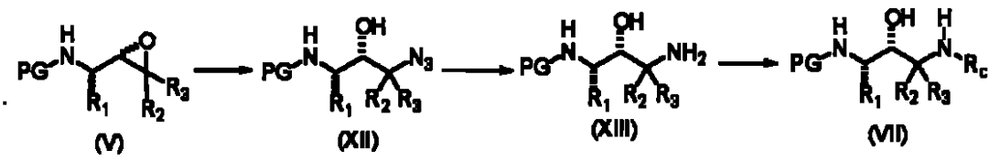
1237



CUADRO B



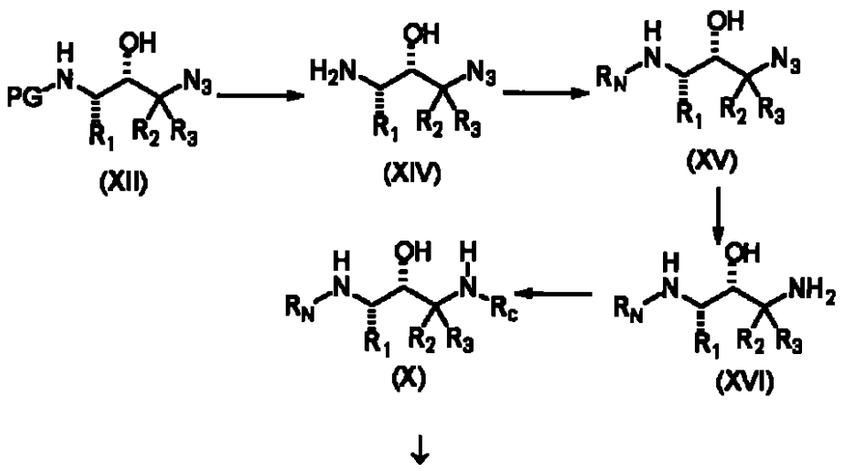
CUADRO C



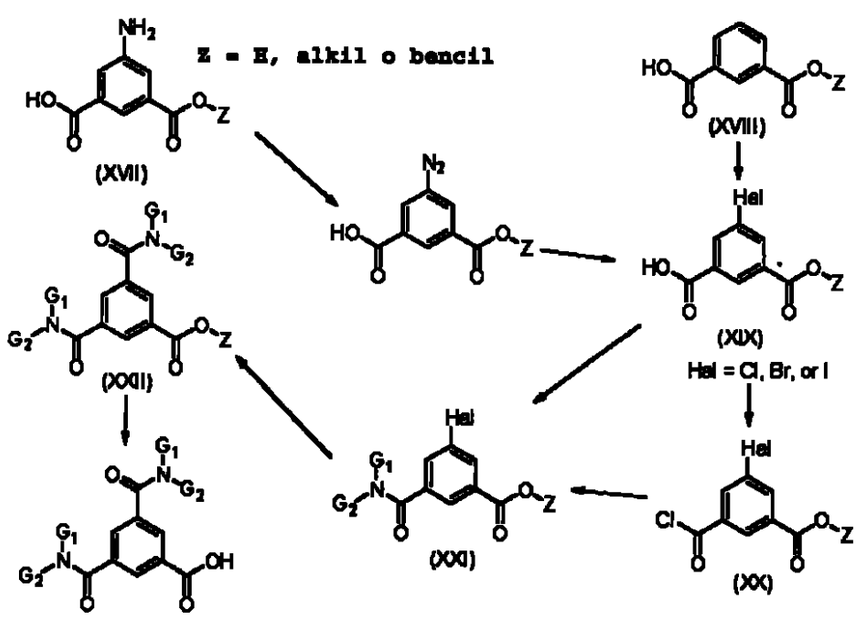
CUADRO D

1229

1238



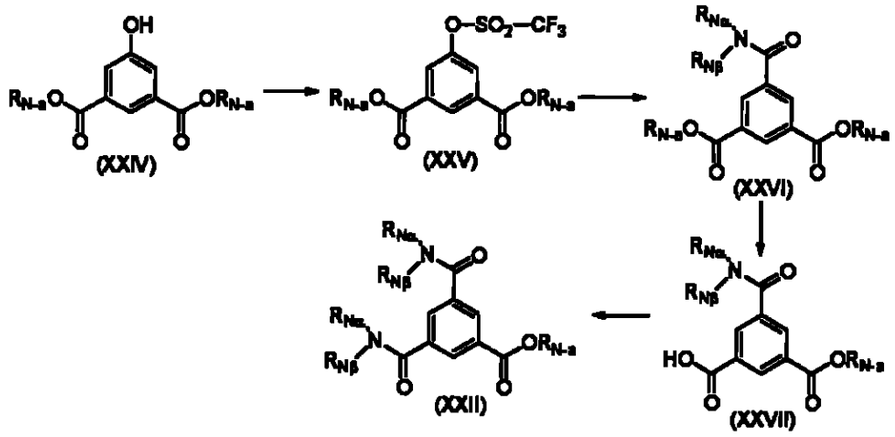
CUADRO E



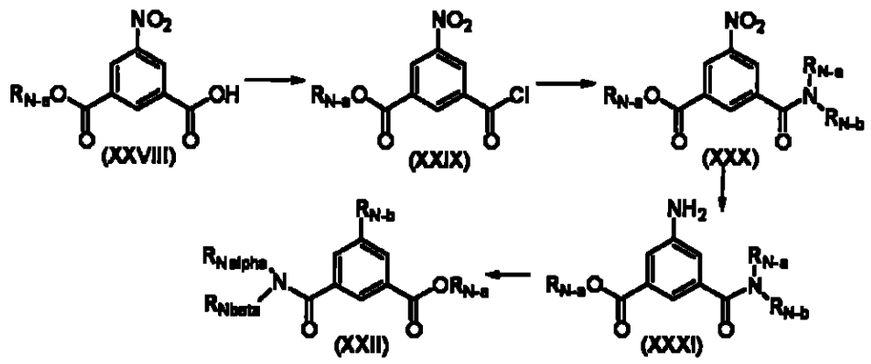
CUADRO F

1230

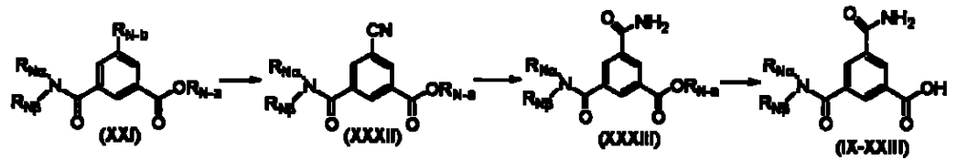
1239



CUADRO G

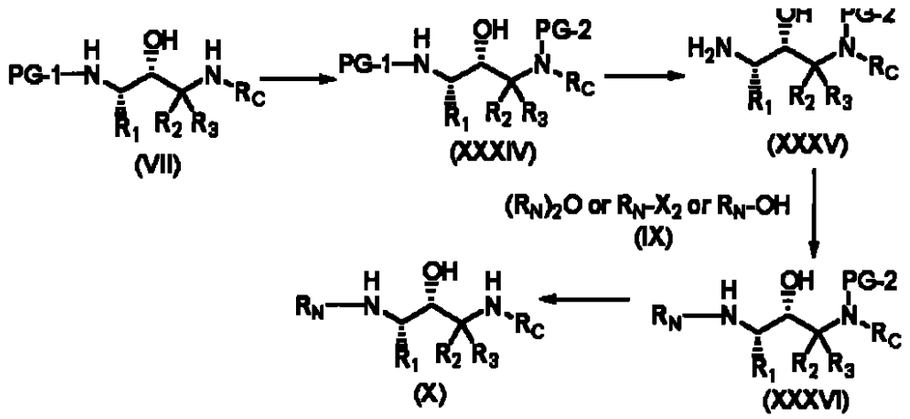


CUADRO H

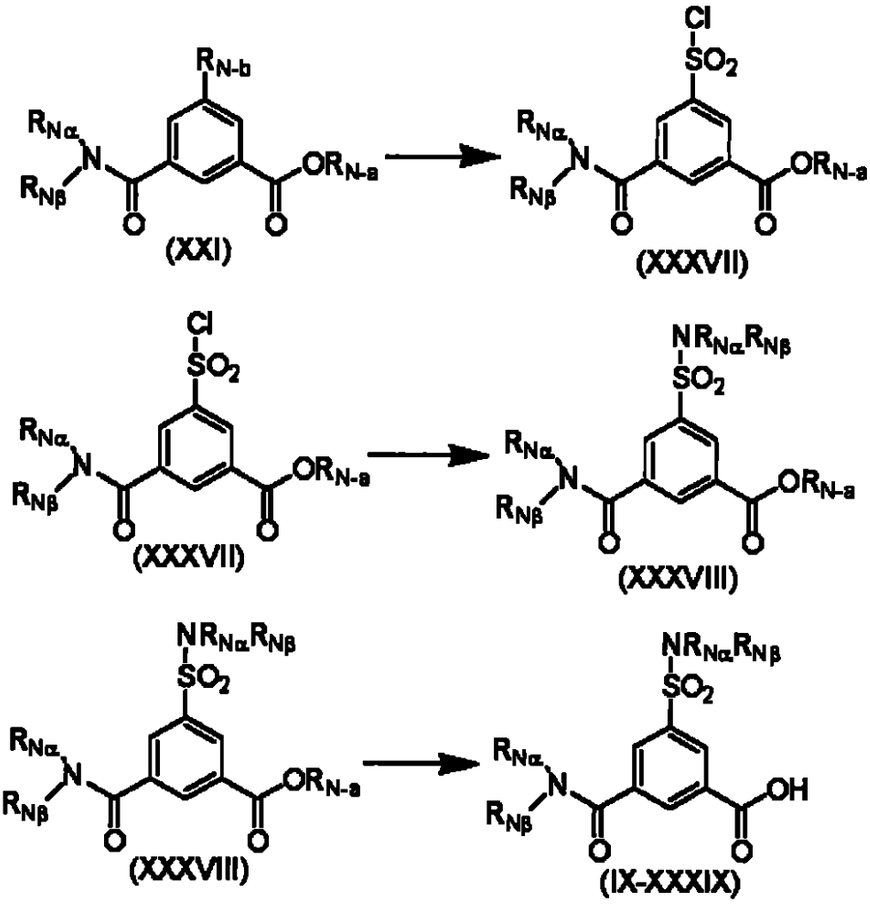


CUADRO I

1240

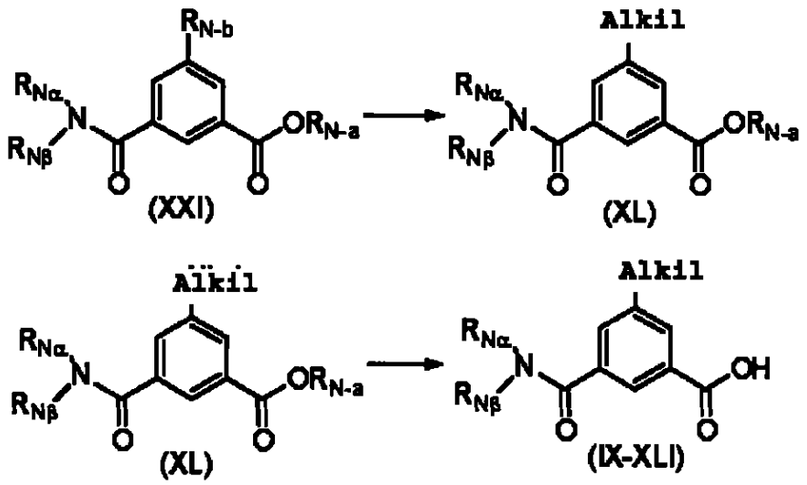


CUADRO J

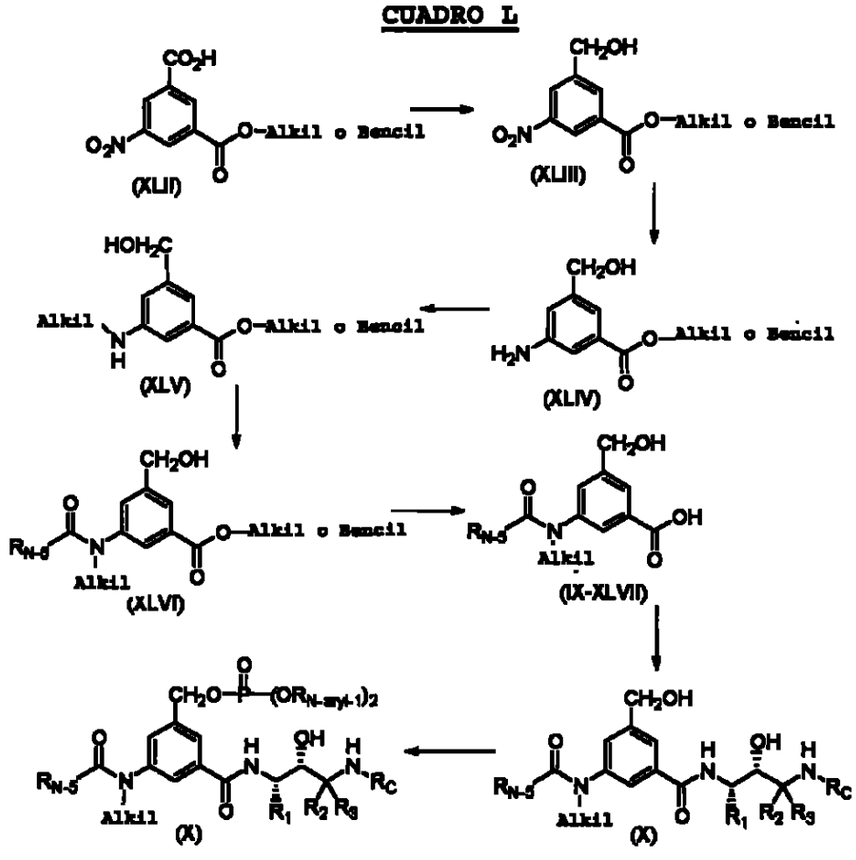


1232 1241

CUADRO K

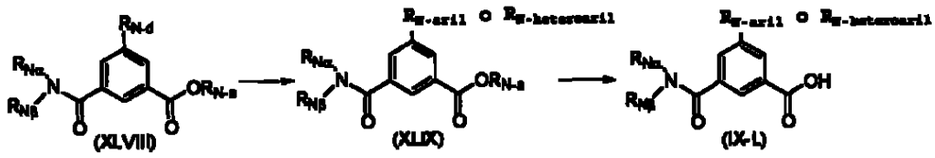


CUADRO L

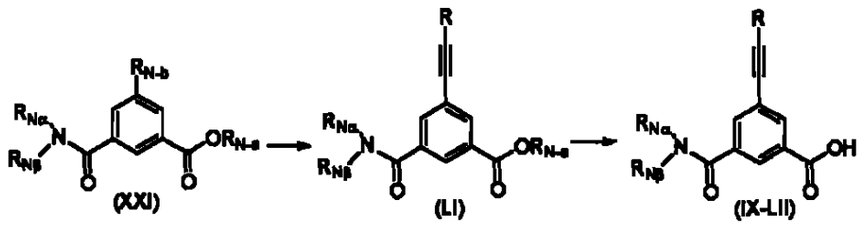


1242

CUADRO M

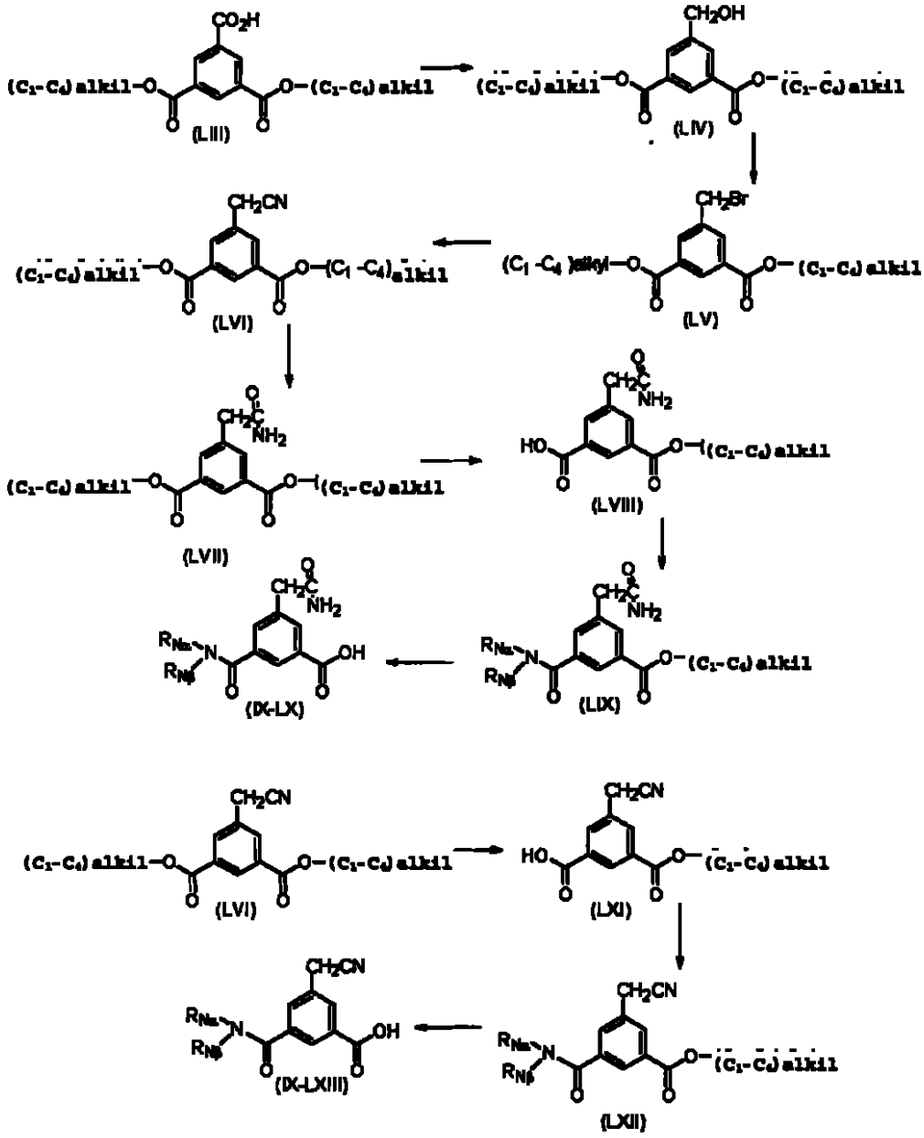


CUADRO N



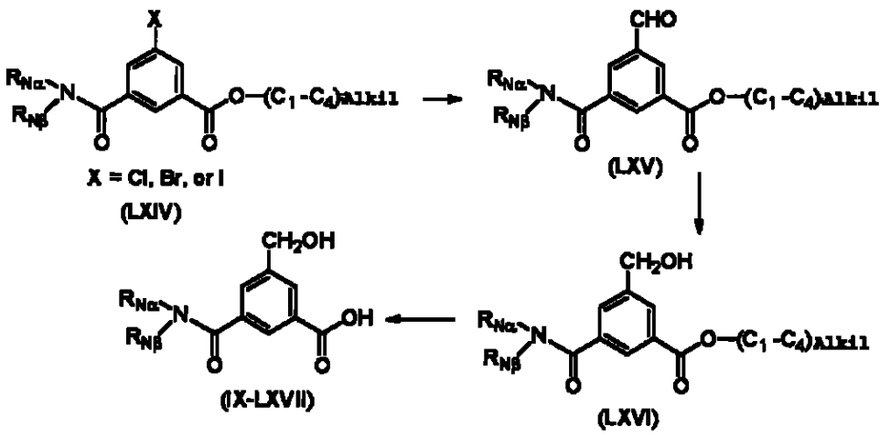
1243

CUADRO O

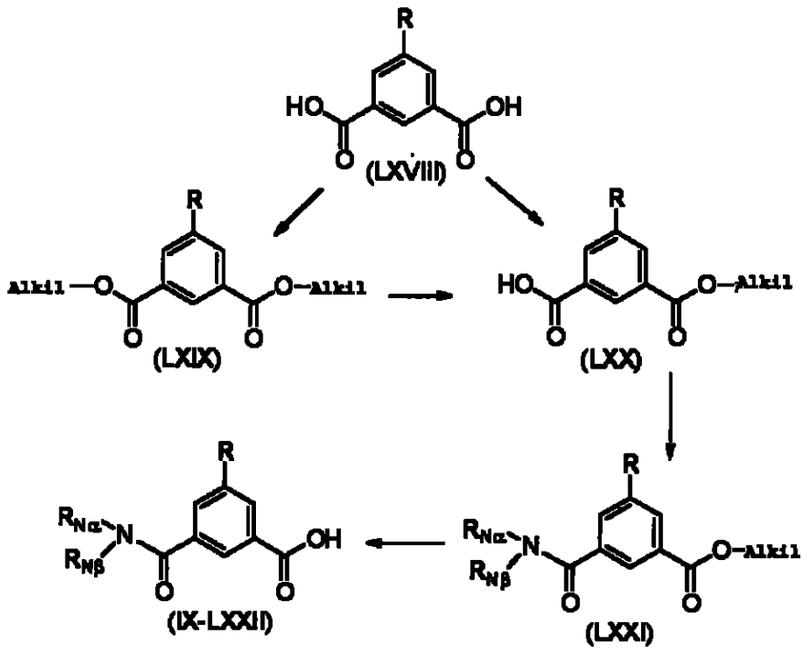


1235 1244

CUADRO P

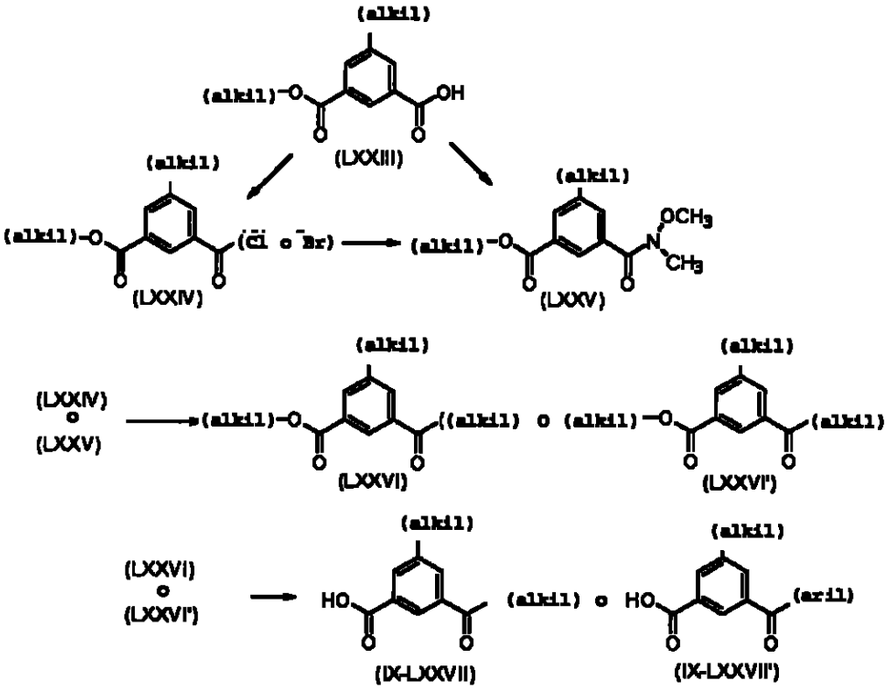


CUADRO Q

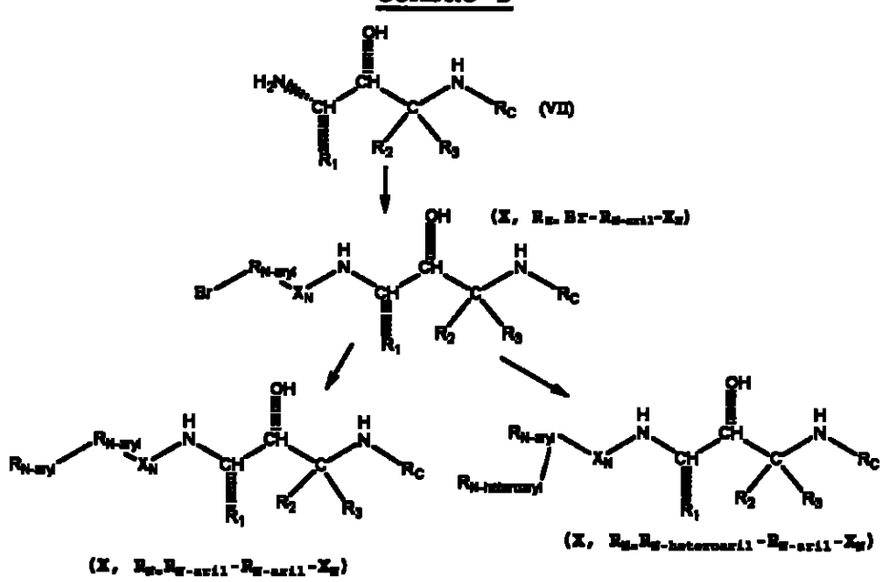


1245

CUADRO R

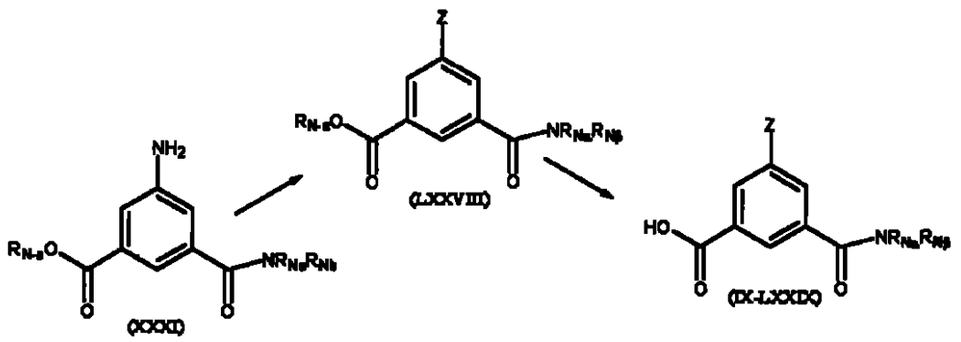


CUADRO S

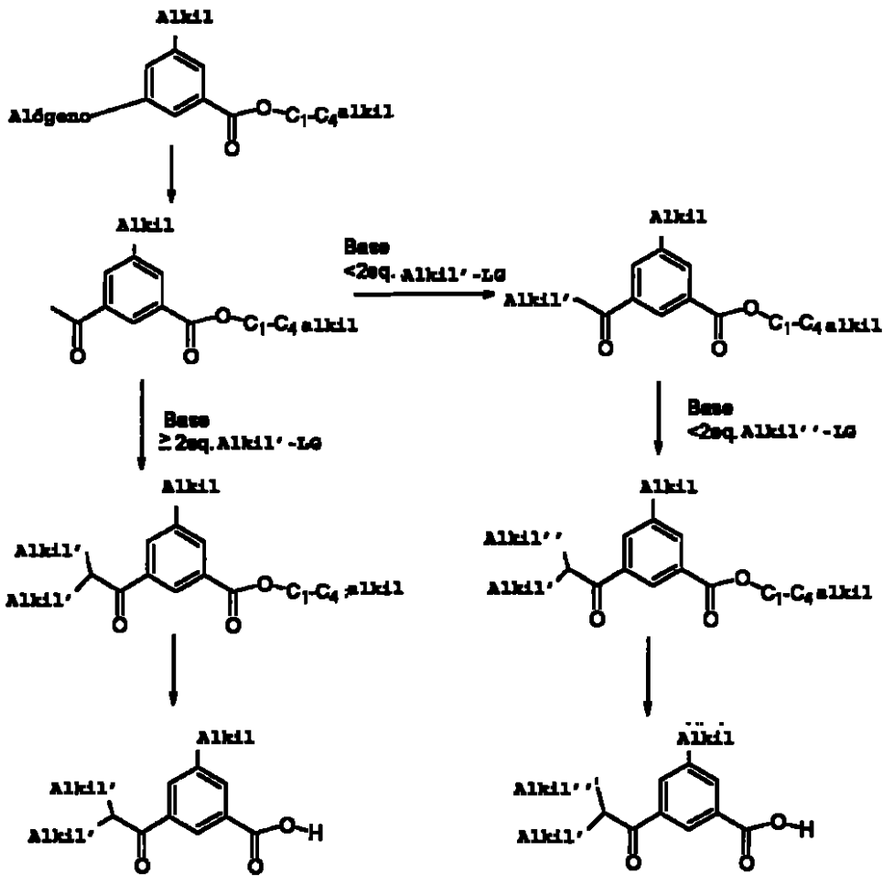


1246

CUADRO T



CUADRO U



El CUADRO U describe un método para la preparación de quetonas utilizadas en la invención. El halógeno preferido es el bromo o

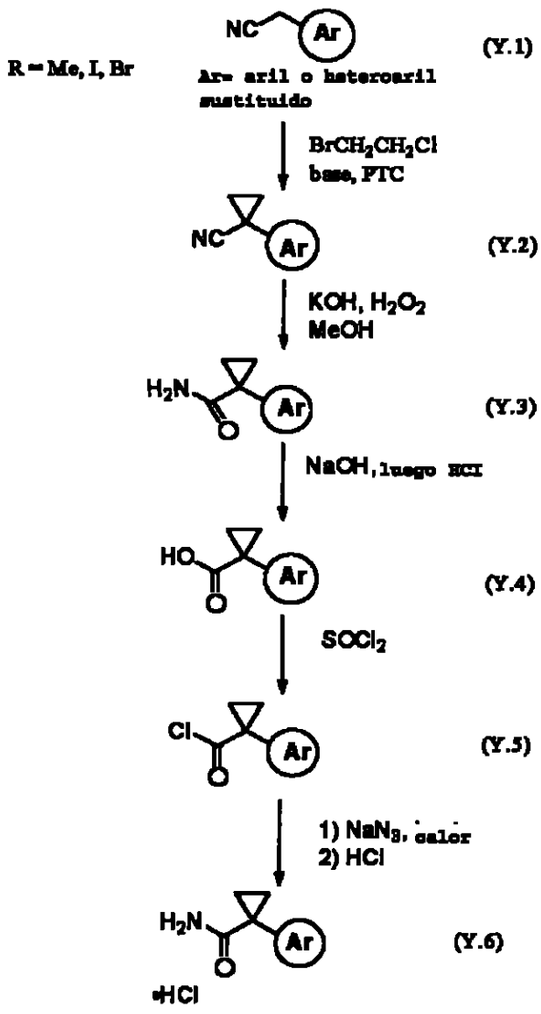
1238
1247

el yodo. Se mezcla un benzoato halogenado disponible en el mercado con (á-etoxivinil)-tributil en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador de paladio como el diclorobis (trifenilfosfina)paladio, que produce un éster benzoato sustituido por metilcetona después de un tratamiento hidrolítico. En una incorporación óptima de esta invención, esta reacción se conduce en un solvente orgánico anhidro. En una incorporación aún mejor de esta invención, esta reacción se conduce en tolueno anhidro.(Kosugi y Migita, *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, 1987, *60*, 767-768). El agregado nucleofílico catalizado por una base a un exceso estequiométrico de alkyl'-LG (o alkyl"- LG) produce un producto dialkilado simétrico que, dependiendo de la potencia de la base, puede convertirse directamente en el benzoato equivalente. Además, se puede someter el éster benzoato sustituido por metilcetona a reacción con un exceso menor de alkyl'-LG, produciendo un derivado monosustituido. Dicho derivado además puede ser alkilado por medio de una reacción de catalización por base con alkyl"-LG. Se entiende que LG es el *Grupo Saliente* según se definió anteriormente. El método utilizado para las alkilaciones es claro para los entendidos en la materia. En la óptima incorporación de la invención, dichas alkilaciones se catalizan mediante hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En una incorporación aún más óptima de la

invención, las alkilaciones se conducen en un solvente aprótico dipolar, ej. dimetilsulfóxido.

1249

CUADRO V

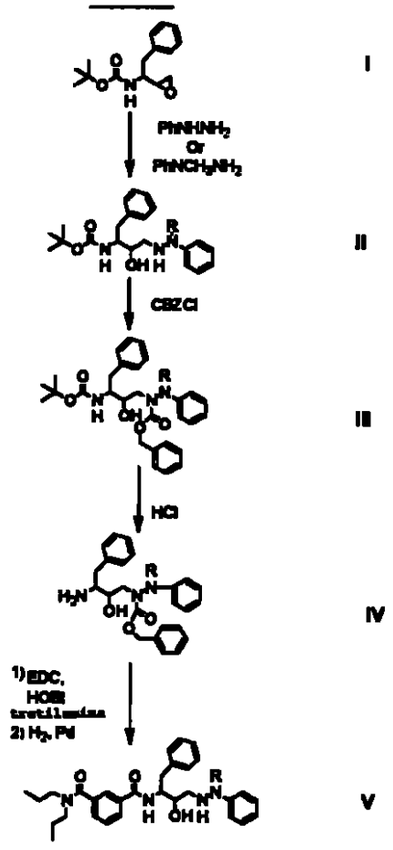


CUADRO V. Síntesis de ciclopropilbencilaminas 3-sustituido y aminas heteroaril relacionadas (Y.6 en el Cuadro V). Se somete un bencilnitrilo 3-sustituido disponible en el mercado a reacción con 1-bromo-2-cloroetanoina en presencia de una base acuosa y un catalizador de transferencia de fase para producir el bencilnitrilo ciclopropanado (Y.2). El cianuro (Y.2) se convierte

1250

en amida (Y.3), que luego se trata con una base acuosa, y se produce ácido (Y.4) después de un tratamiento ácido. El ácido (Y.4) se convierte en cloruro de acilo (Y.5), que se somete a reacción con azida, produciendo un compuesto intermedio que sufre un reordenamiento y una descomposición a fin de producir el producto(Y.6). Luego el (Y.6) se somete a reacción según el Cuadro JJ a fin de producir el inhibidor (X). Se pueden observar procedimientos representativos en el Ejemplo 2353.

CUADRO Z



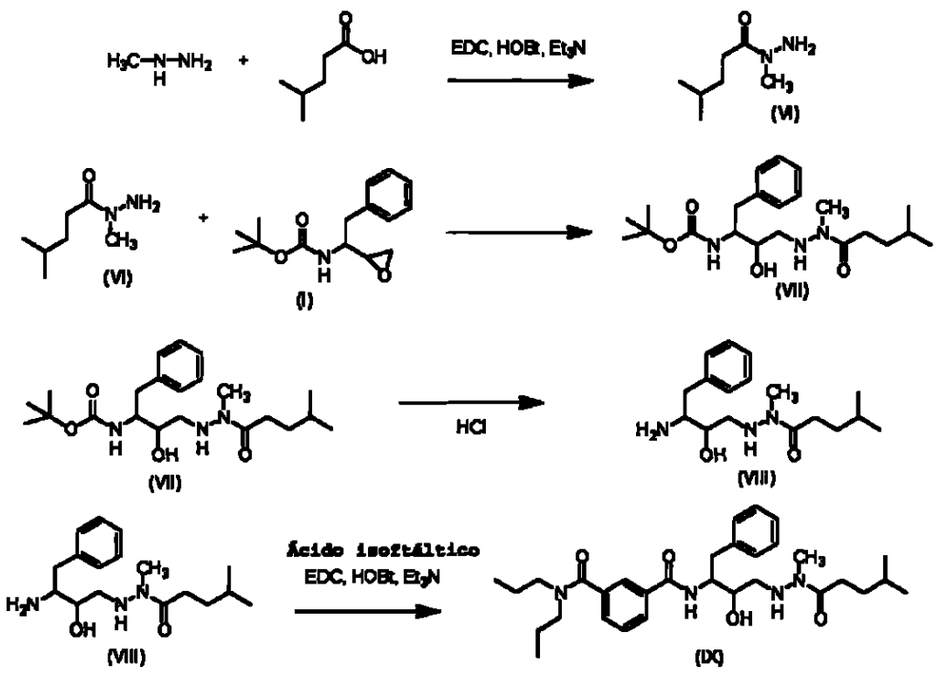
1251

CUADRO Z. La reacción de epóxido I con una hidrazina aromática en isopropanol produces la alkilación selectiva del nitrógeno de hidrazina no sustituido, produciendo la hidrazina II (M. Nakakata, *Tetrahedron Letters* 1993, 6095-6098). La acilación de uno de los nitrógenos de hidrazina con un agente acilante, ej. benciloxicarbonil, produce III y reduce la reactividad de esta porción frente a una acilación mayor independientemente de cual sea el primer nitrógeno de hidrazina en sufrir la acilación (B. Gisin, *Helv. Chim. Acta* 1970, vol 53, 1030- 043. S. Shinagawa, *Chem. Pharm. Bull.* 1981, vol 29, 3630-3638). Al remover el Grupo Protector *tert*-butoxicarbonil III se produce la amina IV libre, que se acopla con ácido isoftálico (XIV) utilizando carbodiimida u otros agentes de acoplamiento conocidos. La deacilación del nitrógeno de hidrazina produce el compuesto V.

CUADRO AA

1243

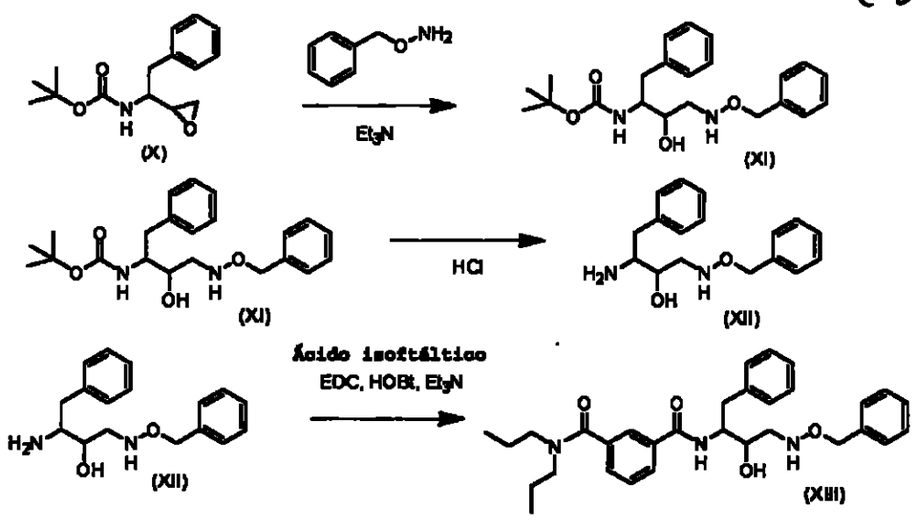
1252



Procedimiento del CUADRO AA:

La acilación de metilhidrazina sobre el nitrógeno sustituido (D. Butler, *J. Medicinal Chemistry* 1971, vol. 14, 1052-1054) produce acilhidrazina VI, que se somete a reacción con epóxido I en isopropanol para formar aducto VII (S. Wang, *J. Medicinal Chemistry* 1997, vol 40, 937-941. G. Bold, *J. Medicinal Chemistry* 1998, vol 41, 3387-3401). Mediante la remoción del Grupo Protector *tert*-butoxicarbonil, y el posterior acoplamiento con ácido isoftálico (XIV) se obtiene el producto final IX.

CHART BB

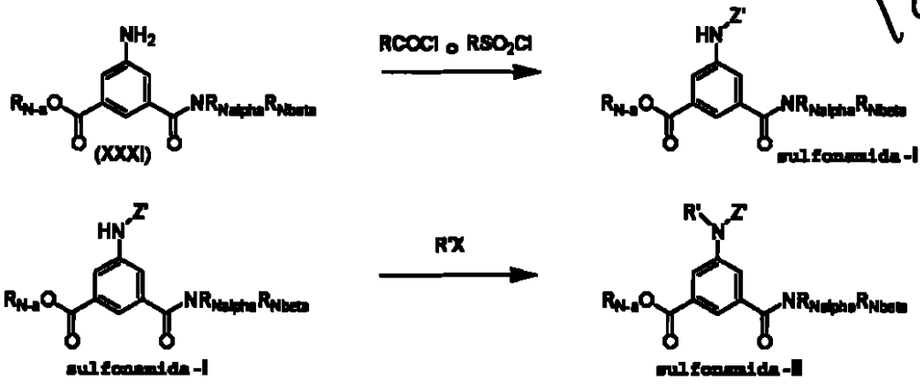


Procedimiento del Cuadro BB:

El epóxido X se somete a reacción con 0-bencilhidroxilamina a fin de producir el aducto XI (S. Rosenberg, *J. Medicinal Chemistry* 1990, vol 33, 1582-1590). Mediante la remoción del Grupo Protector *tert*-butoxicarbonil, y la posterior acilación con ácido isoftálico XIV se obtiene el compuesto meta XIII.

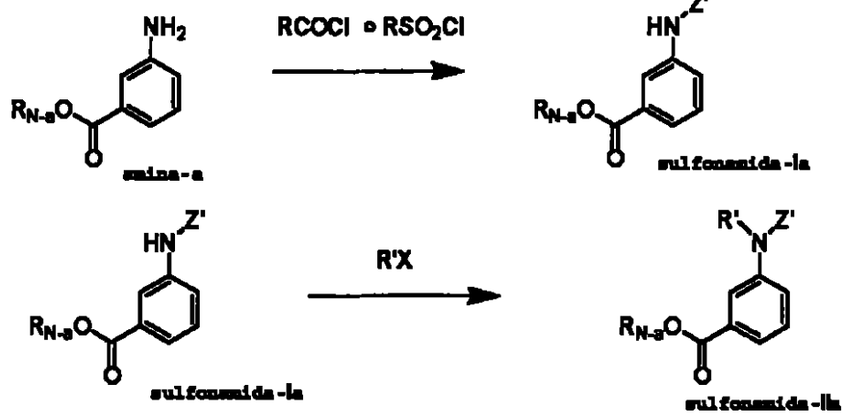
CUADRO CC

1245 1254



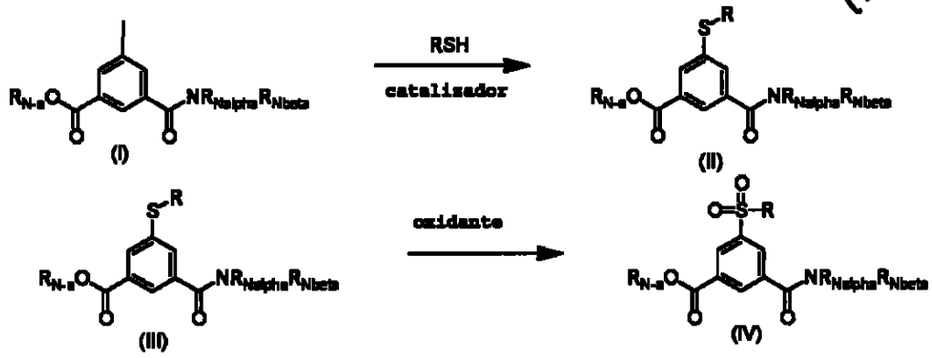
Cuadro CC. La anilina XXXI se acila con cloruros de acilo o anhídridos o se sulfona con haluros sulfónicos o anhídridos sulfónicos para producir sulfonamida-I utilizando métodos muy conocidos por los entendidos en la materia. La Sulfonamida-I se alkila con RX, donde X es un LG, por ejemplo Cl, Br, tosilato, o mesilato, en presencia de una base, ej. trialkilamina, hidruro de sodio, piridina, o t-butóxido de potasio, para producir sulfonamida-II.

CUADRO DD



Cuadro DD. La Amina-a se acila con cloruros de acilos o anhídridos o se sulfona con haluros sulfónicos o anhídridos sulfónicos para producir sulfonamida-Ia utilizando métodos muy conocidos por los entendidos en la materia. La Sulfonamida-Ia se alkila con RX, donde X es un LG, por ejemplo Cl, Br, tosilato, o mesilato, en presencia de una base, ej. trialkilamina, hidruro de sodio, piridina, o t-butóxido de potasio, para producir sulfonamida-IIa.

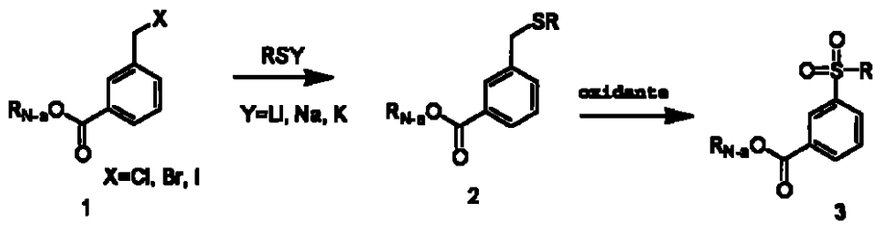
CUADRO EE



Cuadro EE. Se acopla el amida yodo (I) a un tiol RSH en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador de paladio (0) tipo bis(dibencilideneacetona) paladio (0), un aditivo, preferentemente 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno, y una base, ej. trialkilamina, en un solvente orgánico, por ejemplo N-metilpirrolidinona (NMP) o DMF, a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo para producir sulfuro (II). El sulfuro (II) se oxida con peróxido de hidrógeno en presencia de un ácido o con un perácido, ej. ácido m-cloroperoxibenzoico para producir sulfona (III). Se informan otros métodos de oxidación en referencias tales como Smith y March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5° Ed., Wiley Interscience, 2001. Si la sulfona (III) es un éster, se lo hidroliza para producir un ácido carboxílico (IV, no se muestra) por medio de una hidrosolización básica con un litio, sodio o hidróxido de potasio tipo base, seguido de un tratamiento ácido. El ácido (IV) luego se acopla a una amina para

producir el producto meta final.

CUADRO FF

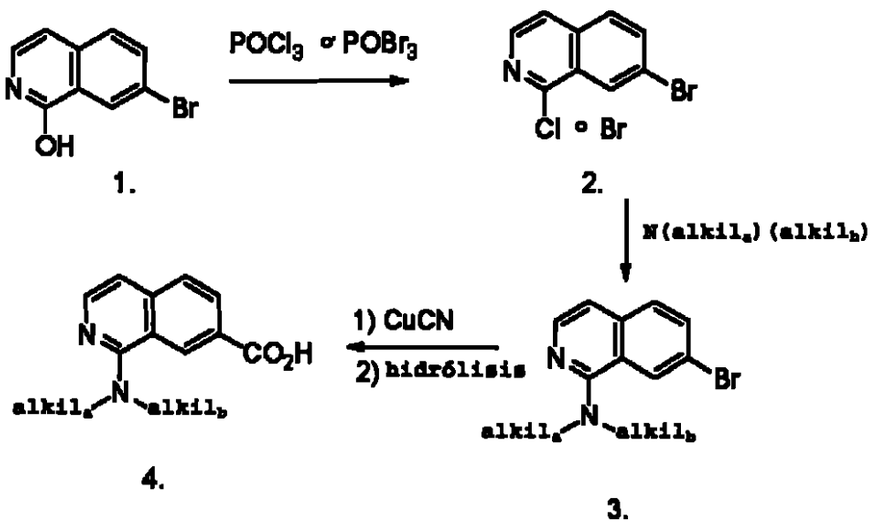


Cuadro FF. Un derivado de bencil halogenado de la estructura (1). El (1) se somete a reacción con tiolato, por ejemplo un tiolato de litio, sodio o potasio, en una solución orgánica, como por ejemplo THF, tolueno, o acetonitrilo, a una temperatura que va de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, produciendo un derivado sulfónico de la estructura (2). La (2) se peroxida con un oxidante, por ejemplo peróxido de hidrógeno en presencia de un ácido acético tipo ácido m-cloroperoxibenzoico, en un solvente orgánico como el diclorometano para producir sulfona de metileno (3). Se informan otros métodos de oxidación en referencias como Smith y March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5° Ed., Wiley Interscience, 2001. En caso de ser necesario, la sulfona (3) se hidroliza a su derivado de ácido por medio de los métodos ya conocidos por los entendidos en la materia, o se utiliza directamente en el caso de ser ya un ácido carboxílico; al unir

1258

dicho ácido con amina se produce el producto meta.

CUADRO GG



Cuadro GG. Se somete la Isoquinolina (1) a reacción con oxicloruro de fósforo o oxibromuro de fósforo a temperaturas que van de temperatura ambiente hasta alrededor de 150 °C para producir haloisoquinolina (2). Se somete la halo-isoquinolina (2) a reacción con una amina a temperaturas que van de temperatura ambiente hasta los 200 °C para producir amino-isoquinolina (3). Esta reacción puede realizarse en presencia de un solvente orgánico tal como el THF, el acetonitrilo, DMF, o NMP. Asimismo, la amina puede utilizarse como solvente, y se puede utilizar un recipiente de reacción sellado para contener aminas volátiles a altas temperaturas. Se somete la Aminoisoquinolina (3) a reacción

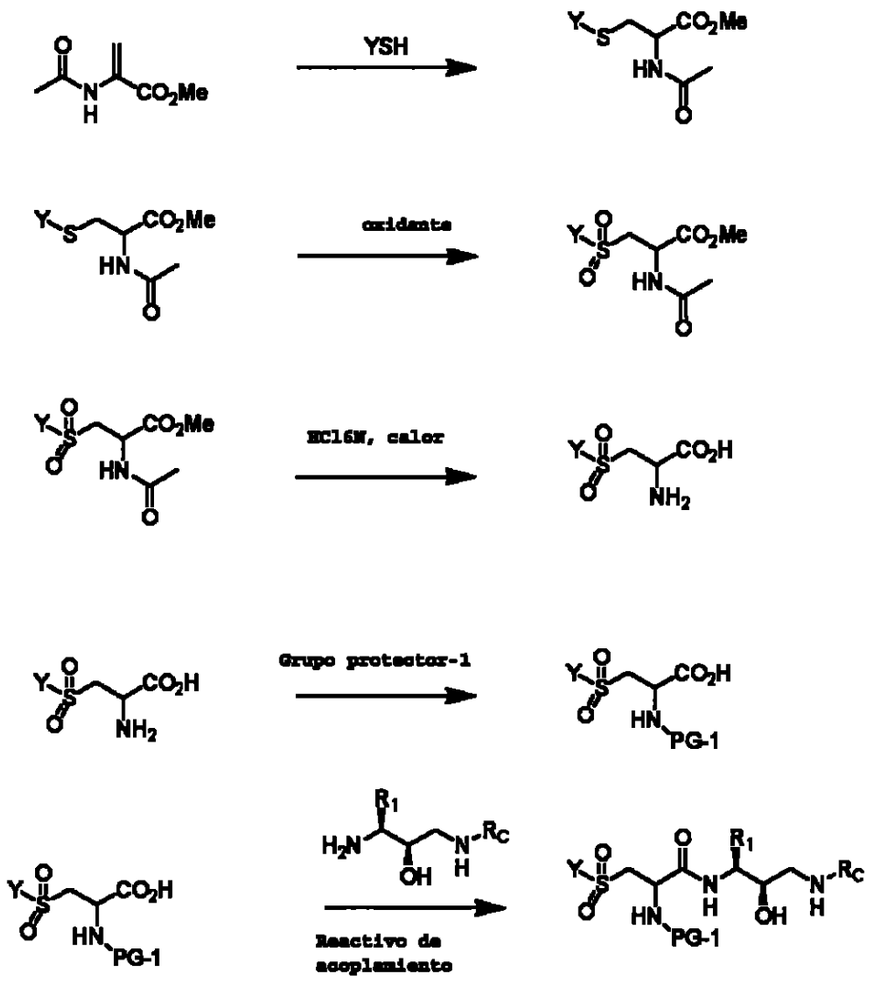
1259

con cianuro de cobre (I) en un solvente orgánico, por ejemplo DMF o NMP (N-metilpirrolidinona) a temperaturas que oscilan entre los 120 °C y la temperatura de reflujo, seguida de hidrólisis con un ácido acuoso, por ejemplo HCl acuoso, para producir ácido carboxílico isoquinolino (4). Existen otros métodos para convertir amino-isoquinolina (3) a ácido carboxílico isoquinolino (4) ya conocidos por los entendidos en la materia y entre los cuales se incluyen, por ejemplo, el someter (3) a reacción con monóxido de carbono y un alcohol en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador de paladio tal como acetato de paladio o paladio(0) tetrakis(trifenilfosfino), y un aditivo, por ejemplo 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno o 1,3-bis (difenilfosfino) propano, en un solvente orgánico, por ejemplo DMF o NMP, y en presencia de una base, por ejemplo trialkilamina o sodio acuoso o carbonato de potasio o carbonato de hidrógeno de potasio o sodio, a temperaturas que oscilan entre los 50 y los 150 °C, seguido por hidrólisis del producto éster para producir ácido carboxílico isoquinolino (4).

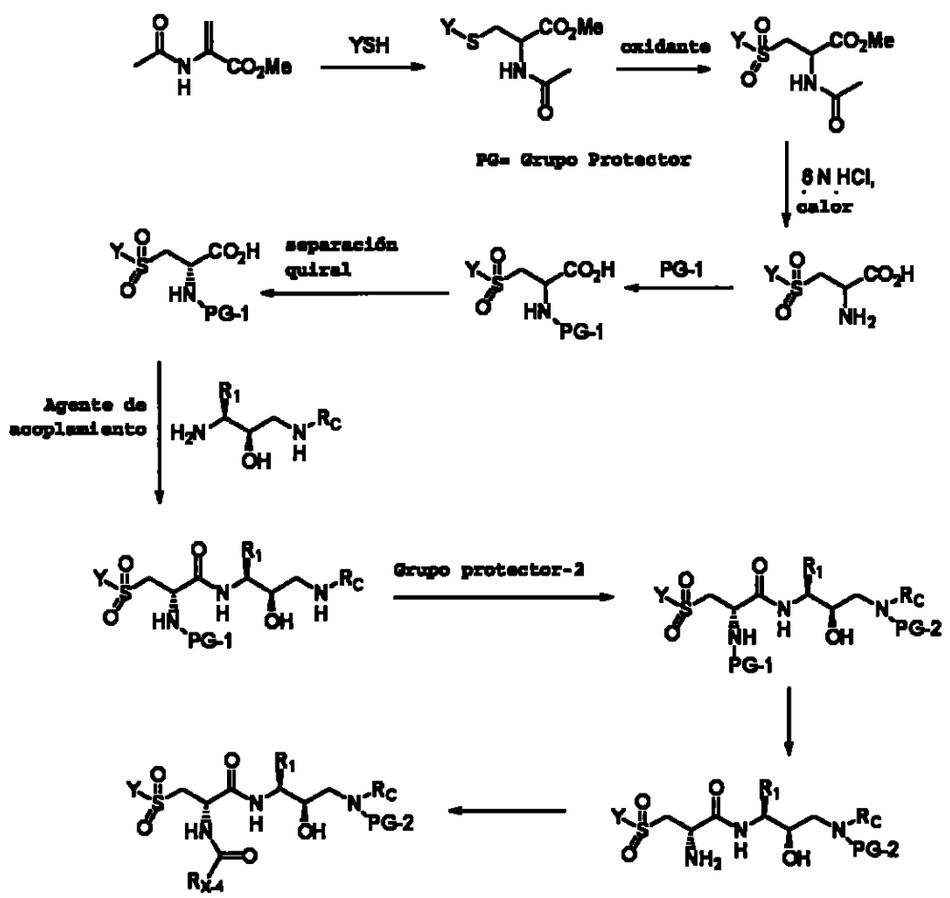
Luego se acopla el ácido carboxílico isoquinolino (4) a una amina para producir el producto meta final.

CUADRO HR

1260



CUADRO II



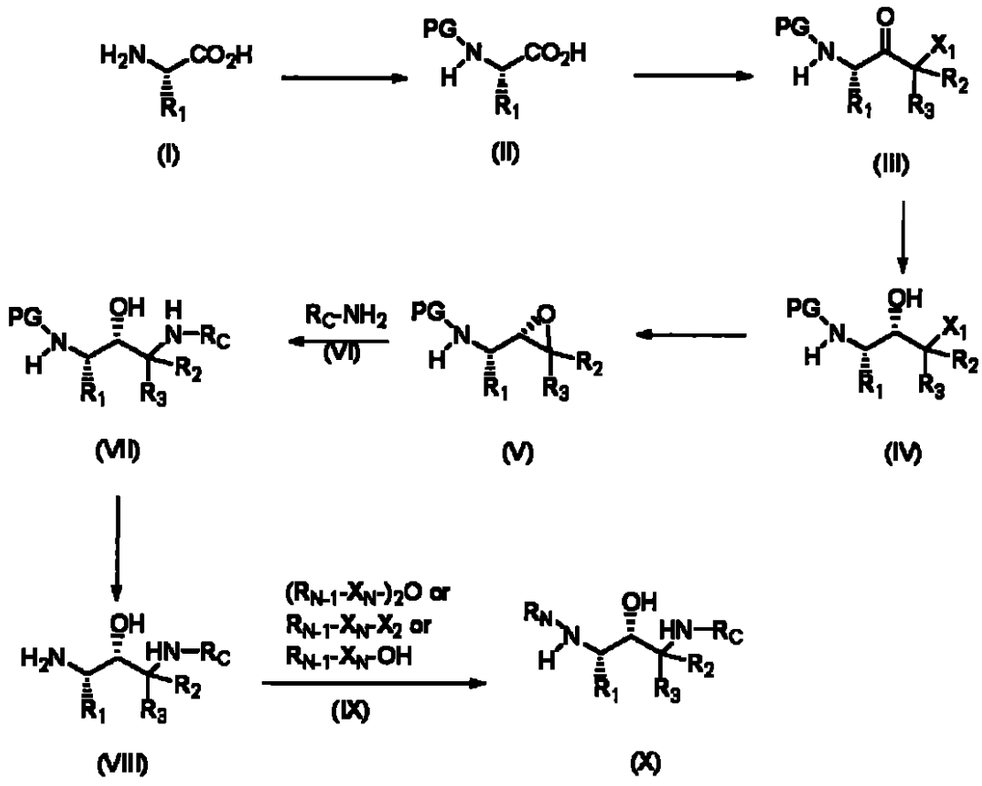
Cuadros HH y II. El Cuadro HH muestra la síntesis de un grupo de sulfonas á-amino racémicas mientras que el Cuadro II muestra la síntesis del enantiómero activo. La adición Michael de un tilo a un éster metilo de dehidroalanina protegido produce un compuesto intermedio sulfónico. El derivado sulfónico se peroxida a la sulfona correspondiente de acuerdo con uno de los métodos descriptos anteriormente. La hidrólisis del éster y del Grupo

1262

Protector puede realizarse con un ácido acuoso fuerte, por ejemplo el 6N HCl, o ácido acético, opcionalmente a temperaturas altas para producir la sal aminoácida libre. Se puede agregar un Grupo Protector como por ejemplo el Cbz o Boc al grupo de aminas. El acoplamiento del péptido estándar a la diamina sin protección le ofrece al producto una parte N-RC sin reacción que luego se protege ortogonalmente para producir la diamina sin protección. La remoción selectiva del Grupo Protector Rn ofrece una amina libre. Mediante uno de los métodos mencionados anteriormente puede convertirse esta amina en amidas, carbamatos.
Además, se la puede someter a reacción con isocianato para producir una urea, o con un cloruro sulfónico para producir una sulfonamida. La remoción de la protección Rc produce los compuestos meta. El Cuadro II es idéntico al cuadro HH con un paso de separación isómera adicional que puede realizarse químicamente, en forma enzimática , o por medio de cromatografía quiral, que produce el ácido isómero único que se transforma en el producto meta de acuerdo a lo descripto anteriormente.

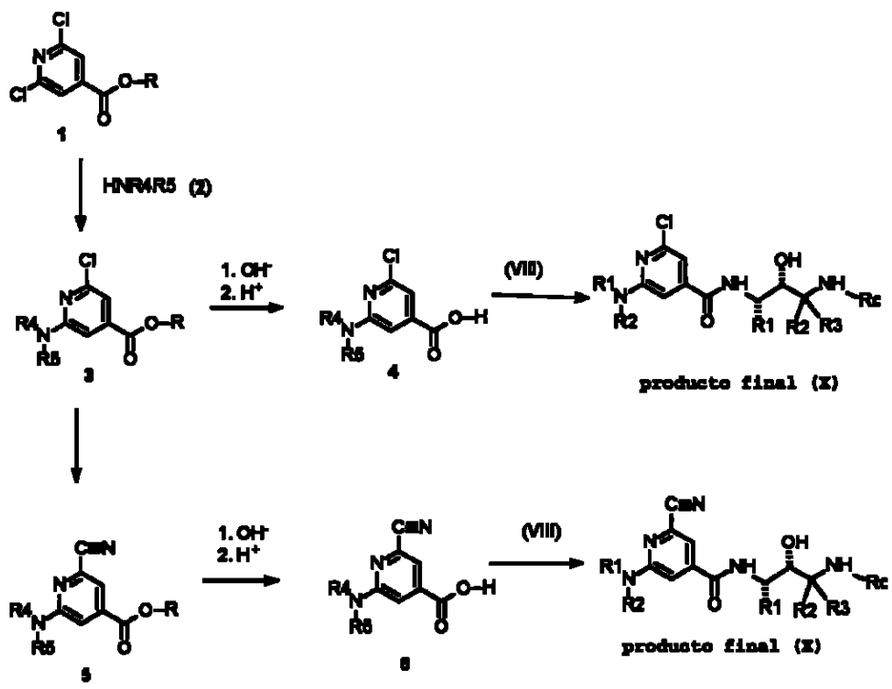
CUADRO JJ

1263



CUADRO KK

1264



La piridina 1 se somete a reacción con una amina 2 en un solvente orgánico, por ejemplo el THF, a reflujo o por medio del calentamiento a una temperatura que oscila entre alrededor de 80 °C y 130 °C en un recipiente sellado, para producir éster de piridina 3. El éster de piridina 3 se hidroliza utilizando los métodos ya conocidos por las personas con conocimiento en la materia para producir cloro-ácido 4. El cloro-ácido 4 se acopla a la amina (VIII) utilizando los métodos descriptos anteriormente y ya conocidos por los entendidos en la materia para producir el producto final (X).

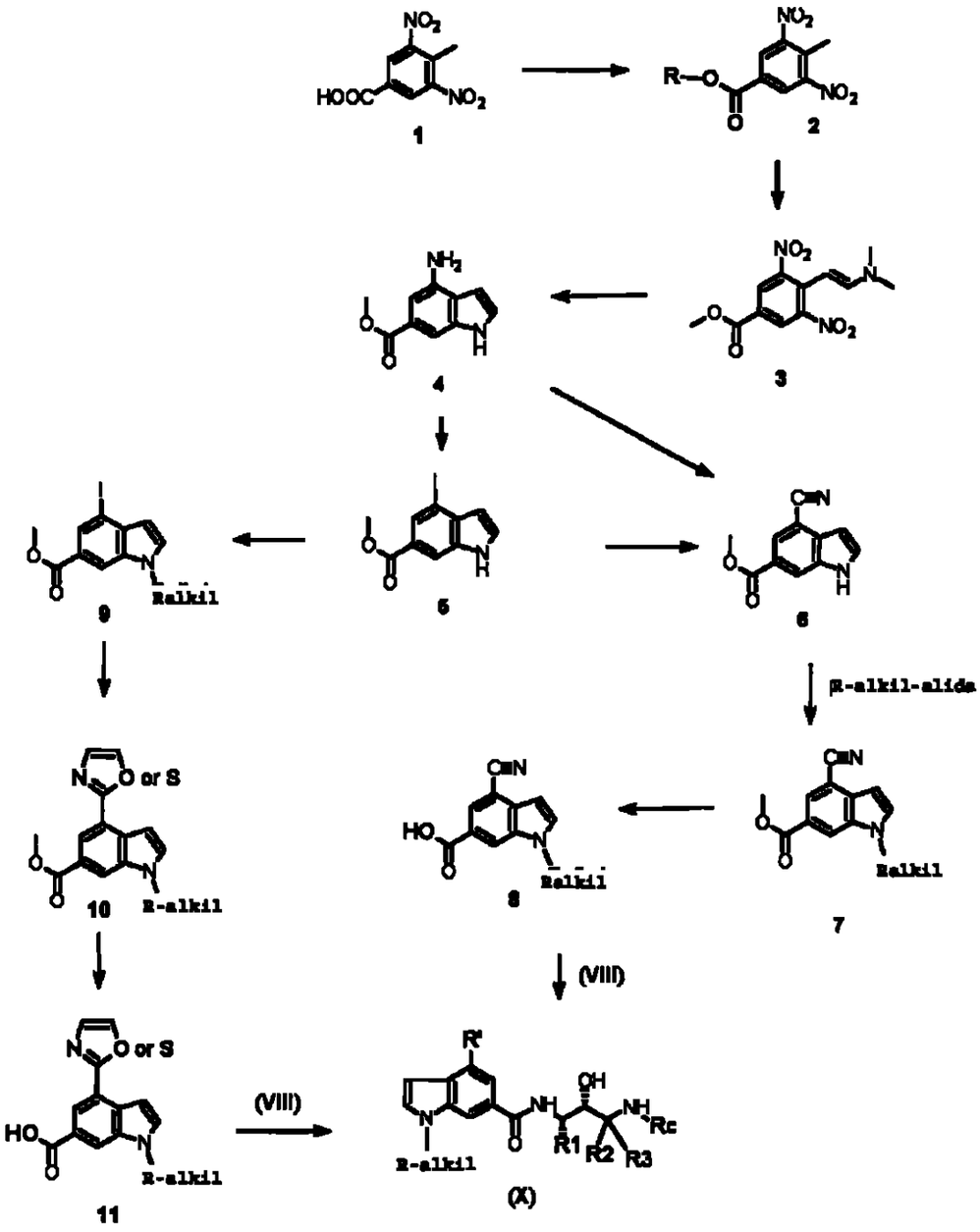
Asimismo, el éster de piridina 3 se cianura según se enseñó en Tet. Lett. 2000, 41, 3271 para producir éster de nitrilo 5.

1265

Otros métodos para preparar éster de nitrilo 5 incluyen, a modo de ejemplo, el tratamiento de éster de piridina 3 con cianuro de cobre en solventes orgánicos, por ejemplo N-metilpirrolidinona, DMF a temperaturas que oscilan entre los 80 °C y 180 °C aproximadamente. La porción éster de 5 se convierte en ácido 6 por medio de métodos ya conocidos por los entendidos en la materia. Se acopla el ácido 5 luego a la amina (VIII) utilizando los métodos descriptos anteriormente o conocidos por los entendidos en la materia para producir el producto final (X).

CUADRO LL

1266



El dinitro ácido 1 se esterifica con un alcohol un catalizador ácido o por medio de los métodos conocidos por las personas entendidas en la materia para producir éster dinitro 2. El éster

1267

dinitro 2 se somete a reacción con un aldehído protegido, por ejemplo un acetal o un ketal, en un solvente orgánico, por ejemplo el tolueno, a temperaturas que oscilan entre los 50 y los 150 °C y en presencia de un catalizador ácido, como por ejemplo el ácido sulfúrico concentrado o ácido sulfosalicílico, produciendo amina dinitro 3. La amina dinitro se trata con un catalizador de paladio tal como el paladio sobre carbón en un solvente orgánico, por ejemplo metanol, etanol, acetato etilo y acetonitrilo, en presencia de un ácido tal como el ácido fórmico o acético para producir amino-indol 4. El Amino-indol 4 se somete a reacción con nitrato de sodio y ácido sulfúrico o hidroclórico acuoso, seguido por yoduro de potasio, para producir yodo-indol 5. El yodoindol 5 se somete a reacción con cianuro de cobre en un solvente orgánico, por ejemplo la N-metilpirrolidinona a temperaturas que oscilan entre 100 y 200 °C para producir nitrilo-indol 6. El nitrilo-indol 6 luego se alkila con un haluro alkil, por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro propílico o butílico en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio o tert-butóxido de potasio, preferentemente tert-butóxido de potasio, en un solvente orgánico, por ejemplo THF, DMF o DMSO, preferentemente DMSO, desde temperatura ambiente hasta los 100 °C, para producir indol éster 7.

Asimismo, el amino-indol 4 puede someterse a reacción con un

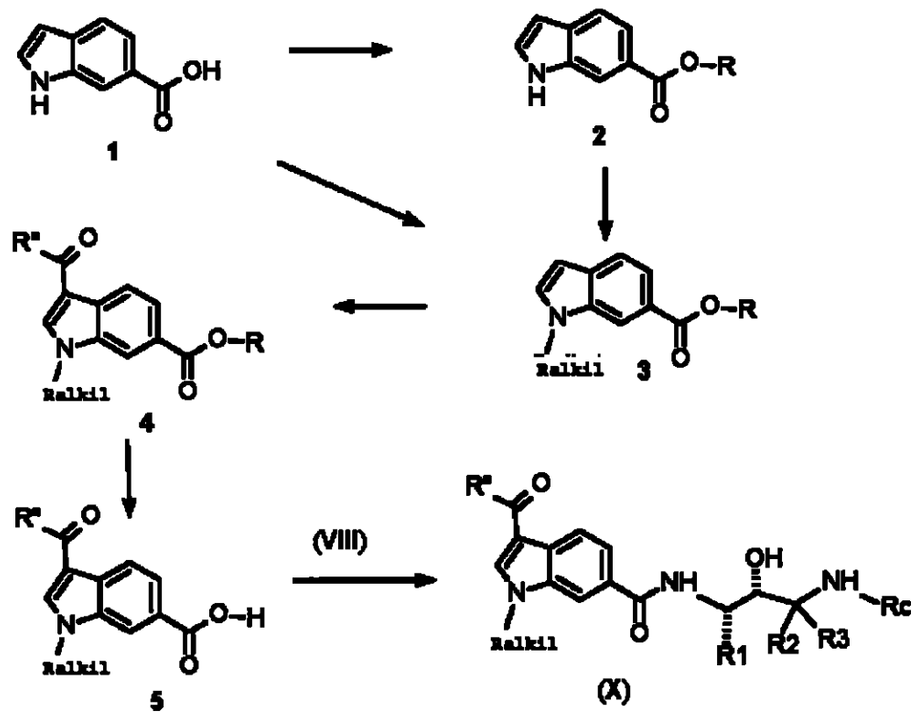
nitrato de sodio y ácido mineral acuoso, seguido por una neutralización con una base, por ejemplo bicarbonato de sodio, y luego sometido a reacción con cianuro de potasio y cianuro de cobre para producir nitrilo-indol 6. El indol éster 7 luego se hidroliza a ácido indol 8 utilizando los métodos ya conocidos por los entendidos en la materia. Luego se acopla el indol 8 a la amina (VIII) utilizando los métodos conocidos por los entendidos en la materia y que ya se fueron descriptos en este documento. Asimismo, el yodo indol 5 se somete a reacción con un haluro alkil, por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro propílico o butílico en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio o tert-butóxido de potasio, preferentemente tert-butóxido de potasio, en un solvente orgánico, por ejemplo THF, DMF o DMSO, preferentemente DMSO, desde temperatura ambiente hasta los 100 °C, para producir yodo alkil 9. Un Oxazol o un tiazol en un solvente orgánico, por ejemplo éter dialkil o THF, a una temperatura que oscila entre los 0 y 78 °C se somete a reacción con una base, preferentemente litio butílico y opcionalmente se lo agita entre 15 y 60 minutos. Se le agrega cloruro de zinc y se deja que la mezcla llegue a una temperatura de 0-30 °C, en ese momento se le agrega yodo alkil 9, seguido por tetrakis trifenilfosfino paladio. Opcionalmente, se agita la mezcla a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y los 80 °C

1260

1269

para producir indol oxazol/tiazol 10. La hidrólisis de 10 por medio de métodos ya conocidos por los entendidos en la materia produce ácido oxazol/tiazol 11. El ácido oxazol/thiazol 11 se une a la manina (VIII) utilizando los métodos ya conocidos por los entendidos en la materia.

CUADRO MM



El ácido indol 1 se convierte a éster indol 2 por medio de los métodos ya conocidos por los entendidos en la materia. Luego se alkila el éster indol 2 con un haluro alkil, por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro propílico o butílico en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio o tert-butóxido de potasio,

preferentemente tert-butóxido de potasio, en un solvente orgánico, por ejemplo THF, DMF o DMSO, preferentemente DMSO, desde temperatura ambiente hasta los 100 °C para producir indol alkil 3. Asimismo, el ácido indol 1 puede convertirse directamente en indol alkil 3 por medio de una reacción con un haluro alkil, por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro propílico o butílico en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio o tert-butóxido de potasio, preferentemente tert-butóxido de potasio, en un solvente orgánico, por ejemplo THF, DMF o DMSO, preferentemente DMSO, desde temperatura ambiente hasta los 100 °C. El indol Alkil 3 luego se trata con el método descripto en la Org. Lett. (2000) 1485 y las referencias citadas en la misma, Tet. Lett. (1995) 4005 y las referencias citadas en la misma y Org. Lett. (2001) 1005 y las referencias citadas en la misma para producir acilindol 4. El acilindol 4 se hidroliza a ácido indol 5 mediante el uso de los métodos ya conocidos por los entendidos en la materia y se acopla el ácido indol 5 a la amina (VIII) por medio de los métodos conocidos por los entendidos en la materia a fin de producir (X).

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo A

Ensayo de la Inhibición de Enzimas

1271

Se analizan los compuestos de la invención para verificar la actividad inhibidora mediante el uso del ensayo MBP-C125. Este análisis determina la inhibición relativa de la segmentación beta-secratasa de sustrato APP modelo, MBP-C125SW, por medio de los compuestos analizados en comparación con un control no tratado. Se puede encontrar una descripción detallada de los parámetros del ensayo, por ejemplo, en la Patente de EEUU - No. 5.942.400. En resumen, el sustrato es un péptido de fusión formado por una proteína fijadora de maltosa (MBP) y los 125 aminoácidos de la terminal carboxi de APP-SW, la Mutación Sueca - *Swedish mutation*. La enzima beta-secratasa deriva del tejido cerebral humano tal como se describe en Sinha et.al, 1999, *Nature* 40:537- 540) o se produce en forma recombinada como la enzima completa (aminoácidos 1-501), y puede prepararse, por ejemplo, a partir de 293 células que manifiestan el cADN recombinante, según se describe en WO00/47618.

La inhibición de la enzima se analiza, por ejemplo, por medio del inmunoanálisis de los productos de segmentación de la enzima. Un ELISA ejemplar utiliza un anticuerpo de captura anti-MBP que se deposita en bandejas superiores contentivas precubiertas y bloqueadas con 96 receptáculos, seguido por una incubación con supernatatil de reacción de enzima diluida, una incubación con un anticuerpo indicador específico, por ejemplo, anticuerpo

1263 1272

indicador anti-SW192 biotinilado, y posterior incubación con fosfatasa estreptavidina/alkalina . En el ensayo, la segmentación de la proteína de fusión MBP-C125SW intacta resulta en la generación de un fragmento amino-terminal truncado, lo cual expone un nuevo epítope de anticuerpo positivo SW-192 en la terminal carboxi. La detección se realiza por medio de una señal de sustrato fluorescente en segmentación por la fosfatasa. El ELISA sólo detecta las segmentaciones que siguen a Leu 596 en el sitio de mutación APP-SW 751 del sustrato.

Procedimiento del Ensayo Específico:

Los compuestos se diluyen en una serie de dilución de 1:1 a una curva de concentración de seis puntos (dos receptáculos por concentración) en una serie de 96 bandejas por compuesto testeado. Cada uno de los compuestos de la prueba se prepara con DMSO para formar una solución de reserva de 10 milimolares. La solución de reserva se diluye en forma seriada en DMSO para obtener una concentración del compuesto final de 200 micromolares al punto máximo de una curva de dilución de 6 puntos. Se agregan diez (10) microlitros de cada dilución a cada uno de los dos receptáculos en la serie C de la bandeja con fondo en forma de V correspondiente al cual se le agrega por adelantado 190 microlitros de NaOAc de 52 milimolares, 7,9% DMSO, pH 4,5. La

bandeja con el compuesto diluido en NaOAc se cristaliza a agente precipitante y se transfieren 20 microlitros/receptáculo a la correspondiente bandeja de fondo plano a la cual se le agregan 30 microlitros de mezcla de sustrato de enzima helada (2.5 microlitros de sustrato MBP-C125SW, 0,03 microlitros de enzima y 24,5 microlitros helados 0,09% TX100 por cada 30 microlitros). La mezcla de reacción final del compuesto de 200 micromolares al punto más alto de la curva es de 5% DMSO, NaAc de 20 milimolares, 0,06% TX100, a pH 4,5. Al calentar las bandejas a una temperatura de 37 grados C se inicia la reacción enzimática. Después de 90 minutos a una temperatura de 37 grados C, se agregan 200 microlitros/receptáculo de diluyente de muestra frío para detener la reacción y se transfieren 20 microlitros/receptáculo a la correspondiente bandeja ELISA cubierta con anticuerpo anti-MBP para la captura correspondiente, que contiene 80 microlitros/receptáculo de diluyente de muestra. Se incuba esta reacción durante toda la noche a 4 grados C y se desarrolla el ELISA al día siguiente después de una incubación de 2 horas con el anticuerpo anti-192SW, seguido por el sustrato conjugado y fluorescente estreptavidina-AP. La señal se lee en una lectora de placa fluorescente. La potencia de inhibición de compuestos relacionados se determina mediante el cálculo de la concentración del compuesto que mostró una reducción del cincuenta por ciento

1265
1274

en la señal detectada (IC50) comparada con la señal de reacción de la enzima en los receptáculos de control sin compuesto agregado. En este ensayo, los compuestos de la invención evidenciaron un IC50 menor o igual a 20 micromolares.

Ejemplo B

Ensayo de Inhibición de Célula Libre Utilizando un Sustrato APP Sintético

Se utiliza un sustrato APP sintético que pueda segmentarse por beta-secratasa con biotina N-terminal y que pueda hacerse fluorescente por medio del enlace covalente de verde oregón en el residuo Cis para analizar la actividad beta-secratasa en presencia o ausencia de los compuestos inhibidores de la invención. Entre los sustratos útiles se encuentran los siguientes:

Biotina-SEVNL-DAEFR[verde oregón]KK [SEQ ID NO: 1]

Biotina-SEVKM-DAEFR[verde oregón]KK [SEQ ID NO: 2]

Biotin-GLNIKTEEISEISY-EVEFRC[verde oregón]KK [SEQ ID NO: 3]

Biotina-ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF[verde oregón]KK [SEQ ID NO:4]

Biotina-FVNQHLCoxGSHLVEALY-LVCoxGERGFFYTPKA[verde oregón]KK [SEQ ID NO: 5]

Se incuban la enzima (0,1 nanomolar) y los compuestos de la

1266
1275

prueba (0,001 - 100 micromolares) en placas negras (384 receptáculo) pre-bloqueadas de baja afinidad a 37 grados C durante 30 minutos. La reacción se inicia al agregar el sustrato de 150 milimolares a un volumen final de 30 microlitros por receptáculo. Las condiciones finales del ensayo son: 0,001 - 100 micromolares de inhibidor del compuesto; 0,1 molares de acetato de sodio de (pH 4.5); 150 nanomolares de sustrato; 0,1 nanomolares de beta-secratasa soluble; 0.001% de Tween 20, y 2% de DMSO. Se incuba la mezcla del ensayo durante 3 horas a 37 grados C, y se termina la reacción por medio del agregado de una concentración saturada de estreptavidina inmunopura. Después de la incubación con estreptavidina a temperatura ambiente durante 15 minutos, se mide la polarización de fluorescencia, por ejemplo, utilizando un LJL Acqurest (Ex485 nm/ Em530 nm). La actividad de la enzima beta-secratasa se detecta mediante los cambios en la polarización de fluorescencia que ocurre cuando la enzima segmenta al sustrato. La incubación en presencia o ausencia del inhibidor compuesto demuestra la inhibición específica de la segmentación enzimática de beta-secratasa de su sustrato APP sintético. En este ensayo, los compuestos de la invención mostraron un IC50 de menos de 20 micromolares.

Ejemplo C

1267
1276

Inhibición de Beta-secratasa: ensayo P26-P4'SW

Se utilizan los sustratos sintéticos que contienen el sitio de segmentación beta-secratasa de APP para analizar la actividad beta-secratasa, utilizando los métodos descriptos, por ejemplo, en la solicitud PCT publicada WO00/47618. El sustrato P26-P4'SW es un péptido de la secuencia:

(biotina)CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLDAEF [SEQ ID NO: 6]

El estándar P26-P1 tiene la siguiente secuencia:

(biotina)CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL [SEQ ID NO: 7]

En breve, se incuban los sustratos sintéticos acoplados con biotina en una concentración que oscila aproximadamente entre 0 y 200 micromolares. Al probar los compuestos inhibidores, se prefiere una concentración del sustrato de alrededor de 1,0 micromolares. Se agregan los compuestos de prueba diluidos en DMSO en la mezcla de la reacción, con una concentración de DMSO final de 5%.

Los controles también contienen una concentración de DMSO final de 5%. La concentración de la enzima beta secratasa en la reacción es variada, para arrojar concentraciones del producto con el rango lineal del ensayo ELISA, entre 125 y 2000 picomolares, después de la dilución.

La mezcla de la reacción también incluye 20 milimolares de acetato de sodio, pH 4,5, 0,06% de Tritón X100, y se la incuba a

1277

37 grados C por un período de 1 a 3 horas. Las muestras luego se diluyen in un tampón de ensayo(por ejemplo, 145,4 nanomolares de cloruro de sodio, 9,51 milimolares de fosfato de sodio, 7,7 milimolares de azida de sodio, 0,05% de Tritón X405, 6g/litro de albúmina sérica bovina, pH 7,4) para enfriar la reacción, luego se realiza otra dilución para el inmunoanálisis de los productos de segmentación. Los productos de segmentación pueden analizarse por medio del ELISA. Se incuban las muestras y estándares diluidos en placas de ensayo recubiertas por anticuerpos de captura, por ejemplo, SW192, durante aproximadamente 24 horas a 4 grados C. Después del lavado en el tampón TTBS (150 milimolares de cloruro de sodio, 25 milimolares de Tris, 0,05% de Tween 20, pH 7,5), se incuban las muestras con estrepavidina-AP de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Después de una hora de incubación a temperatura ambiente, se lavan las muestras en TTBS y se incuban con la solución de sustrato fluorescente A (31.2 g/litro 2-amino-2- metil-1-propanol, 30 mg/litro, pH 9,5). La reacción con estreptavidina-alkalina fosfato permite la detección por medio de la fluorescencia. Los compuestos que se inhibidores eficaces de la actividad beta-secratasa muestran una menor segmentación del sustrato en comparación con un control.

Ejemplo D

1269
1278

Ensayos utilizando Sustratos Oligopéptidos Sintéticos

Los oligopéptidos sintéticos se preparan incorporando el sitio de segmentación beta-secratasa conocido, y en forma optativa rótulos detectables, tal como partes fluorescentes o cromogénicas. Pueden encontrarse ejemplos de estos péptidos, así como de su producción y detección en la Patente EEUU No: 5.942.400, incorporada al presente por referencia. Los productos de segmentación pueden detectarse mediante el uso de líquido cromatográfico de alto rendimiento, o métodos de detección fluorescente o cromogénica adecuados para que pueda ser detectado el péptido, según los métodos ya conocidos por los entendidos en la materia. Como ejemplo, uno de dichos péptidos tiene la secuencia SEVNLDAEF [SEQ ID NO: 8], y el sitio de segmentación se encuentra entre los residuos 5 y 6. Otro sustrato preferido tiene la secuencia ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF [SEQ ID NO: 9], y el sitio de segmentación se encuentra entre los residuos 26 y 27. Se incuban estos sustratos APP sintéticos en presencia de beta-secratasa bajo las condiciones que resulten suficientes para alcanzar la segmentación mediada beta-secratasa del sustrato. La comparación entre los resultados de segmentación en presencia del inhibidor del compuesto con los resultados del control proporciona una medida de la actividad inhibidora del compuesto.

~~1270~~ 1279

Ejemplo E

Inhibición de la actividad beta-secratasa - ensayo celular

Un ensayo ejemplar para el análisis de la inhibición de la actividad beta-secratasa utiliza la línea celular del riñón embrionario humano HEKp293 (ATCC Accesión No. CRL-1573) transfectado con APP751 que contenga la doble mutación que ocurre en forma natural de Lys651Met52 a Asn651Leu652 (numerada para APP751), comúnmente denominada mutación Sueca - *Swedish mutation* y que ha demostrado tener una sobreproducción de beta A (Citron et.al., 1992, *Nature* 360:672-674), según se describe en la USPN 5.604.102.

Se incuban las células en presencia/ausencia del compuesto inhibidor (diluido en DMSO) en la concentración deseada, por lo general hasta 10 microgramos/ml. Al final del período de tratamiento, se analiza la actividad beta-secratasa del medio condicionado, por ejemplo, mediante el análisis de fragmentos de segmentación. La beta A puede analizarse por medio del inmunoanálisis, utilizando anticuerpos de detección específicos. Se mide la actividad enzimática en presencia y ausencia de los inhibidores compuestos a fin de demostrar la inhibición específica de la segmentación mediada betasecratasa del sustrato APP.

~~1277~~
1280

Ejemplo F

Inhibición de Beta-Secratasa en Modelos Animales de EA

Se pueden utilizar varios modelos animales para rastrear la inhibición de la actividad de beta-secratasa. Entre los modelos animales utilizados en la invención podemos mencionar, a título meramente enunciativo, al ratón, al conejillo de India, al perro, y otros similares. Los animales utilizados pueden ser del tipo salvaje, transgénicos o modelos knockout. Asimismo, los modelos mamíferos pueden mostrar mutaciones en APP, tal como APP695- SW y otras similares descriptas en la presente. Los ejemplos de los modelos mamíferos transgénicos no humanos se describen en las Patentes EE.UU. Nos. 5.604.102, 5.912.410 y 5.811.633.

Los ratones PDAPP, preparados según se describe en Games et.al., 1995, *Nature* 373:523-527 son de gran utilidad para analizar la supresión *in vivo* de la liberación de beta A en presencia de compuestos inhibidores putativos. Según se describe en la USPN 6.191.166, a los ratones PDAPP de cuatro meses de vida se les administra un compuesto formulado en un vehículo como por ejemplo el aceite de maíz. Se les administra una dosis del compuesto a los ratones (1-30 mg/ml; preferentemente 1-10 mg/ml). Después de un tiempo, ej., 3-10 horas, se sacrifican los animales, y se les extrae el cerebro para su análisis.

1281

A los animales transgénicos se les administra una cantidad del inhibidor compuesto preferentemente formulado en un portador adecuado según el modo de administración elegido. Entre los animales bajo control se encuentran los no tratados, los tratados con un vehículo o tratados con un compuesto inactivo. La administración puede ser aguda, es decir, una dosis única o múltiples dosis en un solo día, o puede ser crónica, es decir, se repite la dosificación en forma diaria durante un período de días. Desde la hora 0, se obtienen tejidos cerebrales o fluidos cerebrales de los animales elegidos y se analizan a fin de verificar la presencia de péptidos de segmentación APP, incluyendo beta A, por ejemplo, por medio del inmunoanálisis utilizando anticuerpos específicos para la detección de beta A. Al final del período de prueba, se sacrifican los animales y se analiza el tejido cerebral o fluido cerebral para verificar la presencia de placas betaamiloide y/o beta A. También se analiza la necrosis del tejido.

Se espera que los animales a los que se ha administrado los inhibidores compuestos de la invención muestren menor cantidad de beta A en los tejidos cerebrales o fluidos cerebrales y una menor cantidad de placas betaamiloide en el tejido cerebral, comparados con los animales bajo control no tratados.

1273
1282

Ejemplo G

Inhibición de la producción de beta A en pacientes humanos

Aquellos pacientes que sufren de la Enfermedad de Alzheimer (EA) mostraron una mayor cantidad de beta A en el cerebro. A aquellos pacientes con EA se les administra una cantidad del inhibidor compuesto formulado en un portador adecuado según el modo de administración elegido.

La administración se repite diariamente durante el período de prueba. Desde el día 0, se realizan pruebas cognitivas y de memoria, por ejemplo, una vez al mes.

Se espera que aquellos pacientes a los que se les ha administrado los inhibidores compuestos muestren un retardo o estabilización de la evolución de la enfermedad sobre el análisis de cambios producidos en uno o más de los siguientes parámetros de la enfermedad: beta A presente in el LCR o plasma; volumen cerebral o hipocámpico; depósitos de beta A en el cerebro; placa amiloide en el cerebro; y puntuación de la función cognitiva y memorial, comparados con los pacientes bajo control, no tratados.

Ejemplo H

Prevención de producción de beta A en pacientes con riesgo de EA

Se identifica a los pacientes con predisposición o riesgo de

desarrollar EA ya sea por medio de la identificación de un patrón hereditario familiar, por ejemplo, la presencia de la Mutación Sueca y/o por medio del monitoreo de parámetros diagnósticos. A aquellos pacientes a los cuales se les ha identificado una predisposición o riesgo de desarrollar EA se les administra una cantidad del inhibidor compuesto preferentemente formulado en un portador adecuado para el modo de administración elegido.

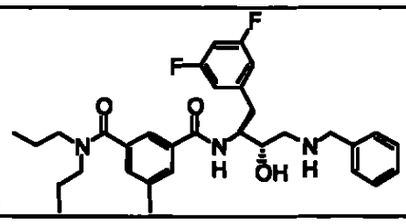
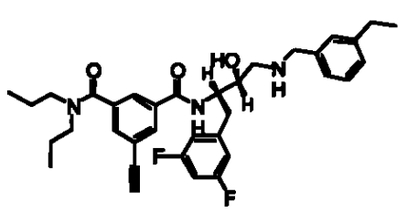
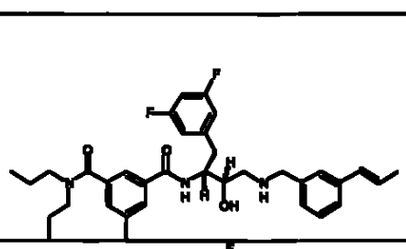
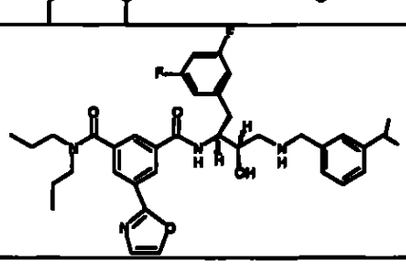
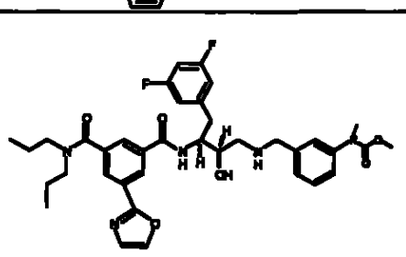
La administración se repite diariamente durante el período de prueba. Desde el día 0, se realizan pruebas cognitivas y de memoria, por ejemplo, una vez al mes.

Se espera que aquellos pacientes a los que se les ha administrado los inhibidores compuestos muestren un retardo o estabilización de la evolución de la enfermedad sobre el análisis de cambios en uno o más de los siguientes parámetros de la enfermedad: beta A presente en el LCR o plasma; volumen cerebral o hipocámpico; placa amiloide en el cerebro; y puntuación de la función cognitiva y memorial, comparados con los pacientes bajo control, no tratados.

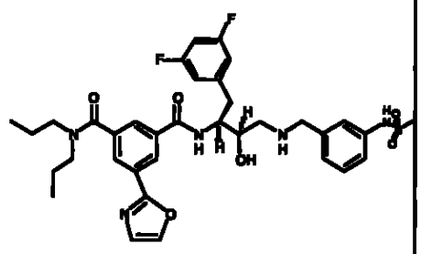
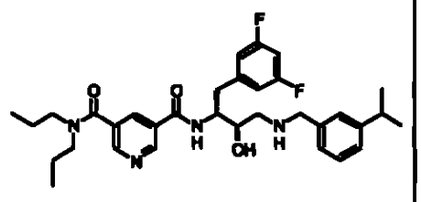
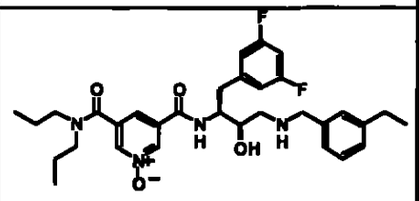
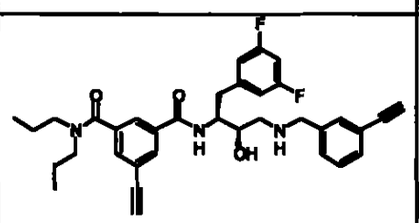
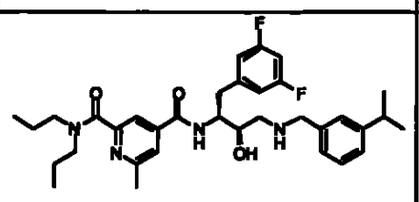
Si bien esta invención se ha descripto en relación con varios ejemplos y realizaciones específicas, debe entenderse que la invención no se limita únicamente a esos casos y sólo debe interpretarse sobre la base de la interpretación del alcance de las solicitudes pendientes.

1284

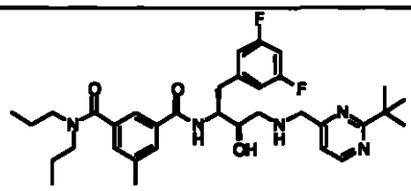
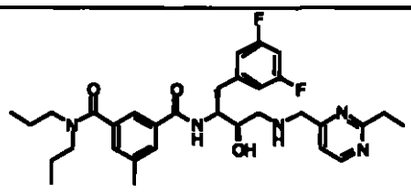
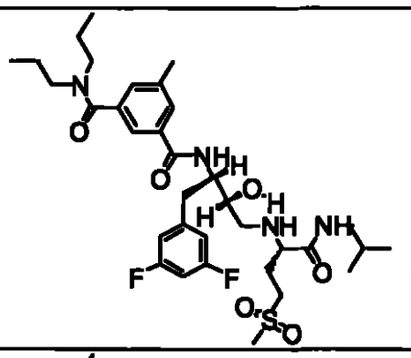
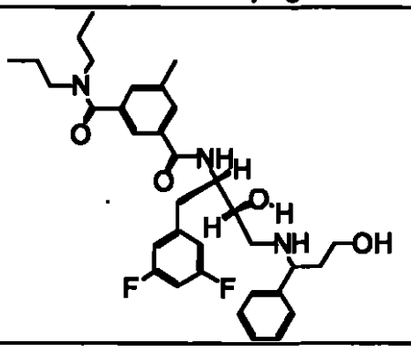
Los siguientes compuestos fueron preparados utilizando la metodología descripta anteriormente.

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto(s)	Mass Spec $+H^+$
BZ2965		N'-[(1S,2S)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	552.2
BZ2966		N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-etinil-N,N-dipropilsuftalamida	590.3
BZ2967		N'-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(1E)-prop-1-en-1-il]bencil}amino)propil]-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	592.3
BZ2977		N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N,N-dipropilisoftalamida	647.2
BZ2982		metil (3-{[((2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-{[3-[(dipropilamina)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoil]amino}-2-hidroxibutil)amino]metil}fenil)metilcarbamato	692.2

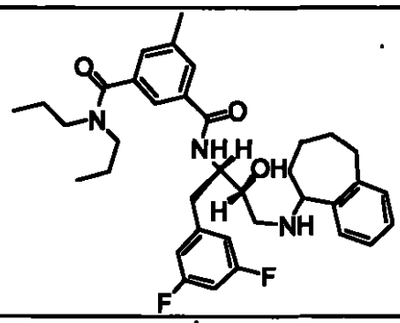
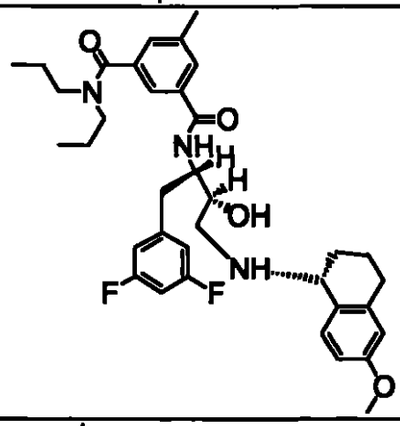
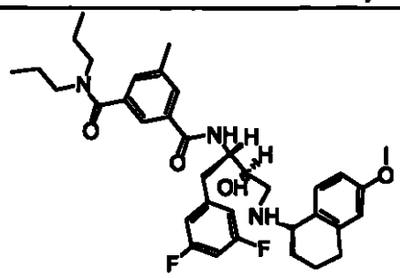
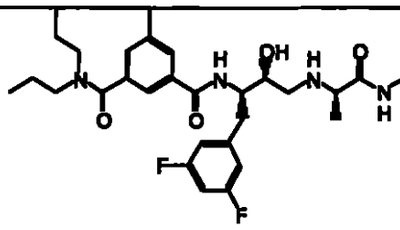
1276
1285

BZ2983		N'-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(metilsulfonil)amino]bencil}amino)propil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N,N-dipropilsoftalamida	698.2
BZ2984		N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-N,N-dipropilpiridina-3,5-dicarboxamida	MS 582 (M+H).
BZ2985		N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N,N-dipropilpiridina-3,5-dicarboxamida 1-óxido	MS 584 (M+H).
BZ2986		N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-etinil-N,N-dipropilsuftalamida	MS 587 (M+H).
BZ2988		N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridina-2,4-dicarboxamida	MS 595 (M+H).

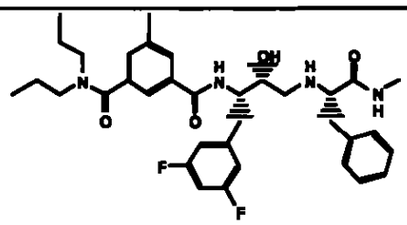
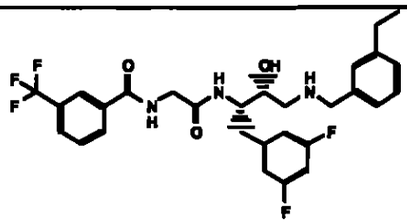
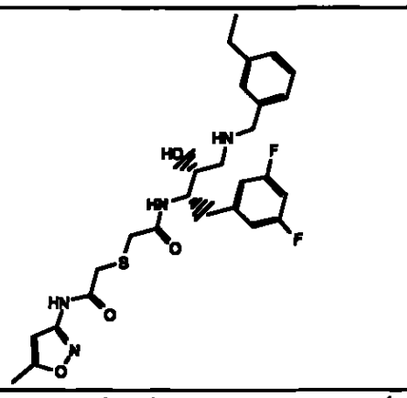
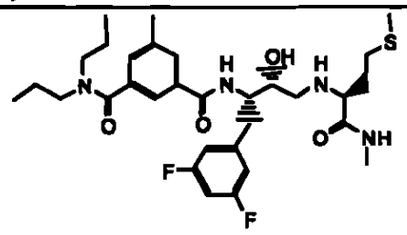
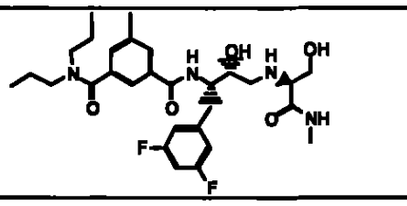
1277
1286

BZ2991		N'-[(1S,2R)-3-{[(2-tert-butilpirimidin-4-il)metil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida	610
BZ2992		N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(2-etilpirrilidin-4-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N,N-dipropilsuftalamide	583 605 (M+Na)
BZ2993		N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-[(isobutilamino)carbonil]-3-(metilsulfonil)propil]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisuftalamida	681.3
BZ2995		N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-1-fenilpropil)amino]propil}-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	596.3

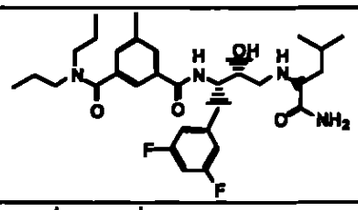
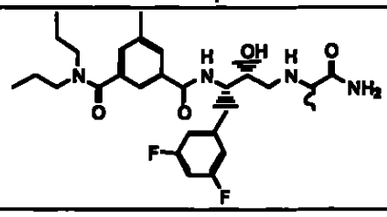
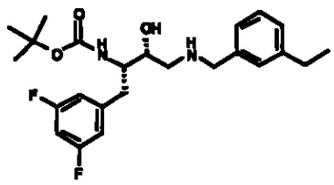
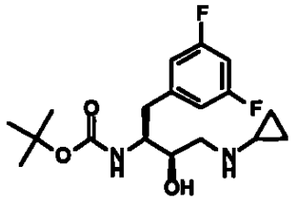
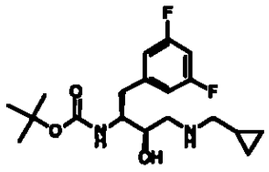
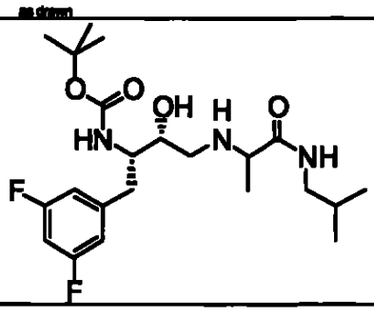
1287

BZ2996		N'-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-ilamino)propil]-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	606.3
BZ2997		N'-((1S,2S)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-6-methoxi-1,2,3,4-tetrahidronafthalen-1-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	Mass spec (CI) MH+-OMe-tetralina 2.2
BZ2998		N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-6-methoxi-1,2,3,4-tetrahidronafthalen-1-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	Mass spec (CI) MH+-OMe-tetralina 462.2
BZ3000		N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-2-oxo-1-metil-2-(metilamina)etil]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	547.4

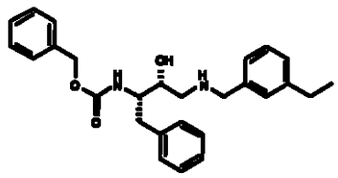
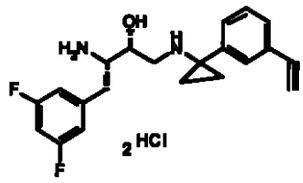
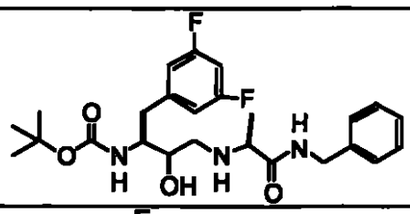
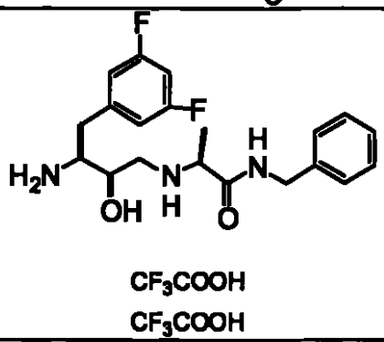
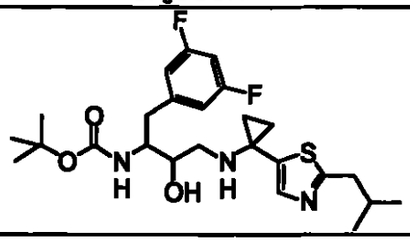
1288

BZ3001		N'-[(1S,2R)-3-{[(1S)-1-bencil-2-oxo-2-(metilamina)etil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3003		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-{oxo[3-(trifluorometil)fenil]metil}glicinamida	
BZ3004		2-{[2-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-2-oxoetil]tio}-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida	
BZ3005		N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-[oxo(metilamina)metil]-3-(metiltio)propil]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3006		N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-1-(hidroximetil)-2-oxo-2-(metilamina)etil]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	

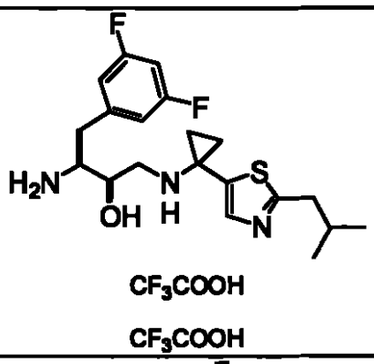
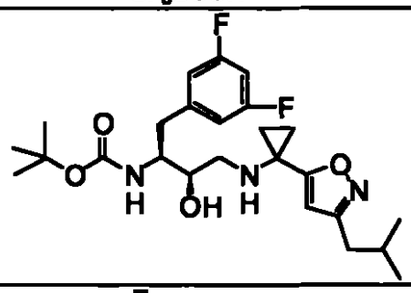
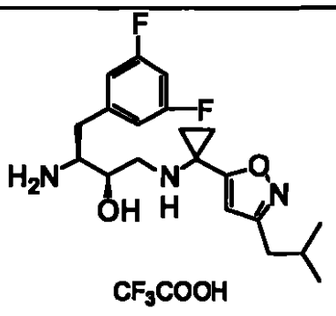
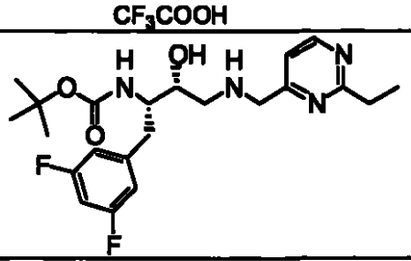
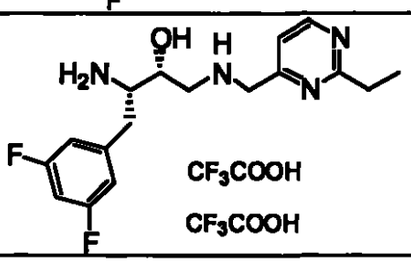
1289

BZ3007		N'-[(1S,2R)-3-({(1S)-1-[amino(oxo)metil]-3-metilbutil}amino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3009		N'-[(1S,2R)-3-[(2-amino-2-oxo-1-metiletil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3011		tert-butil (1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato	
BZ3012	 as drawn	tert-butil (1S,2R)-3-(ciclopropilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato	
BZ3013	 as drawn	tert-butil (1S,2R)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato	
BZ3015		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-oxo-2-(isobutilamino)-1-metiletil]amino}propel)carbamato	416.1

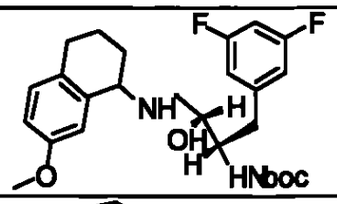
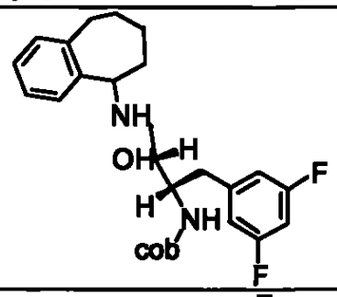
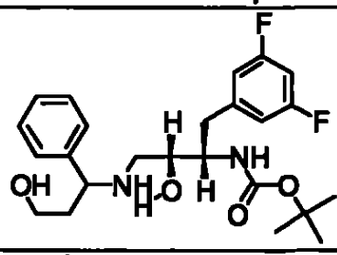
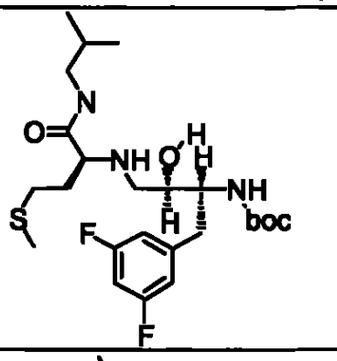
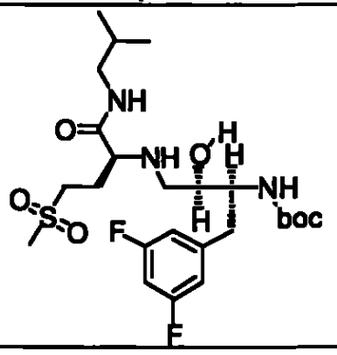
1287 1290

BZ3016		bencil (1S,2R)-1-bencil-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato	
BZ3017		(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}butan-2-ol hidrocloruro	357.2
BZ3018		tert-butil [(1S,2R)-3-{[(1S)-2-(bencilamino)-2-oxo-1-metiletil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]carbamato	478.1
BZ3019		N^2-[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]-N^1-bencil-L-alaninamida bis(trifluoroacetato) (sal)	
BZ3020		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)carbamato	496.2

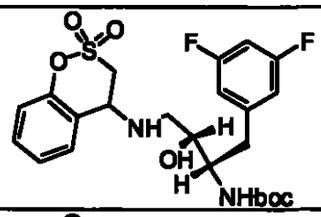
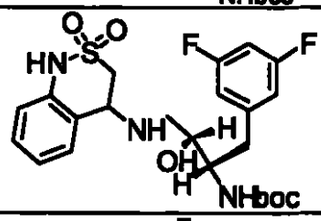
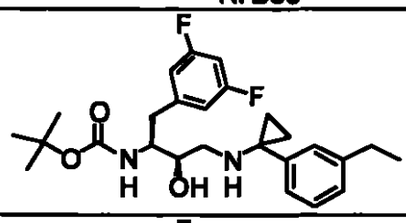
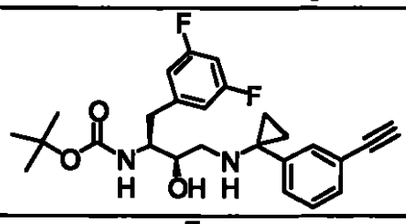
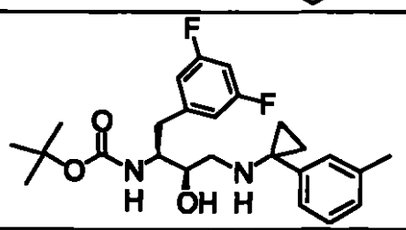
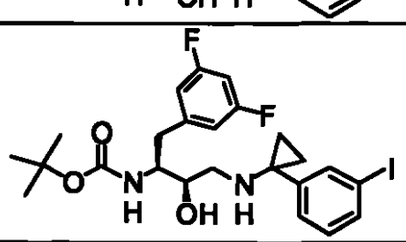
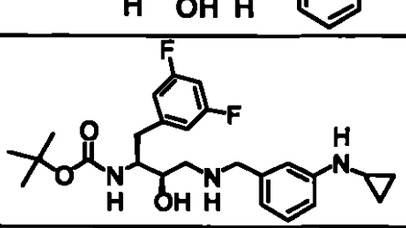
1291

BZ3021		(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)ciclopropil]amino}butan-2-ol bis(trifluoroacetato) (sal)	
BZ3022		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)carbamato	480.2
BZ3023		(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}butan-2-ol bis(trifluoroacetato) (sal)	
BZ3024		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(2-etilpirrilidin-4-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)carbamato	437.3
BZ3025		(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[(2-etilpirrilidin-4-il)metil]amino}butan-2-ol bis(trifluoroacetato) (sal)	

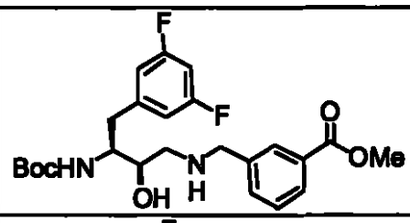
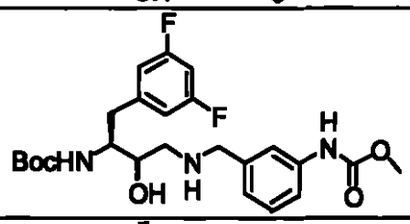
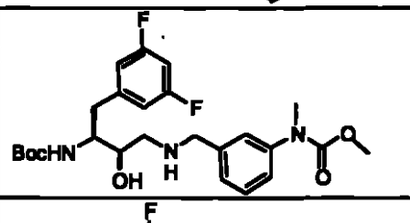
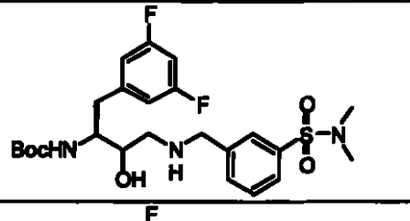
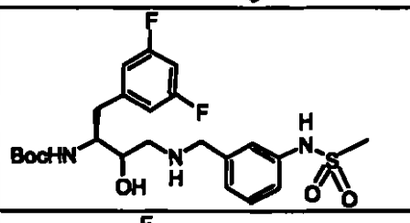
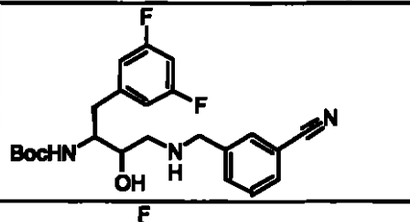
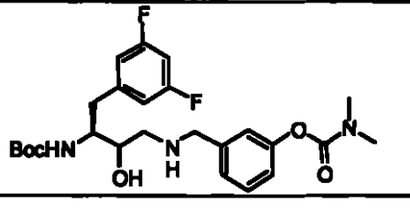
1292

BZ3026		tert-butil {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-methoxi-1,2,3,4-tetrahidronafthalen-1-il)amino]propil}carbamato	477.5
BZ3027		tert-butil [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-ilamino)propil]carbamato	461.2
BZ3028		tert-butil {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-1-fenilpropil)amino]propil}carbamato	451.2
BZ3029		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-[oxo(isobutilamino)metil]-3-(metiltio)propil]amino}propil)carbamato	504.3
BZ3030		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-[(isobutilamino)carbonil]-3-(metilsulfonil)propil]amino}propil)carbamato	536.2

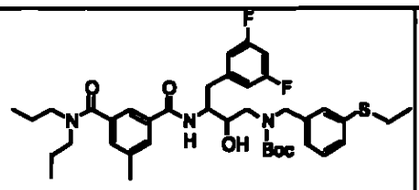
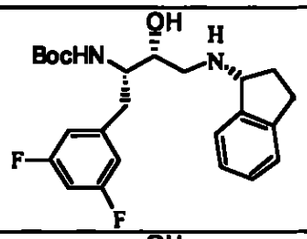
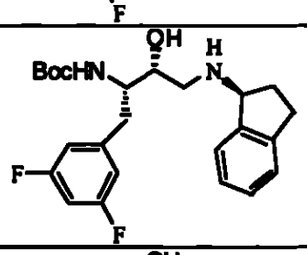
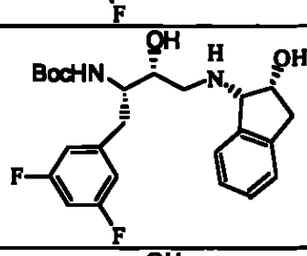
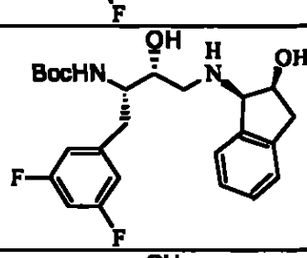
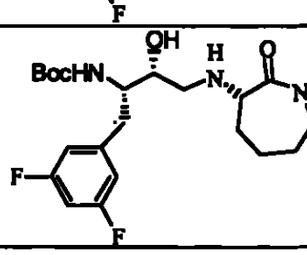
1293

BZ3031		tert-butil {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dioxido-3,4-dihidro-1,2-benzoxathiin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}carbamato	499.1
BZ3032		tert-butil {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-2,1-benzothiazin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}carbamato	498.1
BZ3033		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)carbamato	461.3
BZ3034		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)carbamato	457.2
BZ3035		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-metilfenil)ciclopropil]amino}propil)carbamato	447.2
BZ3036		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-iodofenil)ciclopropil]amino}propil)carbamato	558.4
BZ3037		tert-butil [(1S,2R)-3-{[3-(ciclopropilamino)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]carbamato	462.2

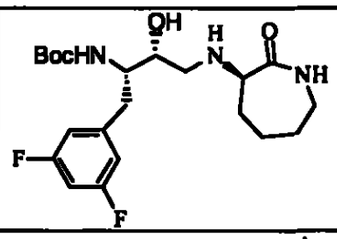
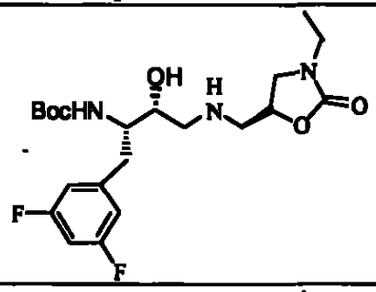
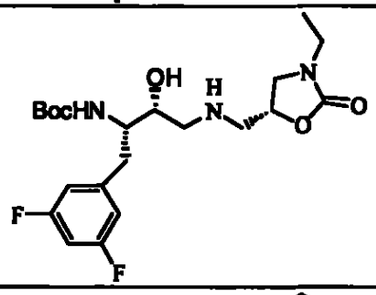
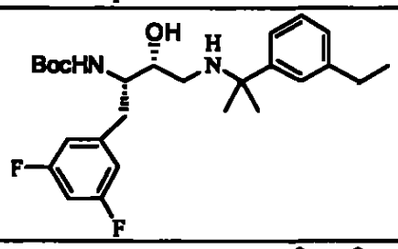
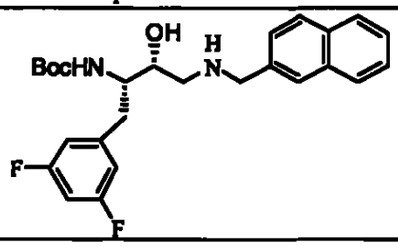
1294

BZ3038		metil 3-({[(2R,3S)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}metil)benzoate	465.1
BZ3039		metil [3-({[(2R,3S)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil]carbamato	480.1
BZ3040		metil [3-({[(2R,3S)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil]metilcarbamato	494.1
BZ3041		tert-butil [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({3-[(dimetilamina)sulfonil]bencil}amino)-2-hidroxipropil]carbamato	514.1
BZ3042		tert-butil [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(metilsulfonil)amino]bencil}amino)propil]carbamato	500.1
BZ3043		tert-butil [(1S,2R)-3-[(3-cianobencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]carbamato	432.1
BZ3044		3-({[(2R,3S)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil dimetilcarbamato	494.1

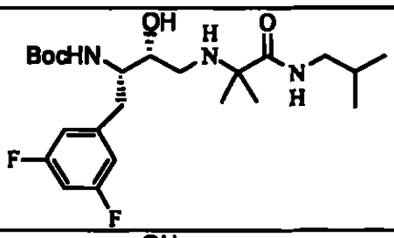
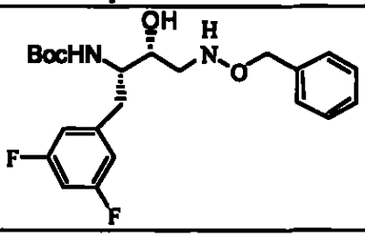
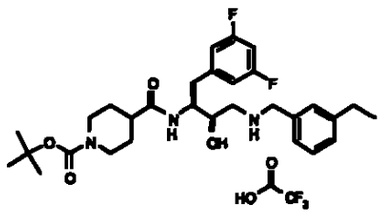
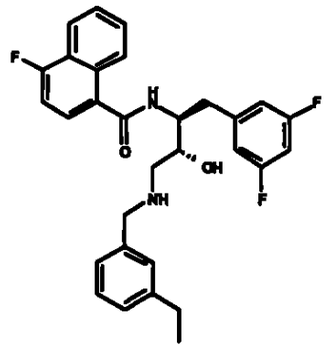
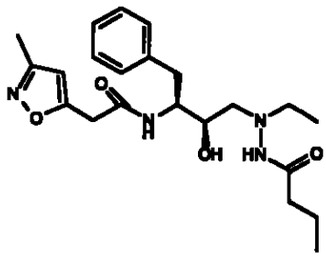
1295

BZ3045		tert-butil [(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamina)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil][3-(etiltio)bencil]carbamato	612.3
BZ3046		tert-butil {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-2-hidroxipropil}carbamato	433.2
BZ3047		tert-butil {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-2-hidroxipropil}carbamato	433.2
BZ3048		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}propil)carbamato	449.2
BZ3049		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}propil)carbamato	449.4
BZ3050		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3S)-2-oxoazepan-3-il]amino}propil)carbamato	428.2

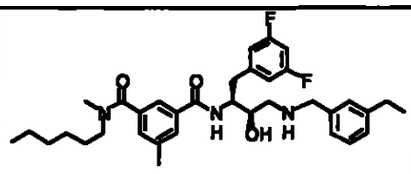
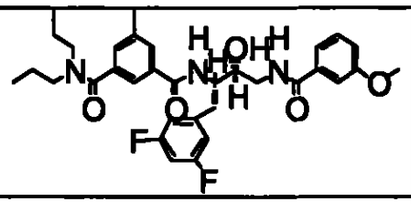
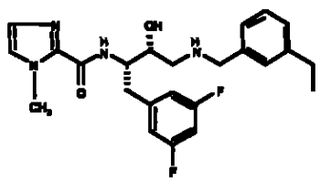
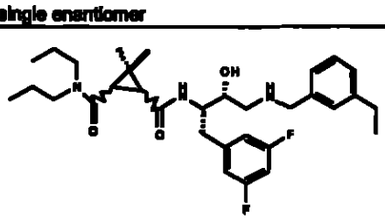
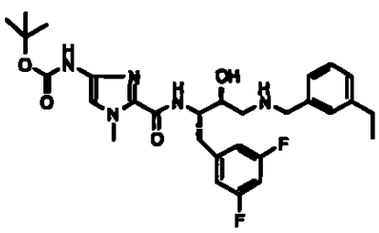
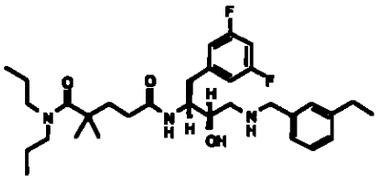
1296

BZ3051		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}propil)carbamato	428.2
BZ3052		tert-butil [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(5S)-3-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]carbamato	444.2
BZ3053		tert-butil [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(5R)-3-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]carbamato	444.2
BZ3054		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)carbamato	475.2
BZ3055		tert-butil {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-naftilmetil)amino]propil}carbamato	463.3

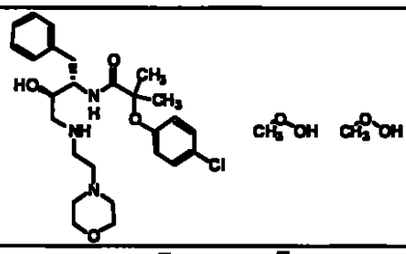
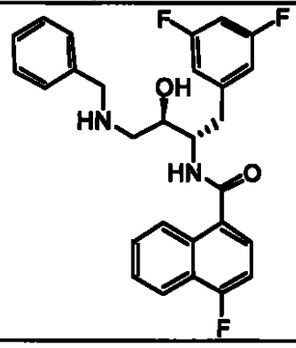
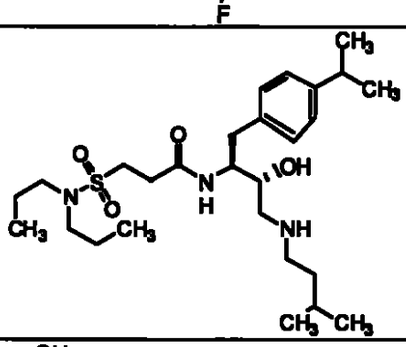
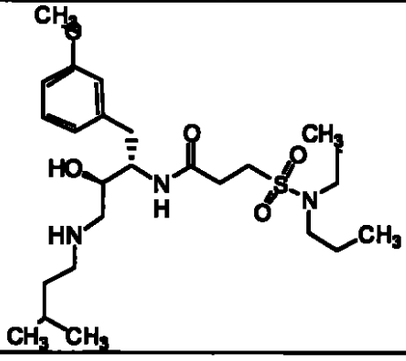
1297

BZ3057		tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-oxo-2-(isobutilamino)-1,1-dimetiletil]amino}propil)carbamato	458.2
BZ3058		tert-butil [(1S,2R)-3-[(benciloxi)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]carbamato	423.1
BZ3059		tert-butil 4-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]piperidina-1-carboxilato trifluoroacetato	
BZ3060		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-fluoro-1-nafthamide	
BZ3061		N-[(1S,2R)-1-bencil-3-(2-butiril-1-etilhidrazino)-2-hidroxipropil]-2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida	

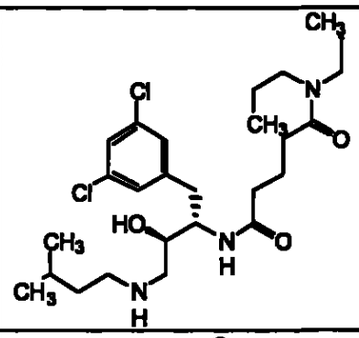
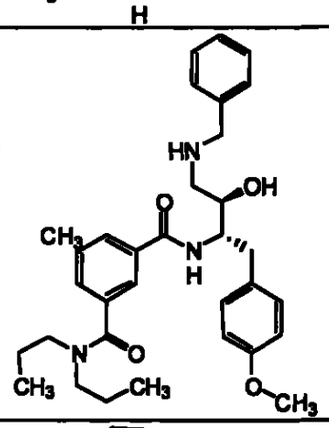
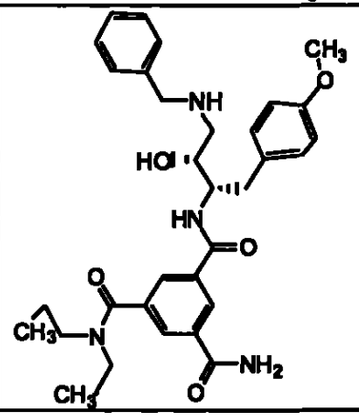
1289 1298

BZ3062		N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-hexil-N,5-dimetilisoftalamida	
BZ3063		N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibenzoil)amino]propil}-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3064	 single enantiomer	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-imidazole-2-carboxamida	
BZ3065	 single diastereomer	N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,3-dimetil-N^2,N^2-dipropilciclopropane-1,2-dicarboxamida	
BZ3066	 single enantiomer	tert-butil 2-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-1-metil-1H-imidazol-4-ilcarbamato	
BZ3069		N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2-dimetil-N^1,N^1-dipropilpentanodiamida	

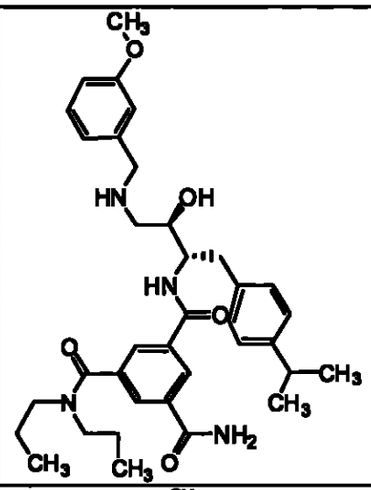
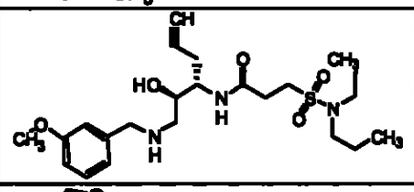
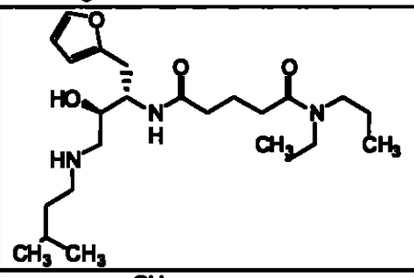
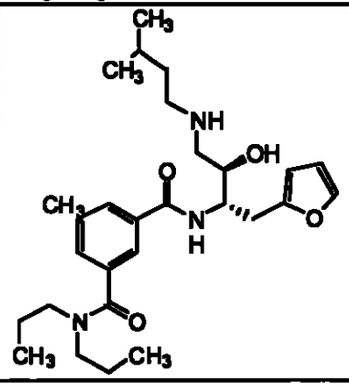
1299

BZ3070		N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-morfolin-4-iletil)amino]propil}-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanamida compound with metil hidroperóxido (1:2)	
BZ3071		N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-4-fluoro-1-nafthamide	
BZ3094		3-[(dipropilamina)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-isopropilbencil)propil]propanamida	
BZ3098		3-[(dipropilamina)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metoxibencil)propil]propanamida	

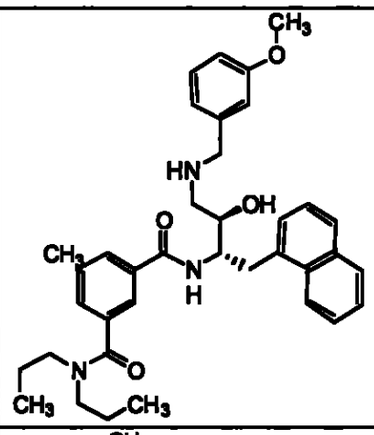
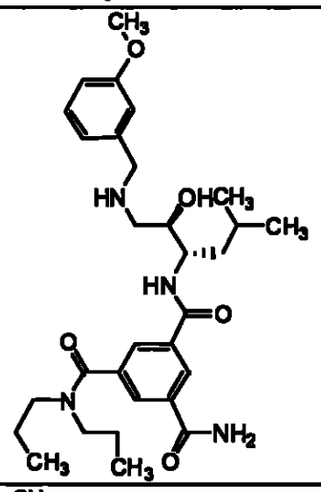
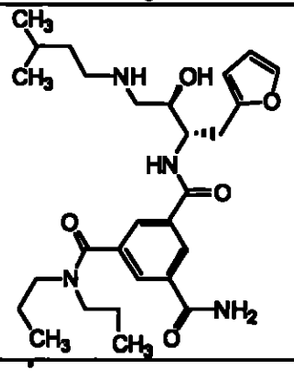
1300

BZ3133		N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-dichlorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentanodiamida	
BZ3147		N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisuftalamida	
BZ3154		N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida	

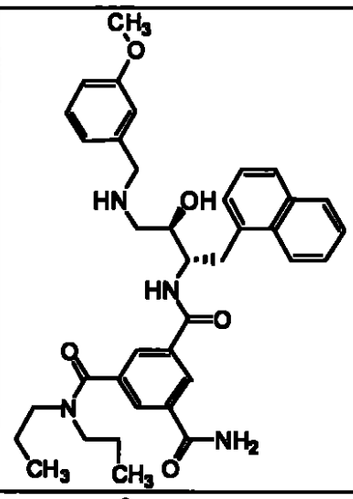
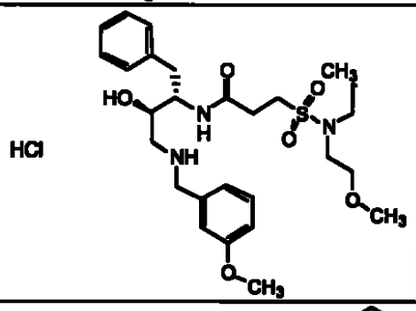
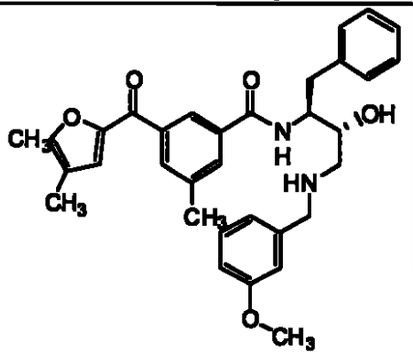
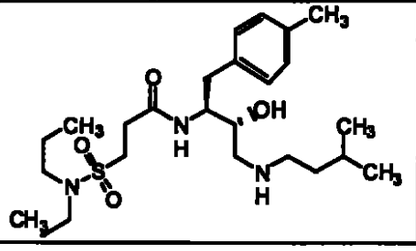
1301

BZ3158		N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbenzene-1,3,5-tricarboxamida	
BZ3165		3-[(dipropilamina)sulfonil]-N-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}but-3-inil)propanamida	
BZ3186		N^1-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentanodiamida	
BZ3199		N^1-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilsuftalamida	

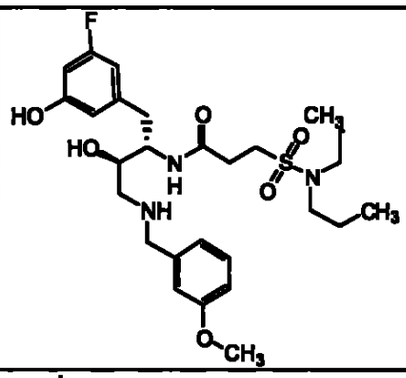
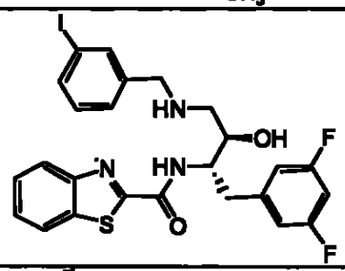
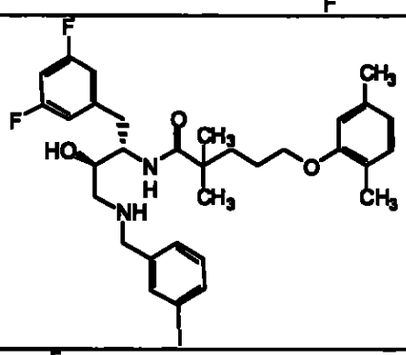
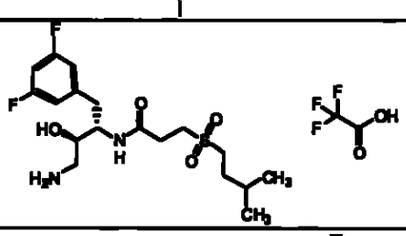
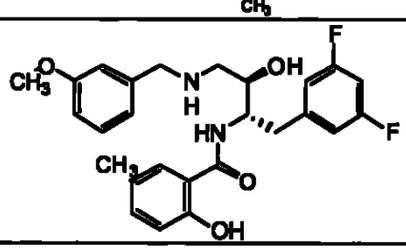
1302

BZ3202		N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(1-naftilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilsuftalamida	
BZ3205		N^1-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}-3-metilbutil)-N^3,N^3-dipropilbenzene-1,3,5-tricarboxamida	
BZ3210		N^1-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbenzene-1,3,5-tricarboxamida	

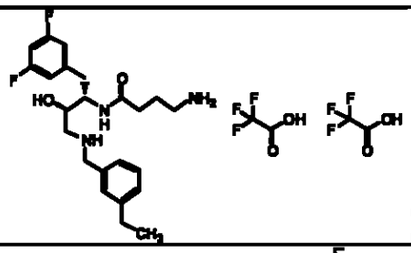
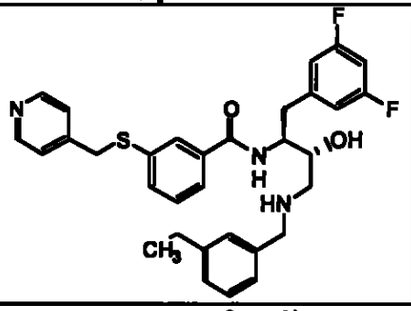
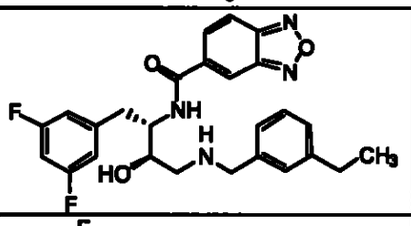
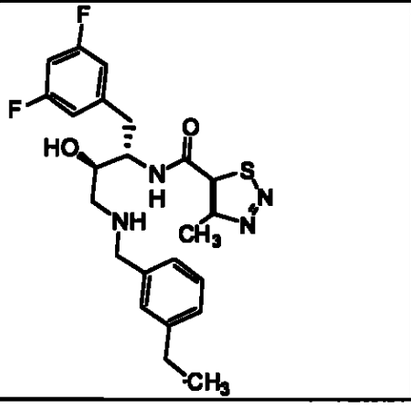
1303

BZ3213		N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(1-naftilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida	
BZ3214		N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(2-methoxietil)(propil)amino]sulfonil}propanamida hidrocloruro	
BZ3216		N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(4,5-dimetil-2-furoil)-5-metilbenzamida	
BZ3217		3-[(dipropilamina)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]propanamida	

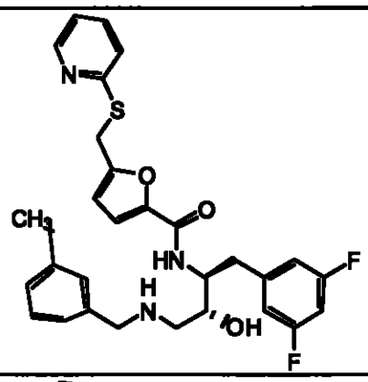
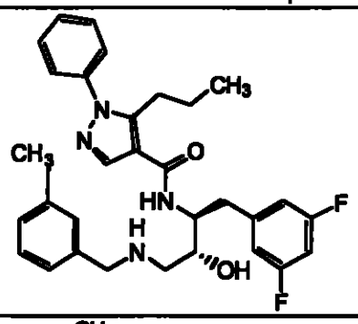
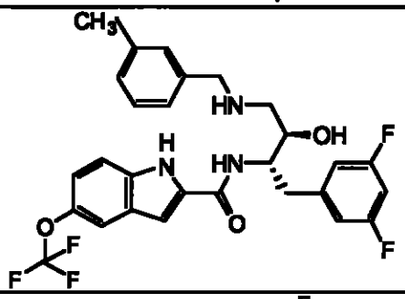
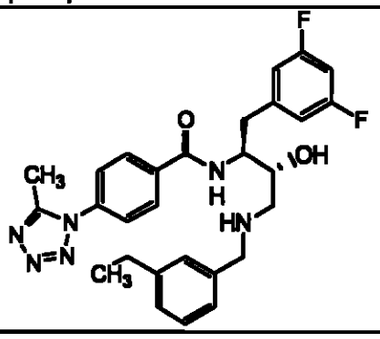
1304

BZ3224		1 3-[(dipropilamina)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-5-hidroxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida	
BZ3225		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-1,3-benzotiazole-2-carboxamida	
BZ3226		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanamida	
BZ3229		N-[(1S,2R)-3-amino-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-(isopentilsulfonil)propanamida trifluoroacetato	
BZ3231		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-5-metilbenzamida	471.4

1305

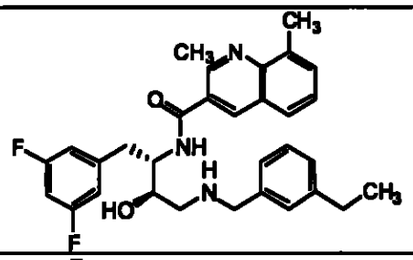
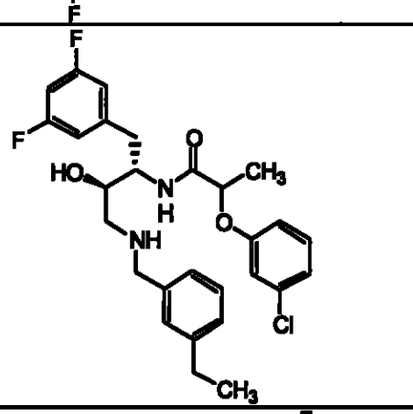
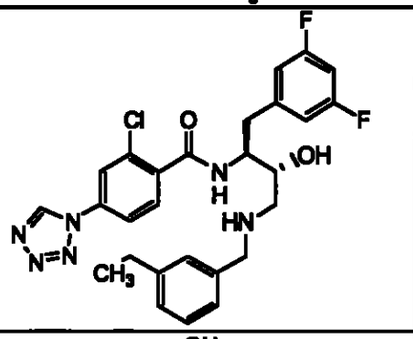
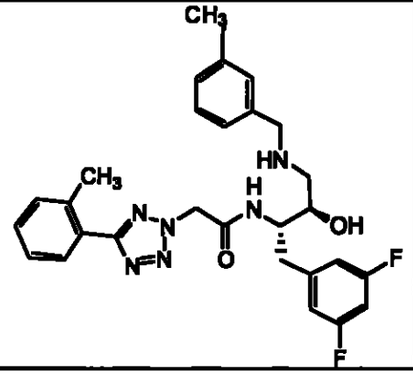
BZ3232		4-amino-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida bis(trifluoroacetato)	
BZ3233		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(piridin-4-ilmetil)tio]benzamida	
BZ3234		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,1,3-benzoxadiazole-5-carboxamida	
BZ3235		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metil-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamida	

1306

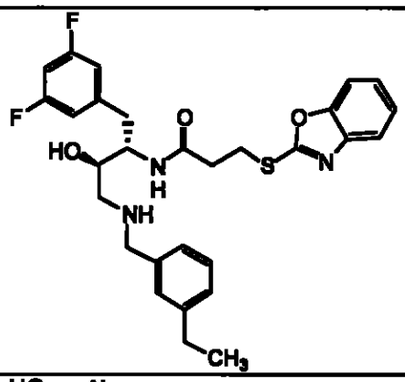
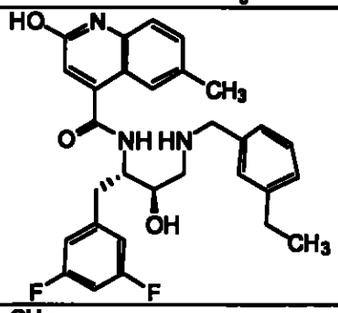
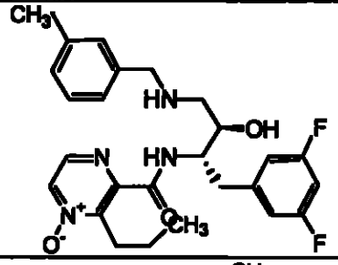
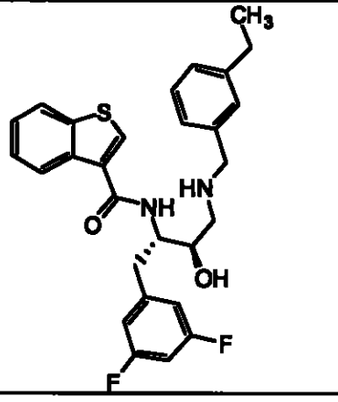
BZ3238		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(piridin-2-iltio)metil]-2-furamida	
BZ3239		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-fenil-5-propil-1H-pirazole-4-carboxamida	
BZ3240		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(trifluoromethoxi)-1H-indol-2-carboxamida	
BZ3241		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5-metil-1H-tetraazol-1-il)benzamida	

1248

1307

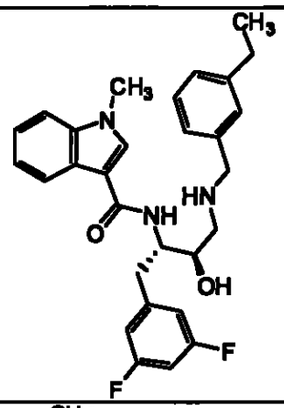
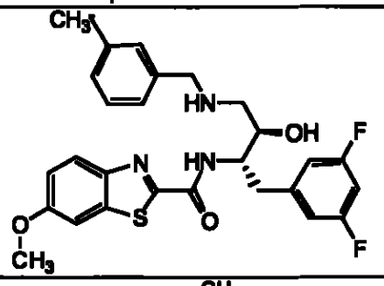
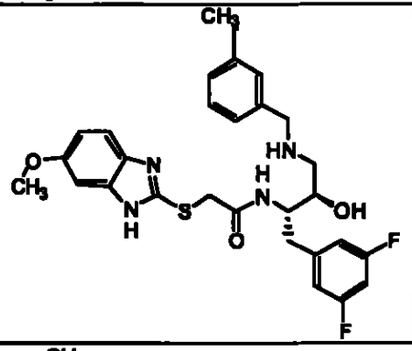
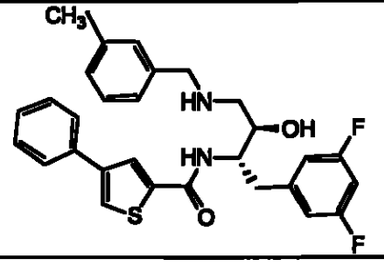
BZ3242		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,8-dimetilquinolina-3-carboxamida	
BZ3243		2-(3-clorofenoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida	
BZ3244		2-chloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1H-tetraazol-1-il)benzamida	
BZ3245		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[5-(2-metilfenil)-2H-tetraazol-2-il]acetamida	

1308

BZ3246		3-(1,3-benzoxazol-2-iltio)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida	
BZ3247		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-6-metilquinoline-4-carboxamida	
BZ3248		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-propilpirazine-2-carboxamida 4-óxido	
BZ3249		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzotiofene-3-carboxamida	

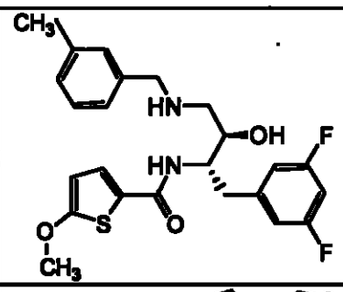
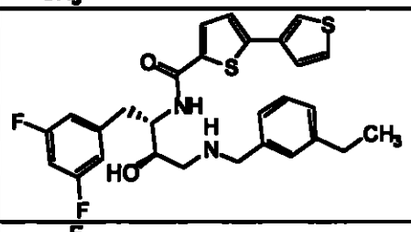
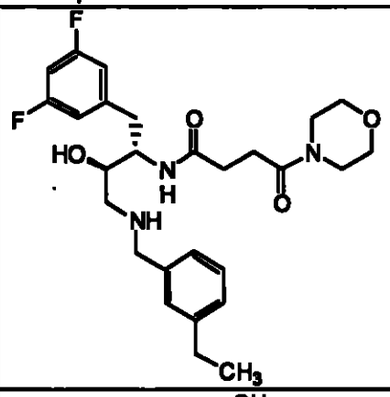
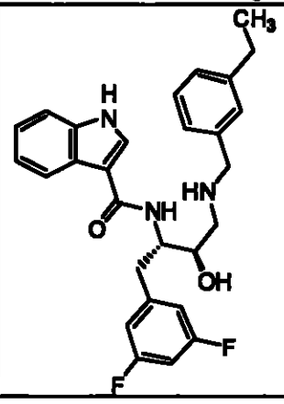
1300

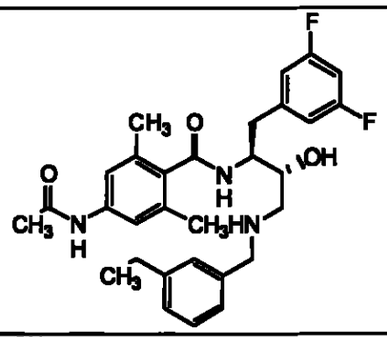
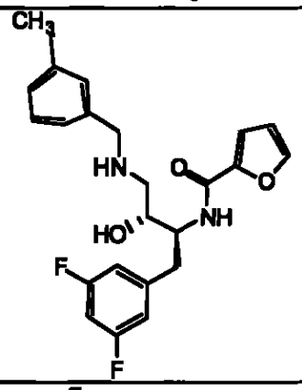
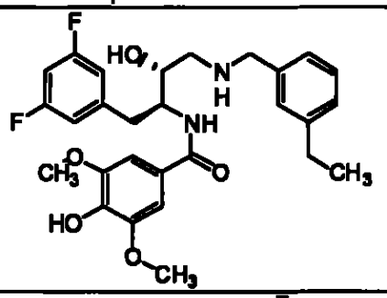
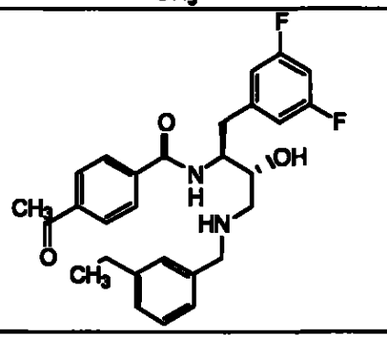
1309

BZ3250		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-indol-3-carboxamida	
BZ3251		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-methoxi-1,3-benzotiazole-2-carboxamida	
BZ3253		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(6-methoxi-1H-benzimidazol-2-il)tio]acetamida	
BZ3255		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-feniltiofene-2-carboxamida	

1301

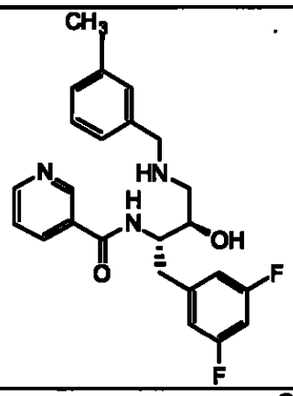
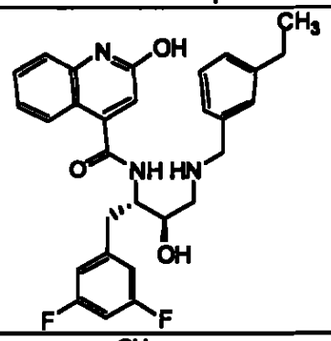
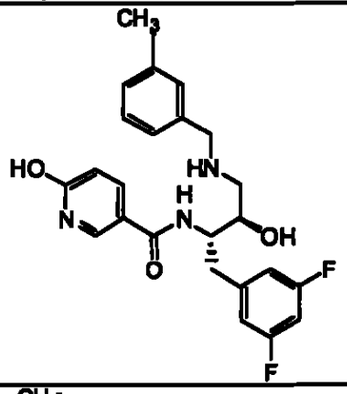
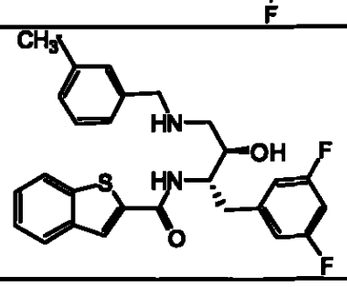
1310

BZ3256		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metoxitiofene-2-carboxamida	
BZ3257		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3'-bitiofene-5-carboxamida	
BZ3258		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-morfolin-4-il-4-oxobutanamida	
BZ3259		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-3-carboxamida	

BZ3260		4-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,6-dimetilbenzamida	
BZ3261		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-furamida	
BZ3262		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-3,5-dimethoxibenzamida	
BZ3263		4-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida	

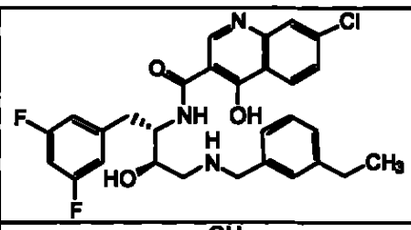
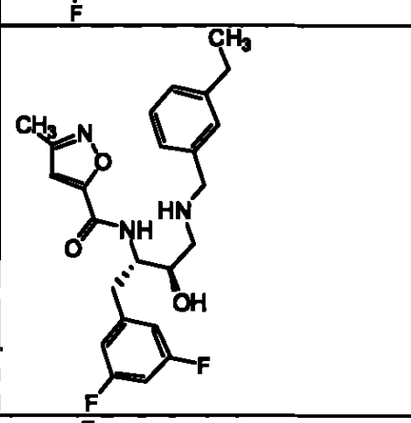
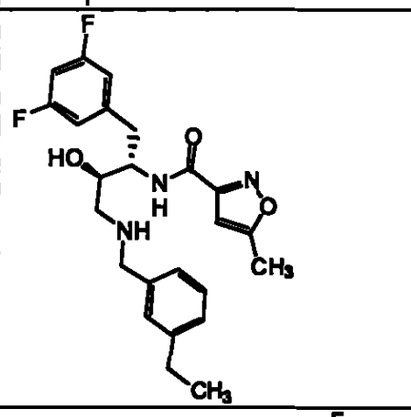
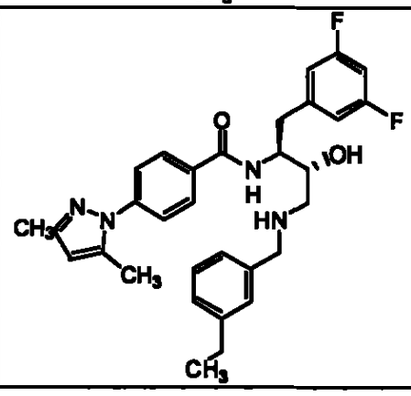
1303

1312

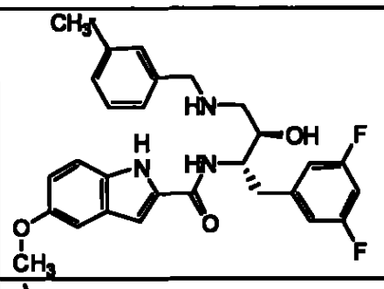
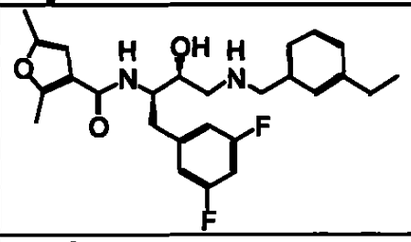
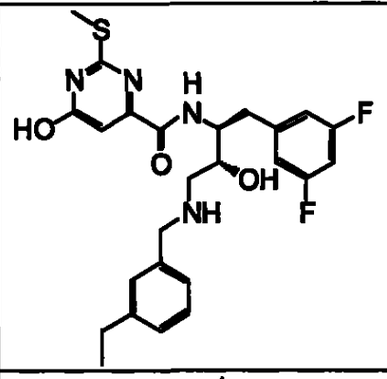
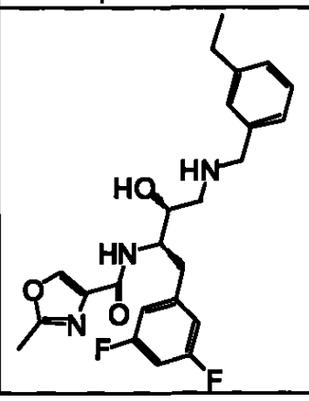
BZ3264		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}nicotinamida	
BZ3265		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroquinolina-4-carboxamida	
BZ3266		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-hidroxinicotinamida	
BZ3267		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzotiofene-2-carboxamida	

1304

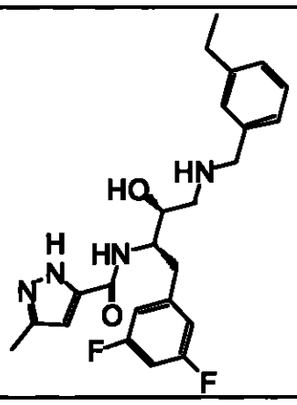
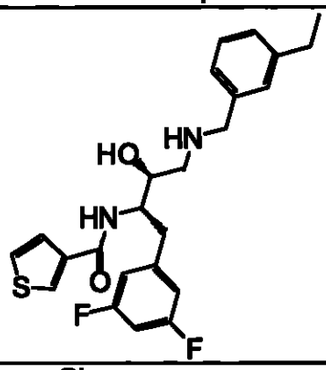
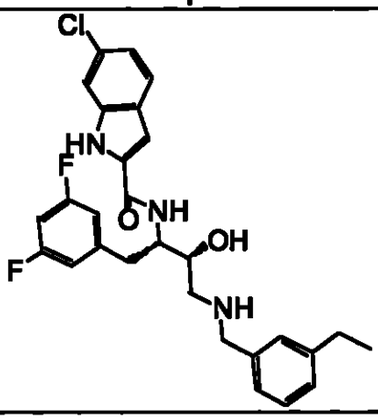
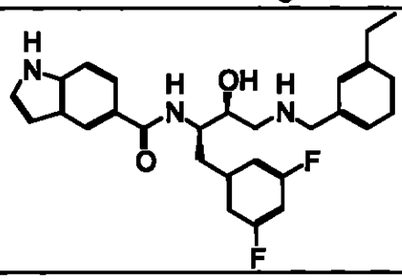
1313

BZ3268		7-chloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroquinolina-3-carboxamida	
BZ3269		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metilisoxazola-5-carboxamida	
BZ3270		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilsoxazola-3-carboxamida	
BZ3271		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzamida	

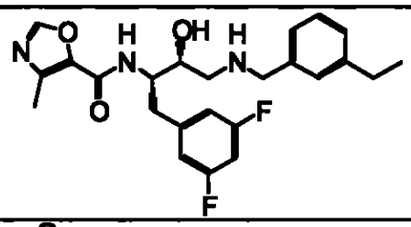
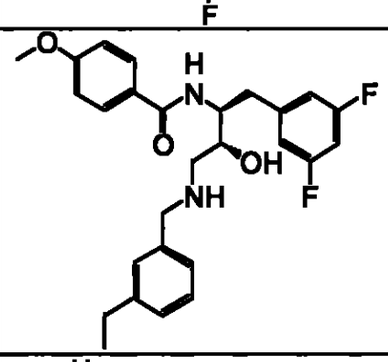
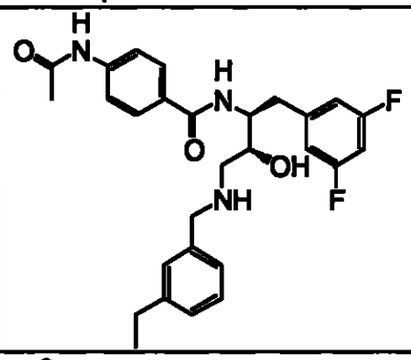
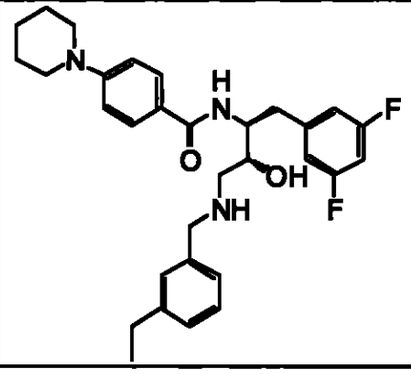
1305
1314

BZ3272		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metoxi-1H-indol-2-carboxamida	
BZ3273		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,5-dimetil-3-furamida	
BZ3274		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-hidroxi-2-(metiltio)pirimidina-4-carboxamida	
BZ3275		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-1,3-oxazole-4-carboxamida	

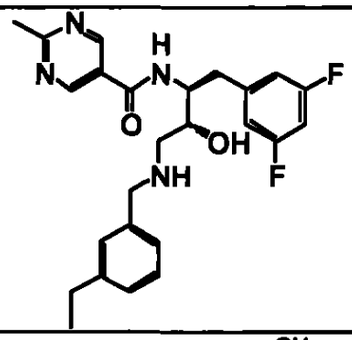
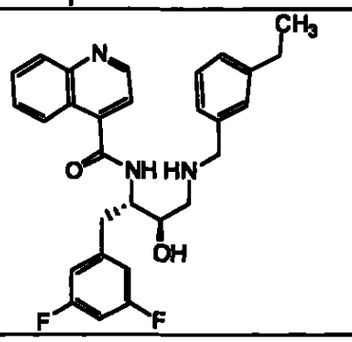
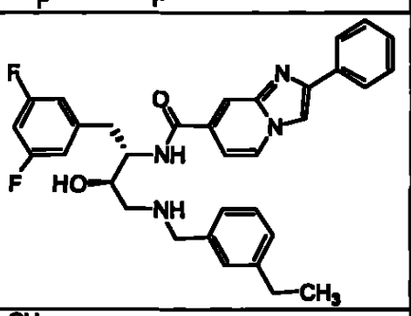
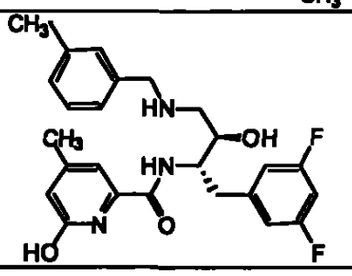
~~1306~~ 1315

BZ3276		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-1H-pirazole-5-carboxamida	
BZ3277		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tiofene-3-carboxamida	
BZ3278		6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-2-carboxamida	
BZ3279		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-5-carboxamida	

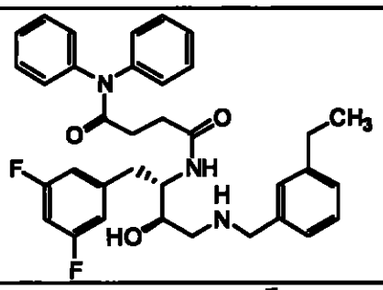
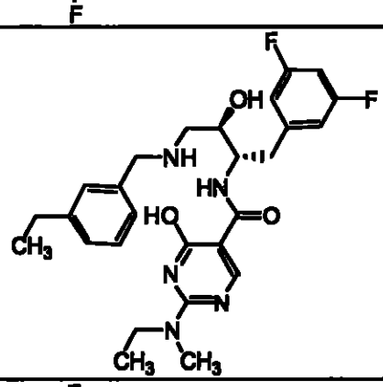
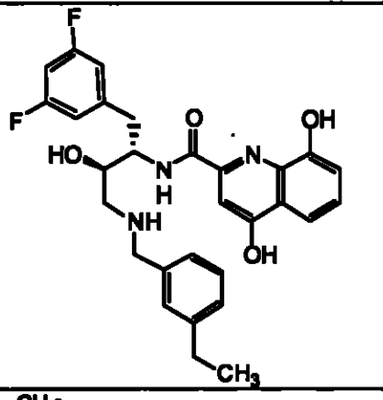
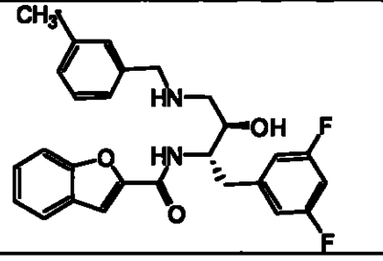
1316

BZ3280		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metil-1,3-oxazole-5-carboxamida	
BZ3281		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-methoxibenzamida	
BZ3282		4-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida	
BZ3283		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-piperidin-1-ilbenzamida	

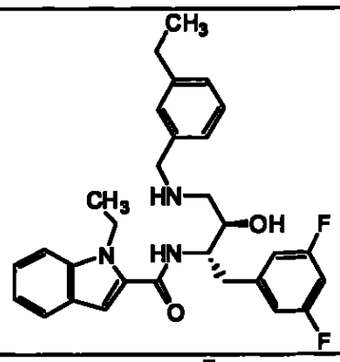
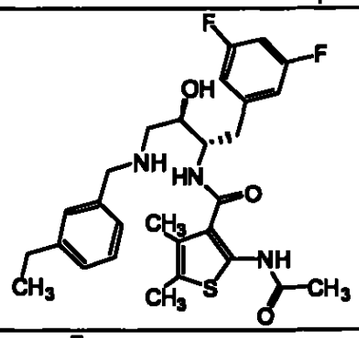
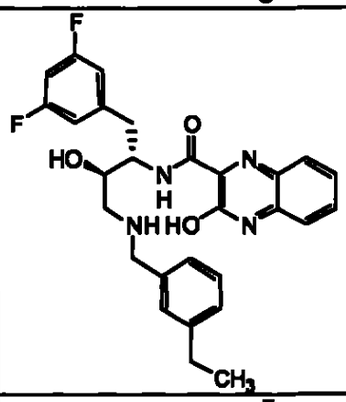
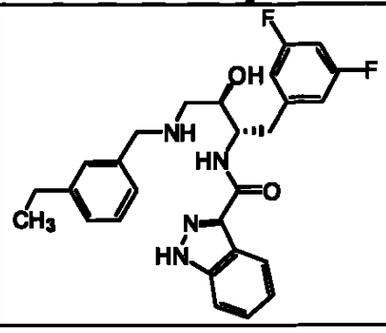
1317

BZ3284		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metilpirimidina-5-carboxamida	
BZ3285		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}quinolina-4-carboxamida	
BZ3286		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina-7-carboxamida	
BZ3287		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-hidroxi-4-metilpiridina-2-carboxamida	

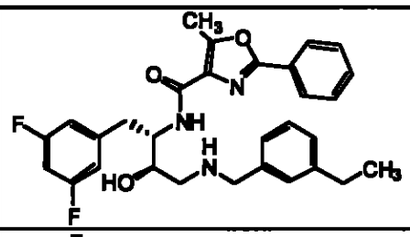
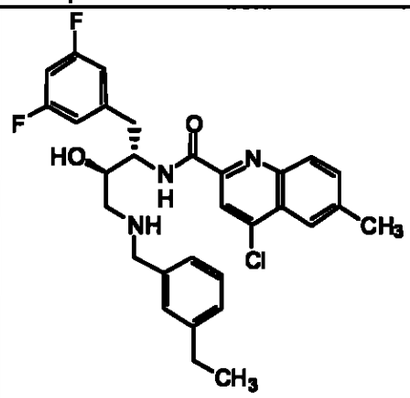
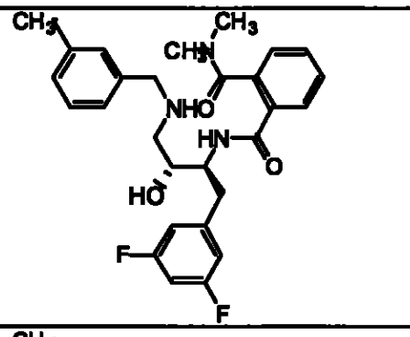
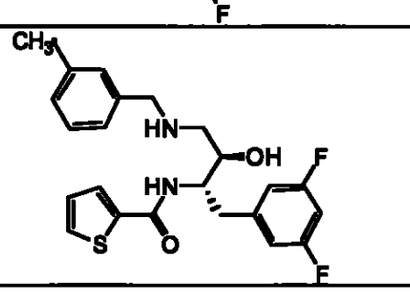
1309
1378

BZ3288		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4,N^4-difenilsuccinamida	
BZ3291		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[etil(metil)amino]-4-hidroxipirimidina-5-carboxamida	
BZ3293		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,8-dihidroquinolina-2-carboxamida	
BZ3294		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzofuran-2-carboxamida	

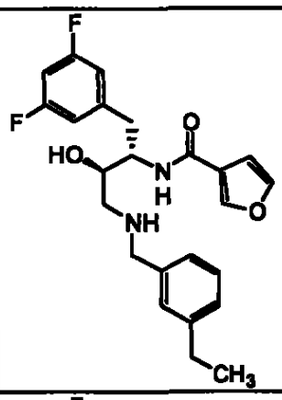
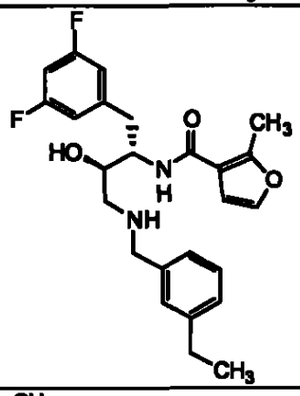
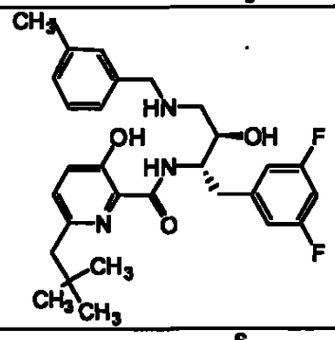
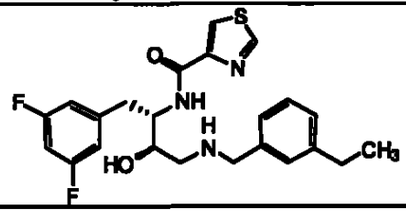
1300. 1319

BZ3295		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-etil-1H-indol-2-carboxamida	
BZ3298		2-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dimetiltiofene-3-carboxamida	
BZ3299		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxiquinoxaline-2-carboxamida	
BZ3300		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indazole-3-carboxamida	

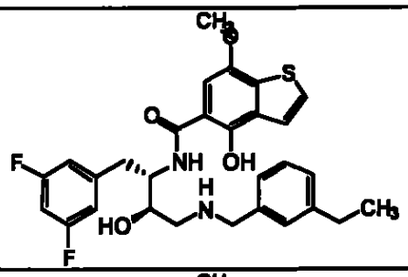
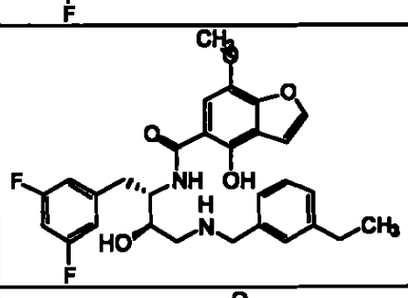
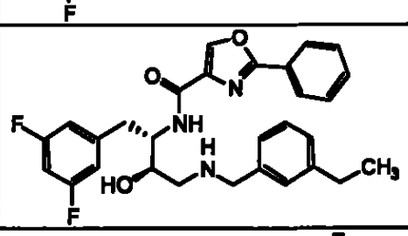
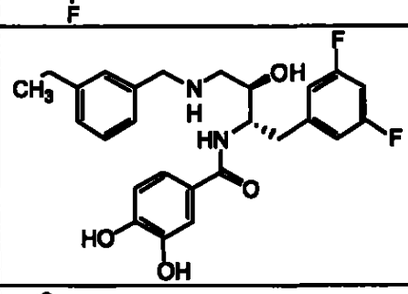
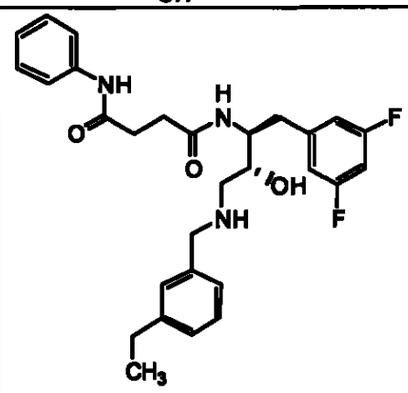
1320

BZ3301		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-2-fenil-1,3-oxazole-4-carboxamida	
BZ3302		4-chloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metilquinoline-2-carboxamida	
BZ3303		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2,N^2-dimetilfthalamide	
BZ3304		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tiofene-2-carboxamida	

1321

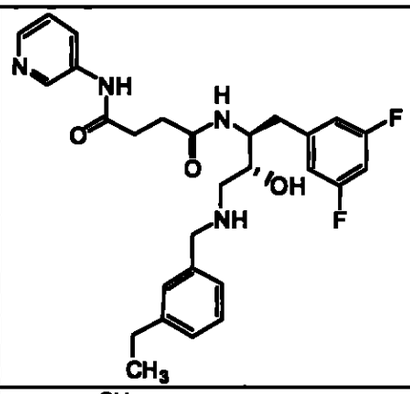
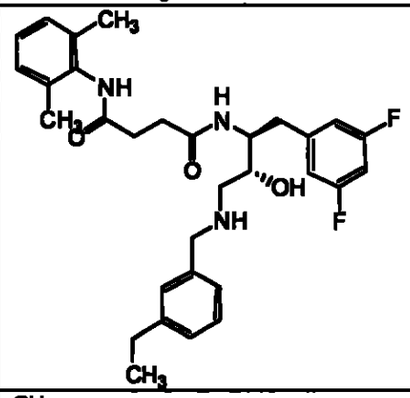
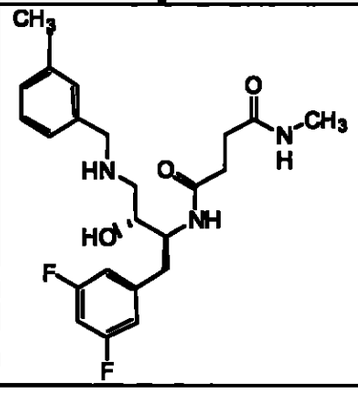
BZ3305		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-furamida	
BZ3306		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-3-furamida	
BZ3307		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-6-neopentilpiridina-2-carboxamida	
BZ3309		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-tiazole-4-carboxamida	

1273
1322

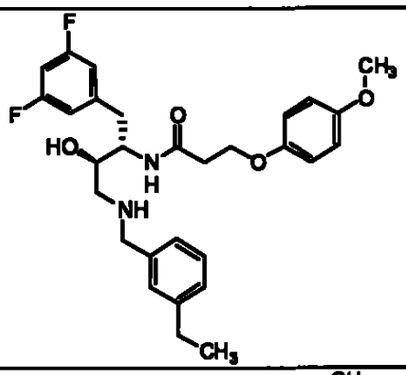
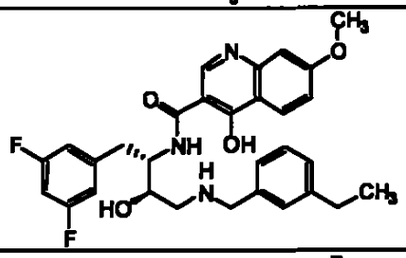
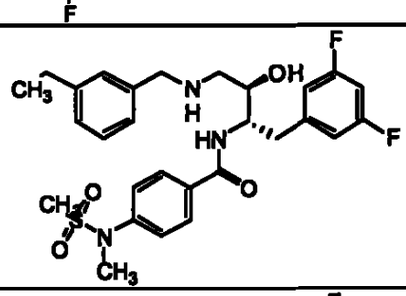
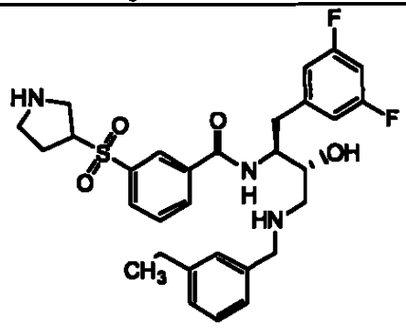
BZ3310		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-7-metoxi-1-benzotiofene-5-carboxamida	
BZ3311		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-7-metoxi-1-benzofuran-5-carboxamida	
BZ3312		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-1,3-oxazole-4-carboxamida	
BZ3313		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidroxibenzamida	
BZ3314		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-fenilsuccinamida	

1324

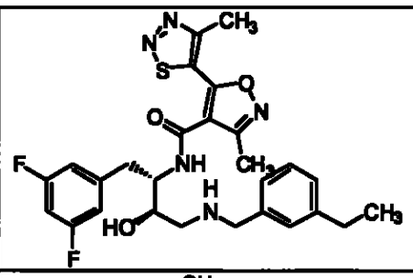
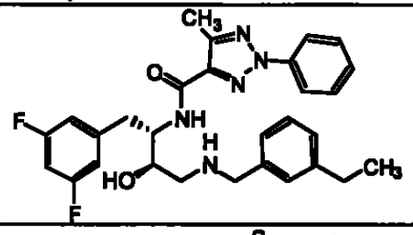
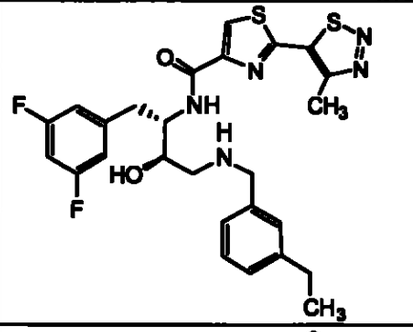
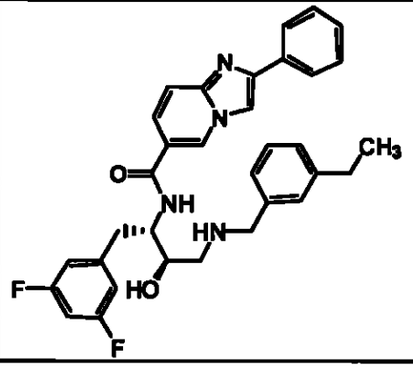
1323

BZ3315		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-piridin-3-ilsuccinamida	
BZ3317		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-(2,6-dimetilfenil)succinamida	
BZ3318		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-metilsuccinamida	

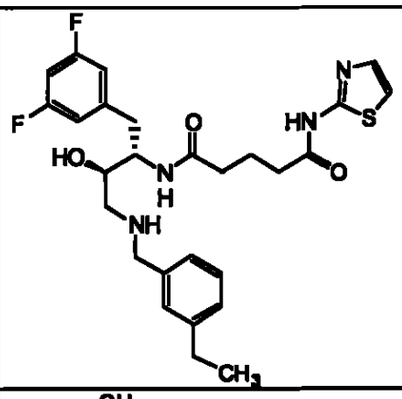
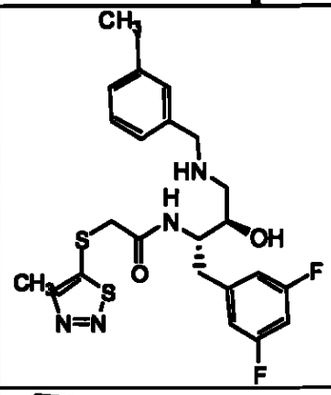
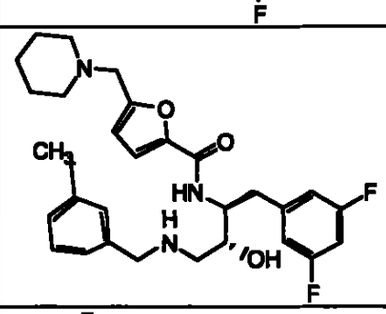
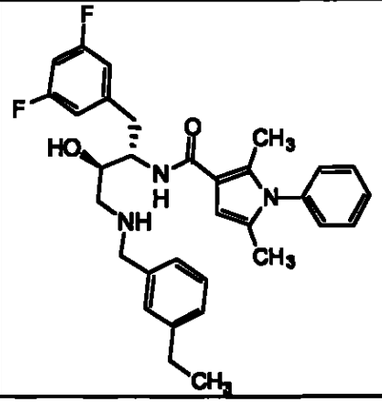
1325 1324

BZ3319		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4-methoxifenoxi)propanamida	
BZ3320		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-7-methoxiquinoline-3-carboxamida	
BZ3321		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[metil(metilsulfonil)amino]benzamida	
BZ3331		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(pirrolidin-3-ilsulfonil)benzamida	572.2

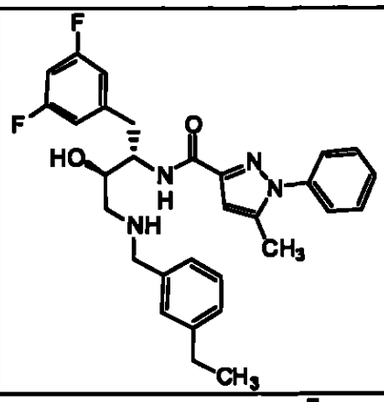
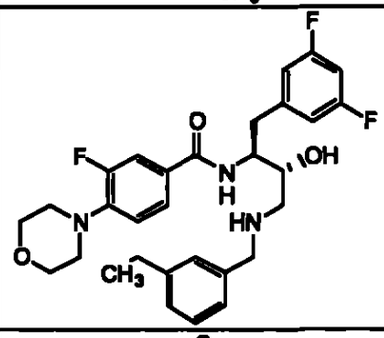
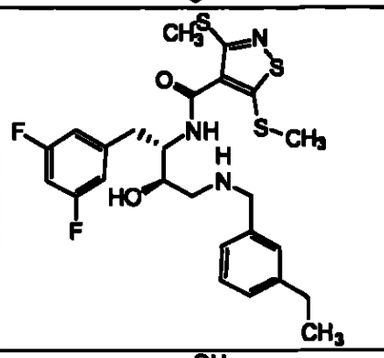
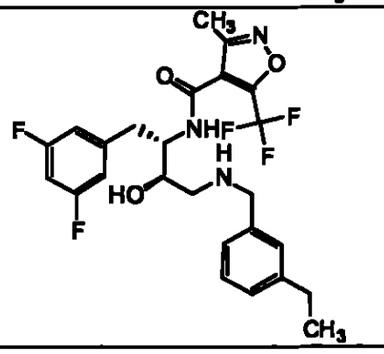
1325

BZ3333		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(4-metil-1,2,3-thiadiazol-5-il)isoxazole-4-carboxamida	
BZ3334		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazole-4-carboxamida	
BZ3335		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-metil-1,2,3-thiadiazol-5-il)-1,3-tiazole-4-carboxamida	
BZ3336		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida	

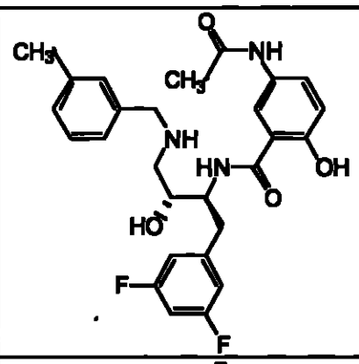
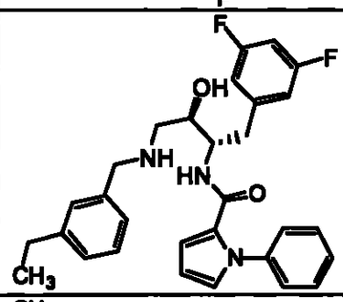
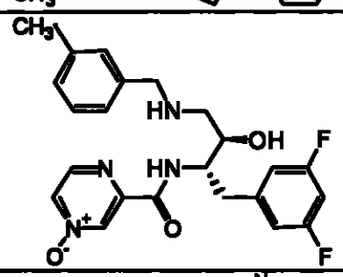
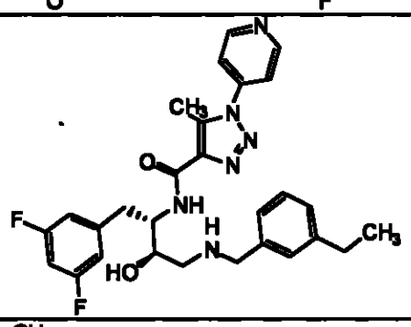
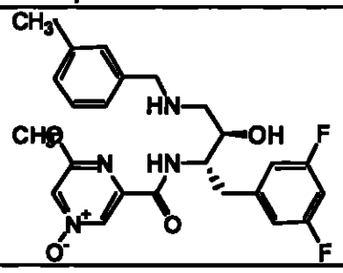
2777 1326

BZ3338		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-(1,3-tiazol-2-il)pentanodiamida	
BZ3340		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metil-1,2,3-thiadiazol-5-il)tio]acetamida	
BZ3342		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(piperidin-1-ilmetil)-2-furamida	
BZ3344		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida	

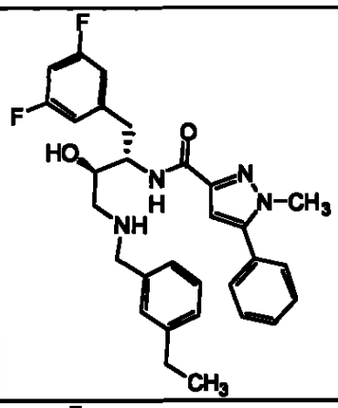
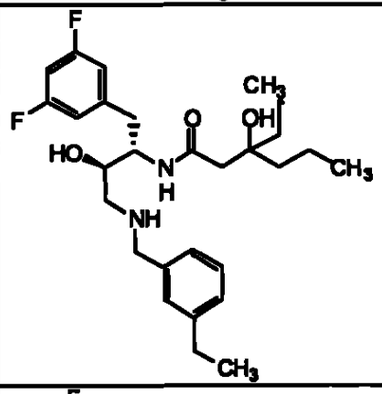
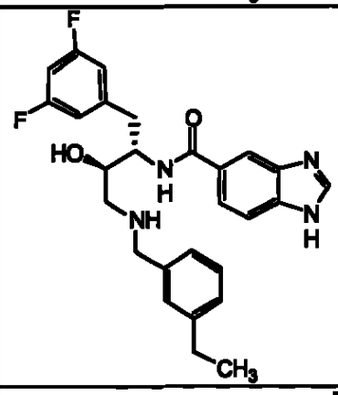
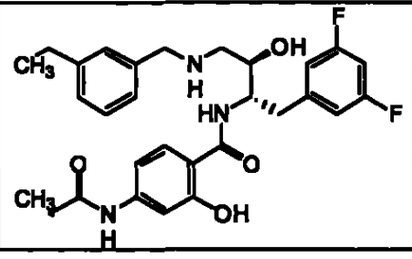
1327

BZ3345		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-1-fenil-1H-pirazole-3-carboxamida	
BZ3349		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fluoro-4-morfolin-4-ilbenzamida	
BZ3351		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,5-bis(metiltio)isotiazole-4-carboxamida	
BZ3352		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(trifluorometil)isoxazole-4-carboxamida	

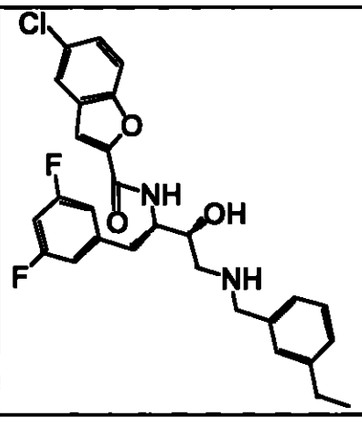
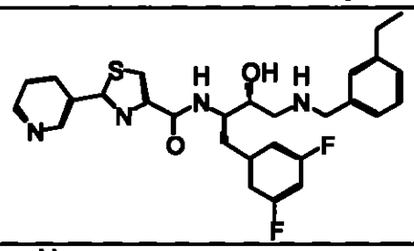
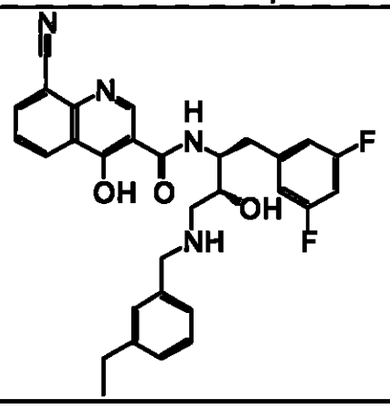
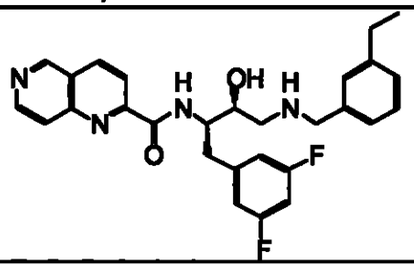
1328

BZ3355		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-5-(propionilamino)benzamida	
BZ3356		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida	
BZ3358		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pirazine-2-carboxamida 4-óxido	
BZ3360		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-1-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamida	
BZ3362		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-methoxipirazine-2-carboxamida 4-óxido	

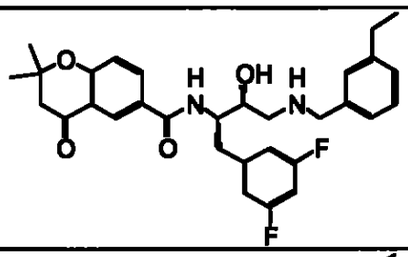
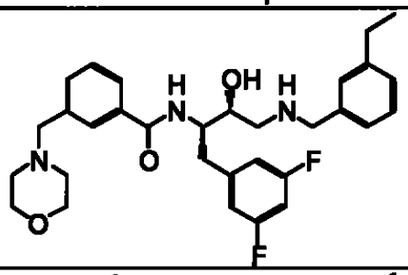
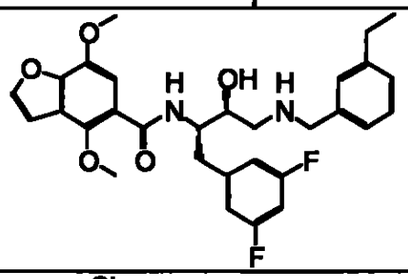
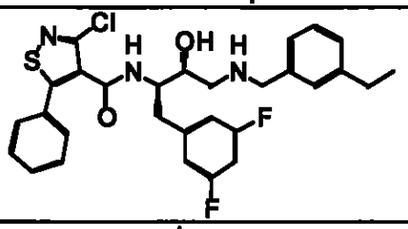
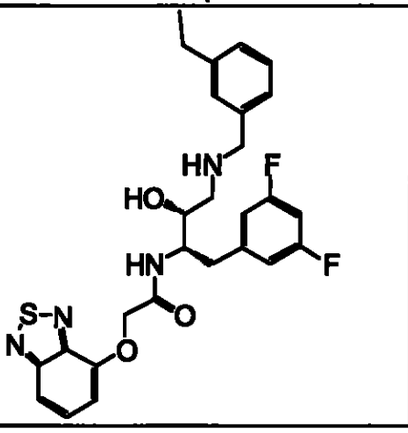
1329

BZ3364		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-5-fenil-1H-pirazole-3-carboxamida	
BZ3365		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-3-propilhexanamide	
BZ3367		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-benzimidazole-5-carboxamida	
BZ3368		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(propionilamino)benzamida	

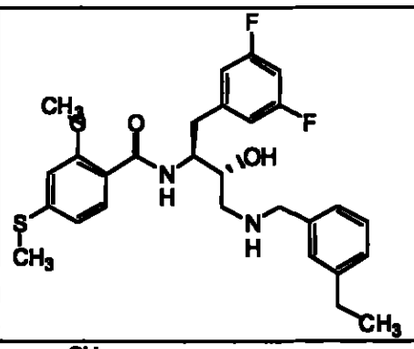
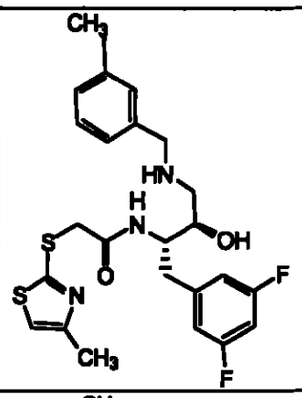
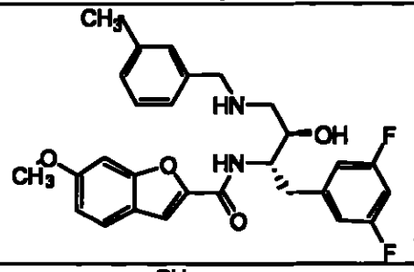
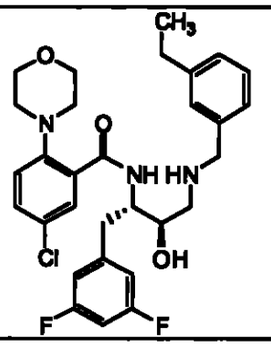
~~1327~~ 1330

BZ3369		5-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzofuran-2-carboxamida	
BZ3370		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-piridin-3-il-1,3-tiazole-4-carboxamida	
BZ3371		8-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroquinolina-3-carboxamida	
BZ3372		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,6-nafthiridine-2-carboxamida	

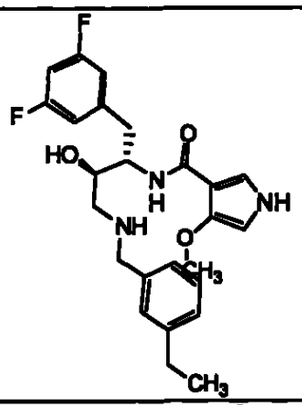
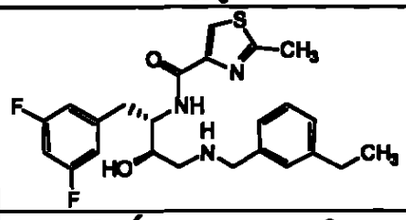
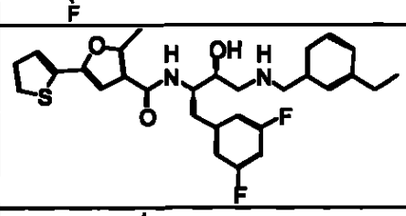
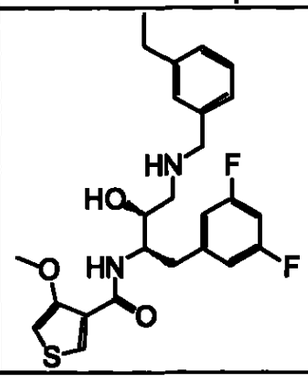
1327 1331

BZ3373		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2-dimetil-4-oxochromane-6-carboxamida	
BZ3374		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(morfolin-4-ilmetil)benzamida	
BZ3375		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,7-dimethoxi-1-benzofuran-5-carboxamida	
BZ3376		3-chloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-fenilisotiazole-4-carboxamida	
BZ3377		2-(2,1,3-benzothiadiazol-4-iloxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida	

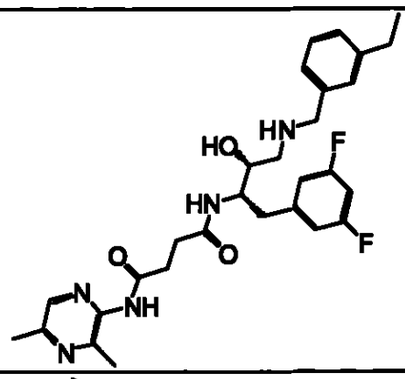
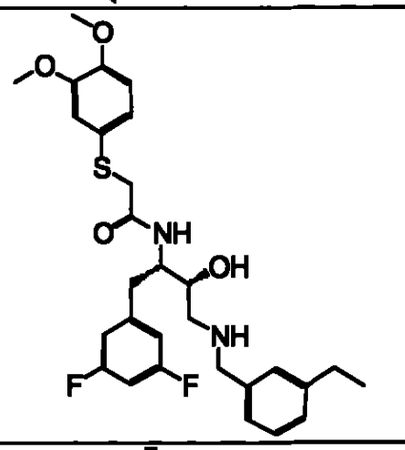
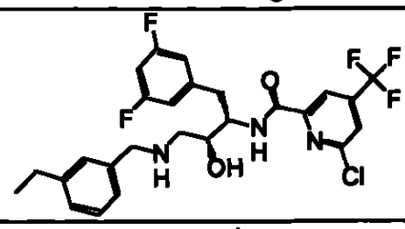
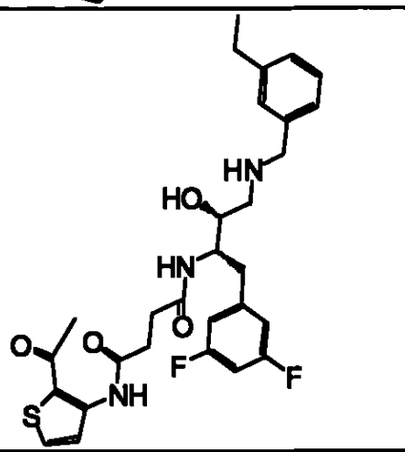
1332

BZ3378		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metoxi-4-(metiltio)benzamida	
BZ3379		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)tio]acetamida	
BZ3380		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metoxi-1-benzofuran-2-carboxamida	
BZ3381		5-chloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-morfolin-4-ilbenzamida	

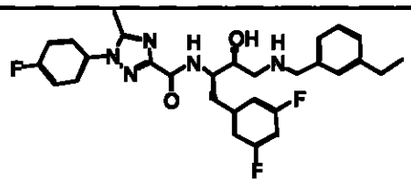
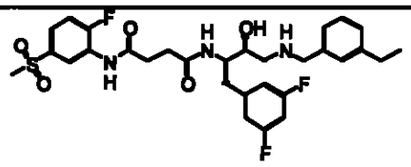
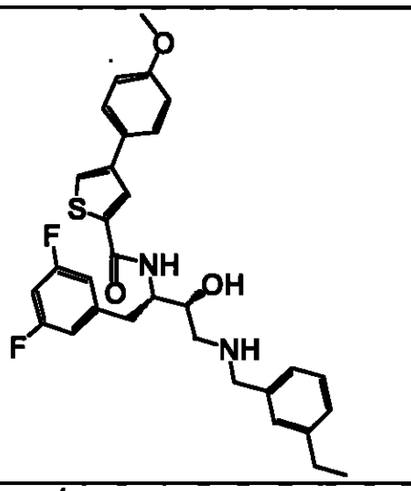
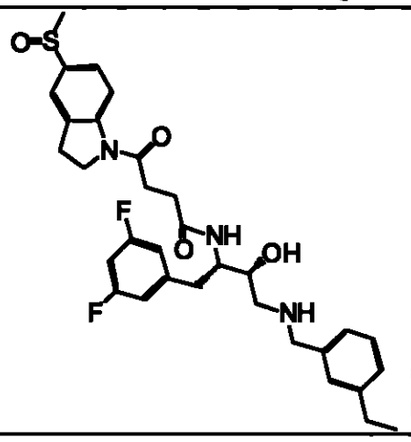
1333

BZ3383		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metoxi-1H-pirrol-3-carboxamida	
BZ3384		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-1,3-tiazole-4-carboxamida	
BZ3385		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-5-(2-tienil)-3-furamida	
BZ3386		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metoxitiofene-3-carboxamida	

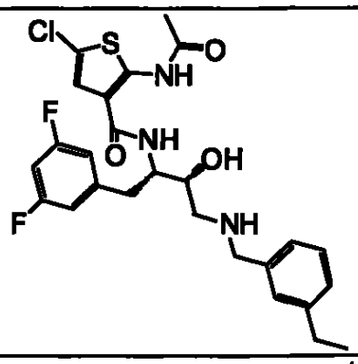
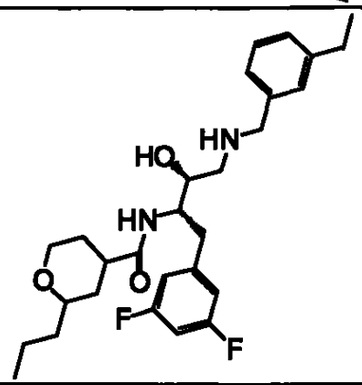
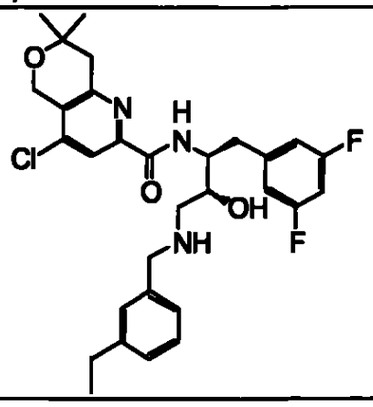
1334

BZ3387		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N'-(3,5-dimetilpirazin-2-il)succinamida	
BZ3388		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3,4-dimethoxifenil)tio]acetamida	
BZ3390		6-chloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida	
BZ3391		N-(2-acetil-3-thienil)-N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida	

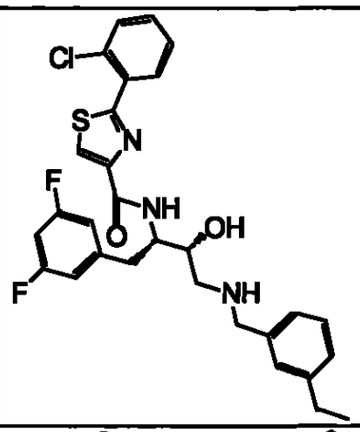
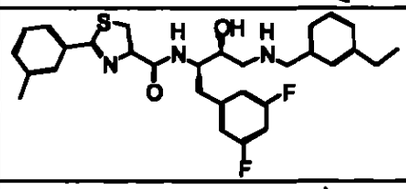
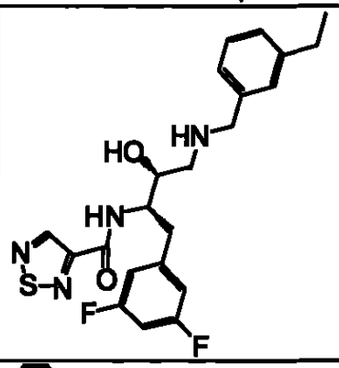
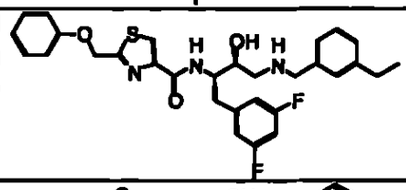
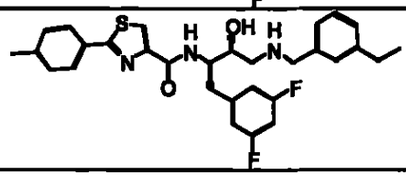
1326
1335

BZ3392		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamida	
BZ3393		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N'-[2-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]succinamida	
BZ3394		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-methoxifenil)tiofene-2-carboxamida	
BZ3395		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[5-(metilsulfinil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-4-oxobutanamida	

~~1327~~ 1336

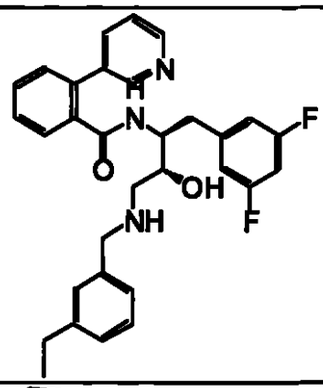
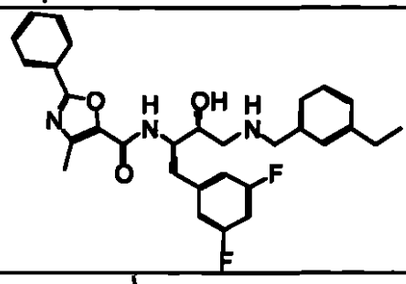
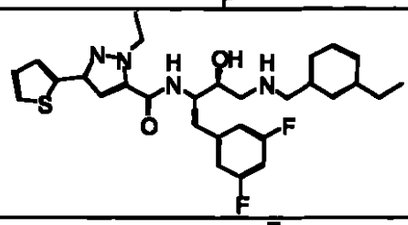
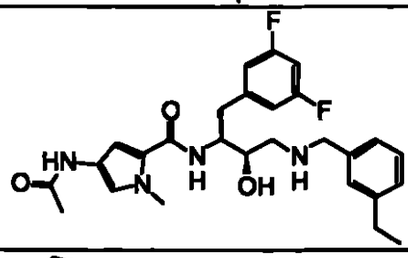
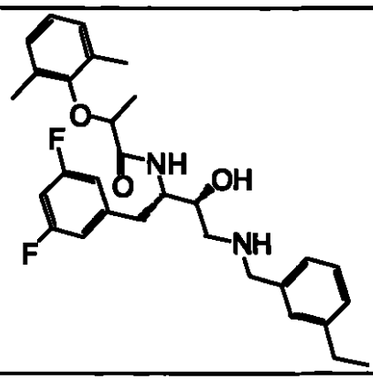
BZ3396		2-(acetilamino)-5-chloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tiofeno-3-carboxamida	
BZ3397		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-propiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	
BZ3398		4-chloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-7,7-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-2-carboxamida	

1328
1337

BZ3400		2-(2-clorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-tiazole-4-carboxamida	
BZ3401		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-metilfenil)-1,3-tiazole-4-carboxamida	
BZ3402		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,5-thiadiazole-3-carboxamida	
BZ3403		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(fenoximetil)-1,3-tiazole-4-carboxamida	
BZ3404		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazole-4-carboxamida	

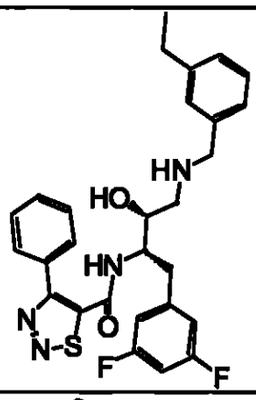
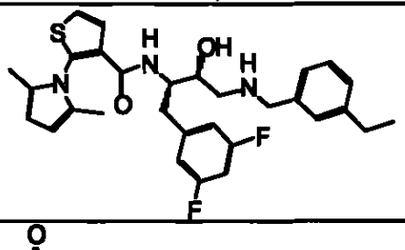
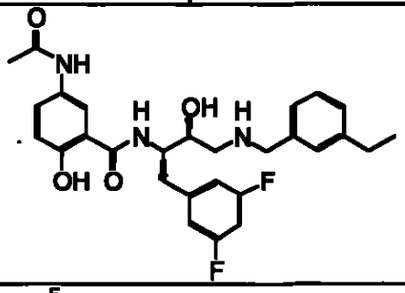
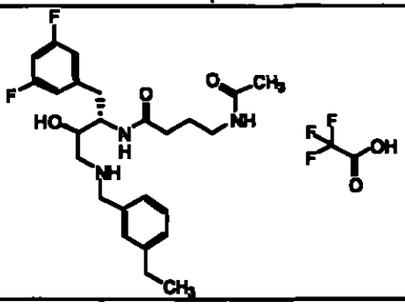
1524

1338

BZ3405		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-piridin-3-ilbenzamida	
BZ3406		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metil-2-fenil-1,3-oxazole-5-carboxamida	
BZ3407		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-etil-3-(2-thienil)-1H-pirazole-5-carboxamida	
BZ3408		4-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	
BZ3409		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,6-dimetilfenoxi)propanamida	

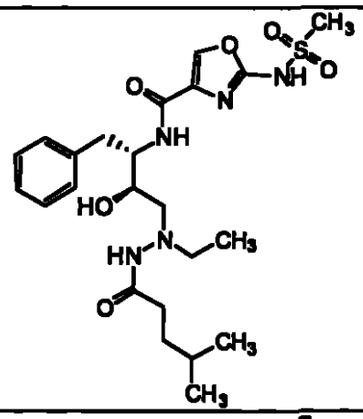
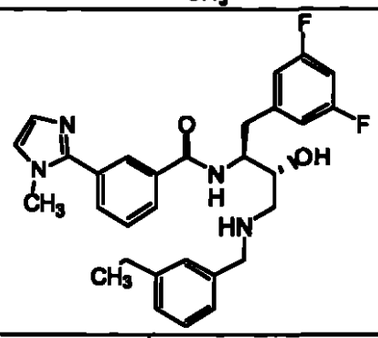
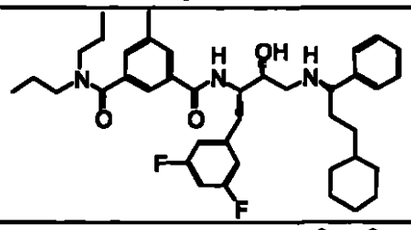
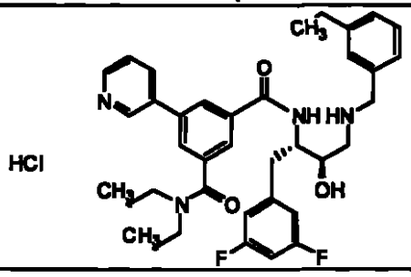
1330

1339

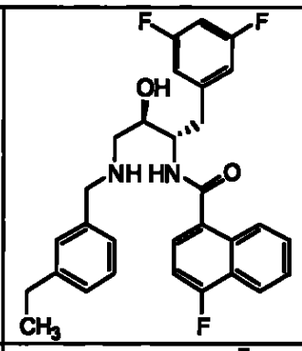
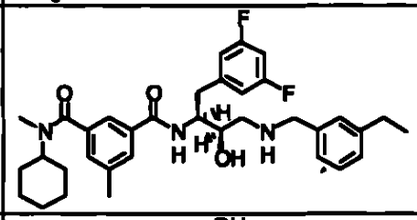
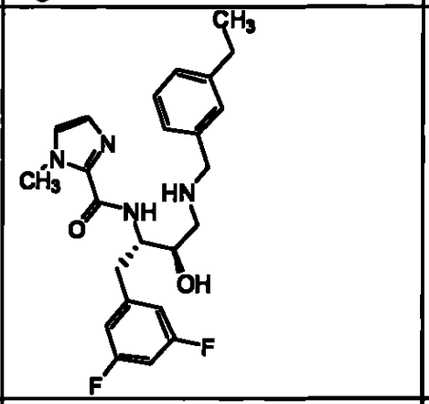
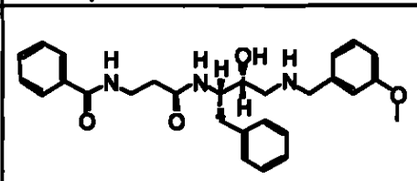
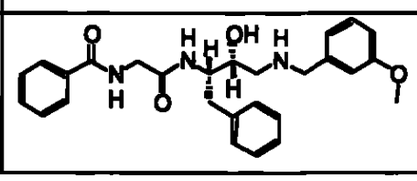
BZ3410		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-fenil-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamida	
BZ3411		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)tiofene-3-carboxamida	
BZ3412		5-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxibenzamida	
BZ3413		4-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida trifluoroacetato	

1237

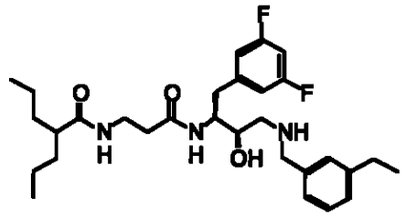
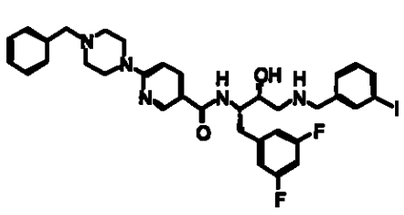
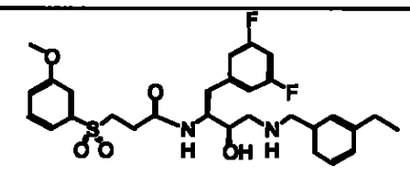
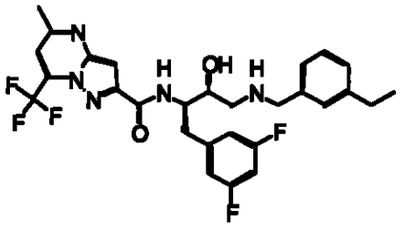
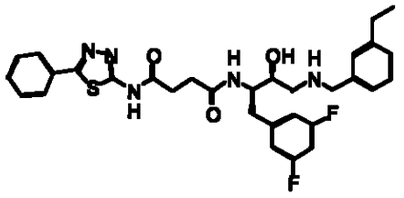
1340

BZ3414		N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[1-etil-2-(4-metilpentanoil)hidrazino]-2-hidroxipropil}-2-[(metilsulfonil)amino]-1,3-oxazole-4-carboxamida	
BZ3416		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzamida	519
BZ3418		N'-[(1S,2R)-3-{[(1R)-3-ciclohexil-1-fenilpropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3424		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-piridin-3-ilisoftalamida hidrocloruro	

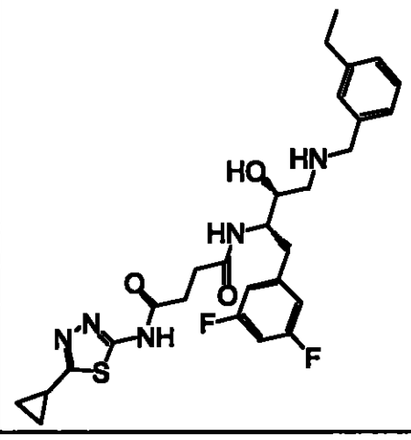
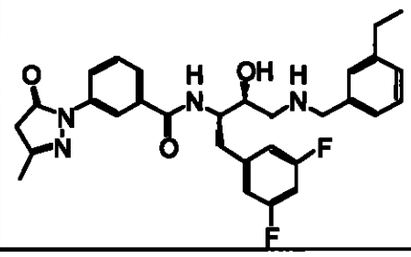
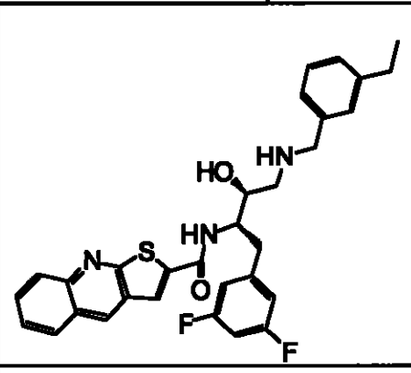
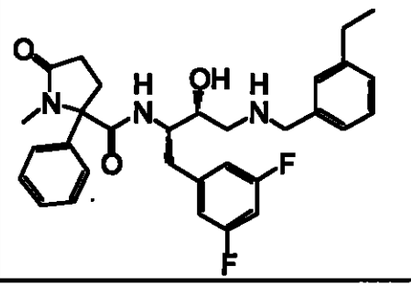
1341

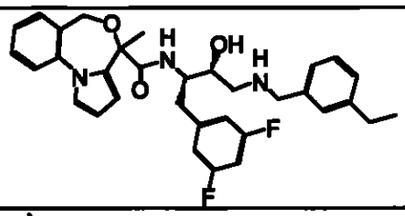
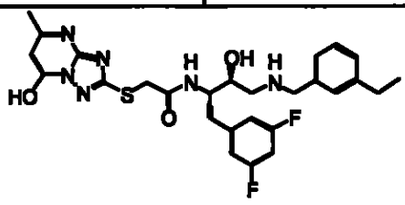
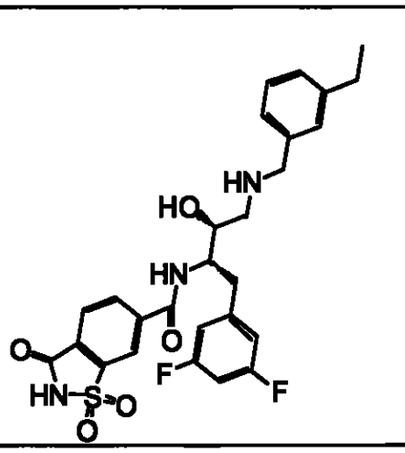
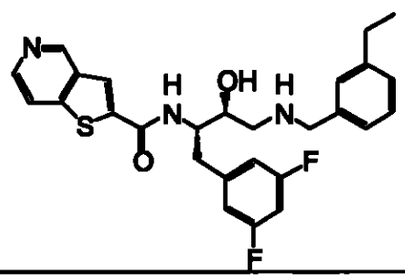
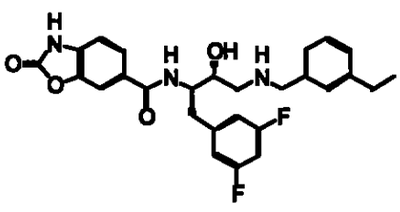
BZ3426		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-fluoro-1-nafthamide	
BZ3428		N-ciclohexil-N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N,5-dimetilisoftalamida	
BZ3430		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-imidazole-2-carboxamida	443.2
BZ3436		N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-[oxo(fenil)metil]-?-alaninamida	
BZ3437		N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^2-[imino(fenil)metil]glicinamida	

1342

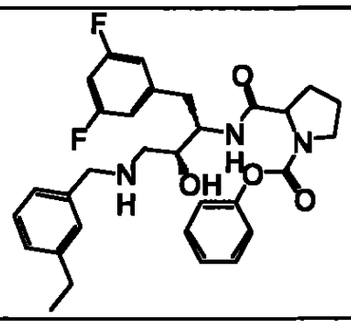
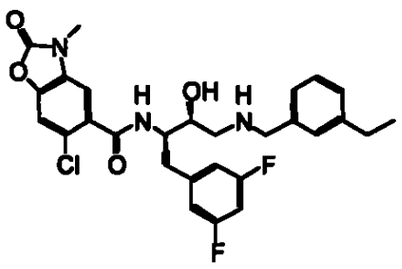
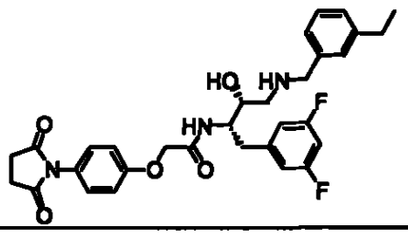
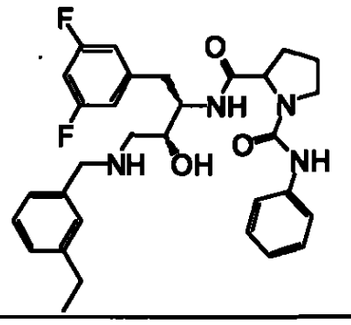
BZ3438		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-(2-propilpentanimidoil)-?-alaninamida	
BZ3439		6-(4-bencilpiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}nicotinamida	
BZ3440	 as drawn	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(3-metoxifenil)sulfonil]propanamida	
BZ3441		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-7-(trifluorometil)pirazola[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida	
BZ3442		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N'-(5-fenil-1,3,4-thiadiazol-2-il)succinamida	

1343

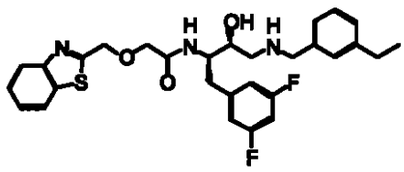
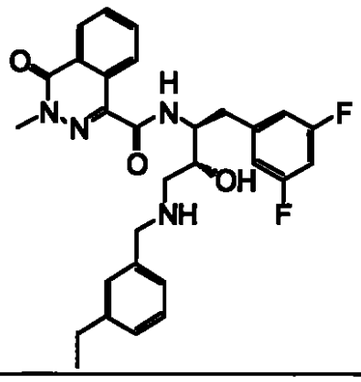
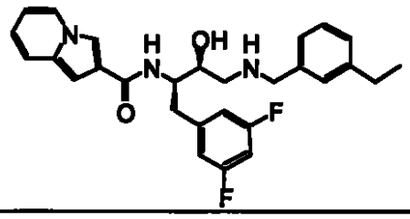
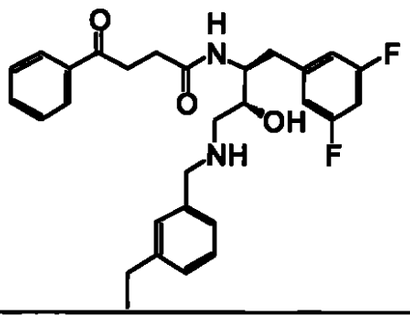
BZ3443		N-(5-ciclopropil-1,3,4-thiadiazol-2-il)-N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida	
BZ3444		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzamida	
BZ3445		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tieno[2,3-b]quinolina-2-carboxamida	
BZ3447		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-5-oxo-2-fenilprolinamida	

BZ3448		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metil-4H,6H-pirrolo[1,2-a][4,1]benzoxazepine-4-carboxamida	
BZ3449		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(7-hidroxi-5-metil[1,2,4]triazola[1,5-a]pirimidin-2-il)tio]acetamida	
BZ3450		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazole-6-carboxamida 1,1-dióxido	
BZ3451		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida	
BZ3452		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazole-6-carboxamida	

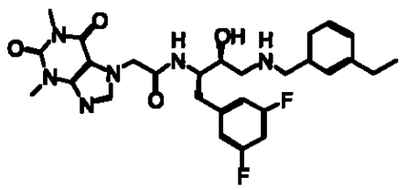
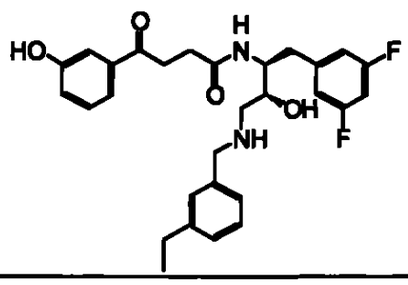
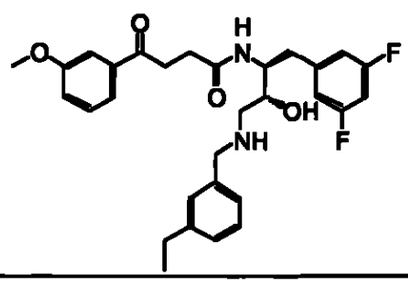
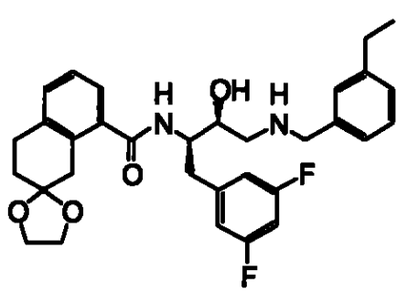
1345

BZ3453		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-[oxo(fenoxi)metil]prolinamida	
BZ3454		6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazole-5-carboxamida	
BZ3455		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)fenoxi]acetamida	
BZ3456		N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1-fenilpirrolidina-1,2-dicarboxamida	

1346

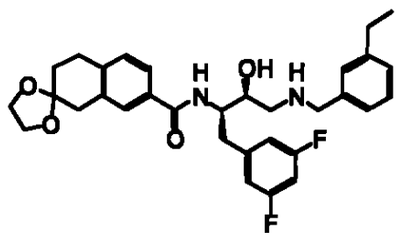
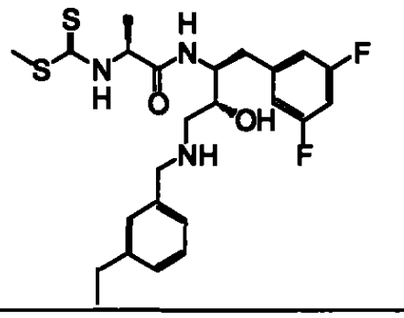
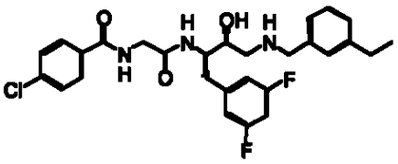
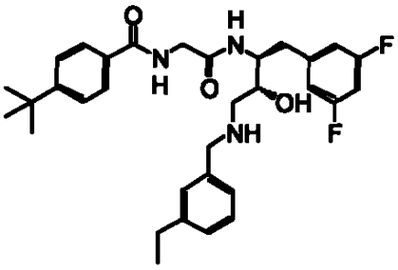
BZ3457		2-(1,3-benzotiazol-2-ilmethoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida	
BZ3458		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-4-oxo-3,4-dihidrofthalazine-1-carboxamida	
BZ3460		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}indolizine-2-carboxamida	
BZ3461		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-fenilbutanamida	

1253A 1349

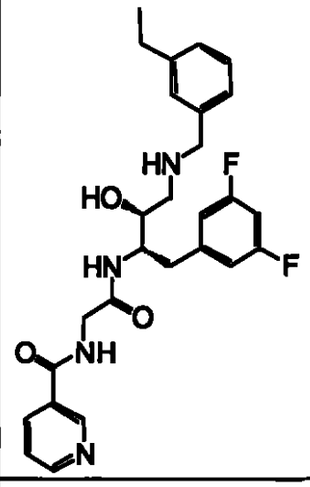
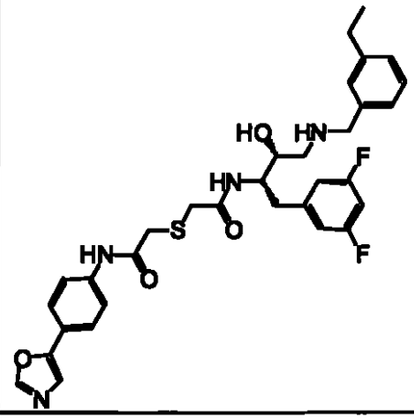
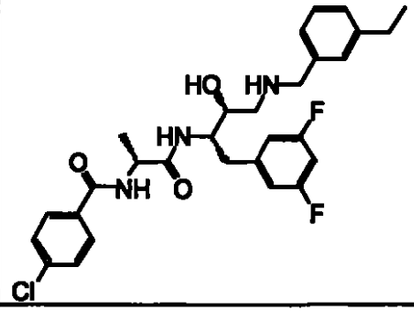
BZ3462		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)acetamida	
BZ3463		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-hidroxifenil)-4-oxobutanamida	
BZ3464		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-methoxifenil)-4-oxobutanamida	
BZ3466		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3',4'-dihidro-1'H-spiro[1,3-dioxolane-2,2'-nafthalene]-8'-carboxamida	

1339

1348

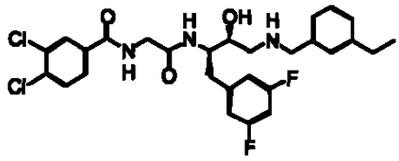
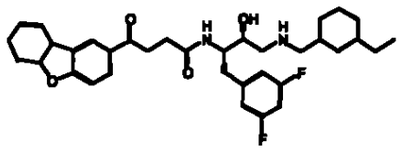
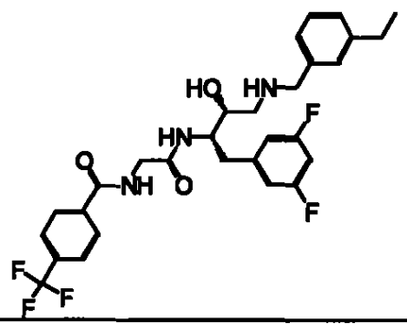
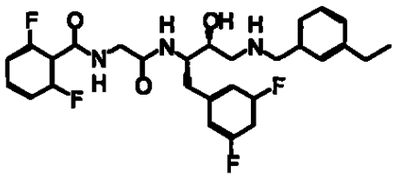
BZ3467		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3',4'-dihidro-1'H-spiro[1,3-dioxolane-2,2'-nafthalene]-7'-carboxamida	
BZ3468		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[mercapto(metiltio)metil]-D-alaninamida	
BZ3469		N^2-[(4-clorofenil)(oxo)metil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}glicinamida	
BZ3470		N^2-[(4-tert-butilfenil)(oxo)metil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}glicinamida	

1340
1349

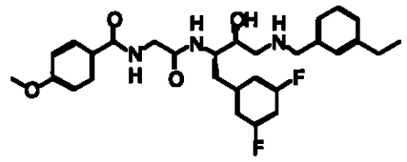
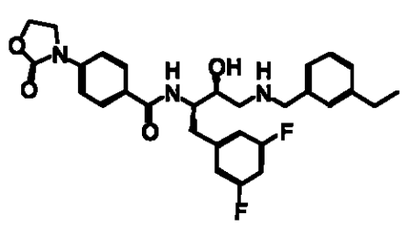
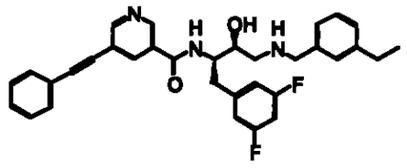
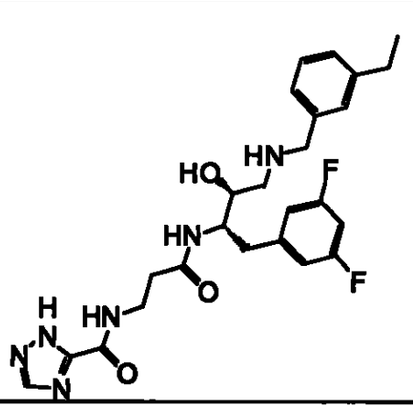
BZ3471		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[oxo(piridin-3-il)metil]glicinamida	
BZ3472		2-{[2-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-2-oxoetil]tio}-N-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]acetamida	
BZ3473		N^2-[(4-clorofenil)(oxo)metil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-D-alaninamida	

1341

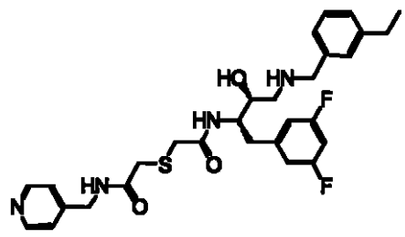
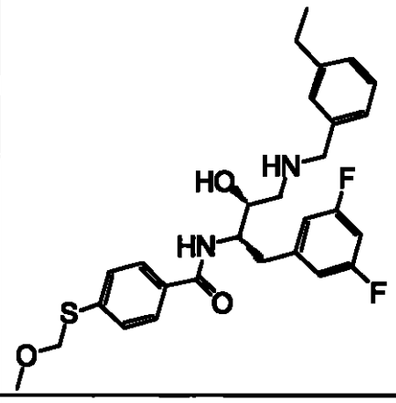
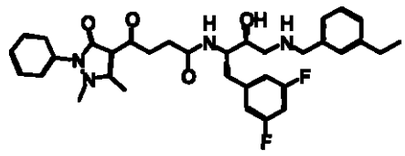
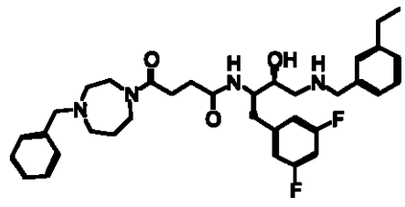
1350

BZ3474		N^2-[(3,4-diclorofenil)(oxo)metil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}glicinamida	
BZ3475		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5a,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-2-il)-4-oxobutanamida	
BZ3476		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-{oxo[4-(trifluorometil)fenil]metil}glicinamida	
BZ3477		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[(2,6-difluorofenil)(oxo)metil]glicinamida	

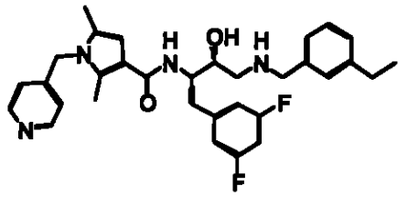
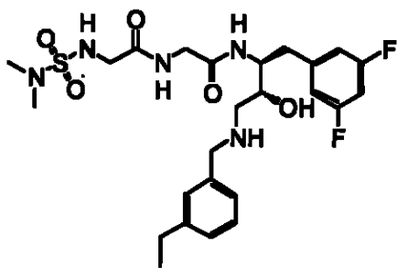
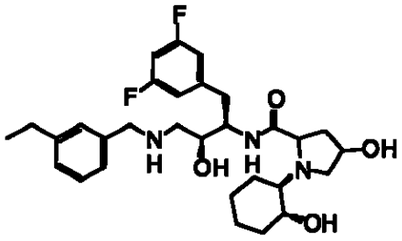
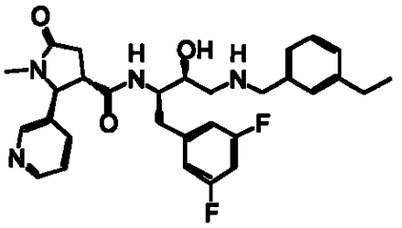
1351

BZ3478		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[oxo(4-methoxifenil)metil]glicinamida	
BZ3479		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzamida	
BZ3481		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(feniletinil)nicotinamida	
BZ3482		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-[oxo(1H-1,2,4-triazol-5-il)metil]-?-alaninamida	

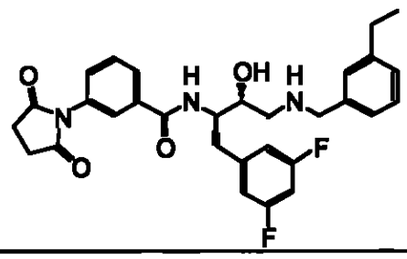
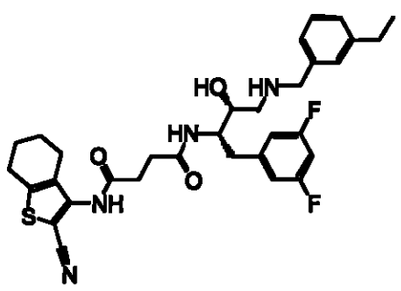
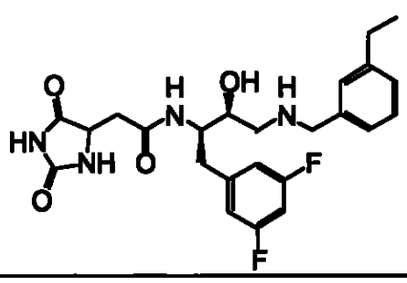
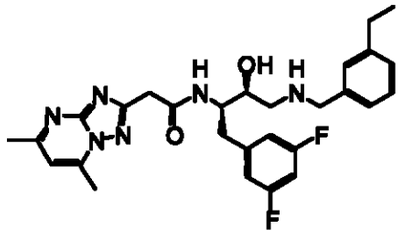
1352

BZ3483		2-{[2-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-2-oxoetil]tio}-N-(piridin-4-ilmetil)acetamida	
BZ3484		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metoximetil)tio]benzamida	
BZ3485		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-oxobutanamida	
BZ3487		4-(4-bencil-1,4-diazepan-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida	

1353

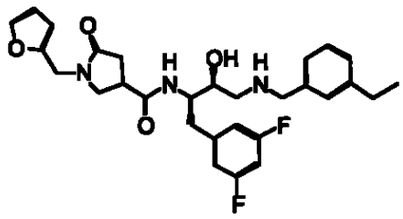
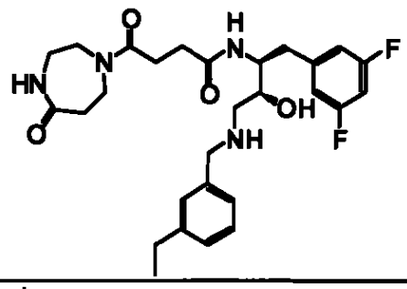
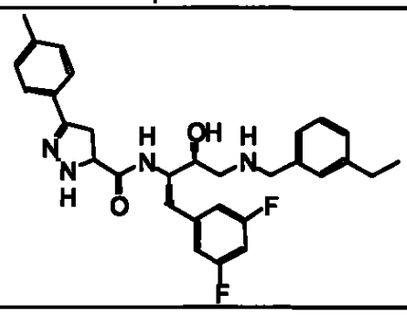
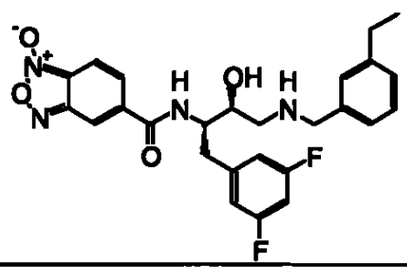
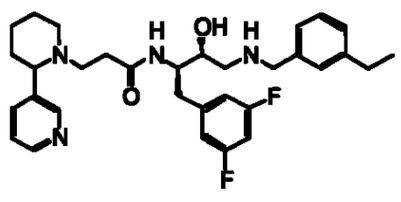
BZ3488		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,5-dimetil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida	
BZ3489		N-[(dimetilamina)sulfonil]glicil-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}glicinamida	
BZ3490		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-1-[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]prolinamida	
BZ3491		(2S,3S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-5-oxo-2-piridin-3-ilpirrolidine-3-carboxamida	

1345
1354

BZ3492		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)benzamida	
BZ3493		N-(2-ciano-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzothien-3-il)-N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida	
BZ3494		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida	
BZ3495		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)acetamida	

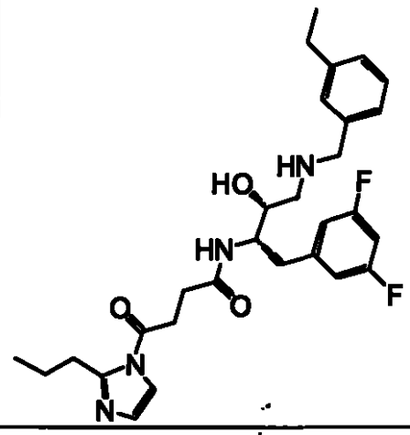
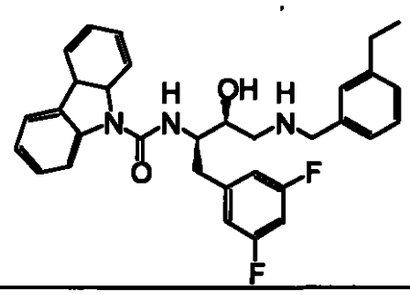
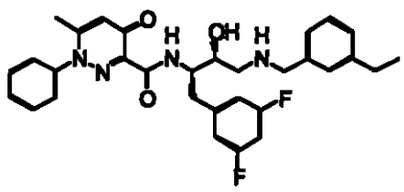
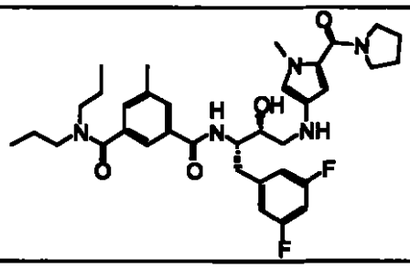
1346

1355

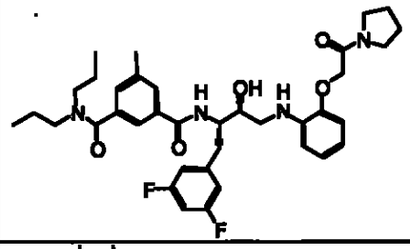
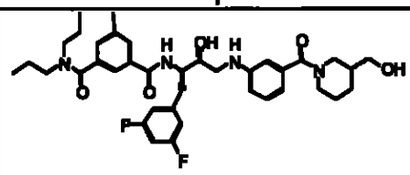
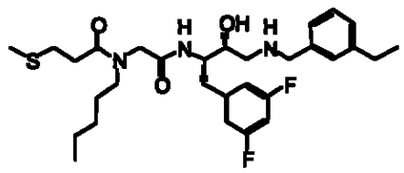
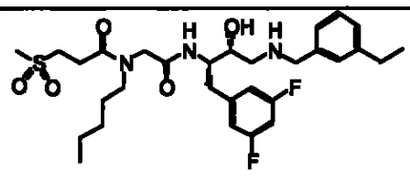
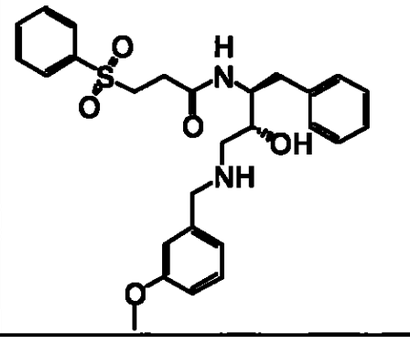
BZ3496		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(2-furilmetil)-5-oxopirrolidine-3-carboxamida	
BZ3497		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)butanamida	
BZ3498		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazole-5-carboxamida	
BZ3499		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,1,3-benzoxadiazole-5-carboxamida 1-óxido	
BZ3500		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-piridin-3-ilpiperidin-1-il)propanamida	

1347

1356

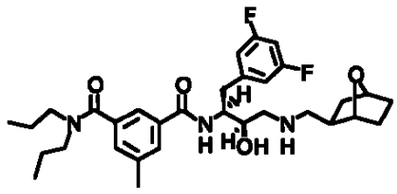
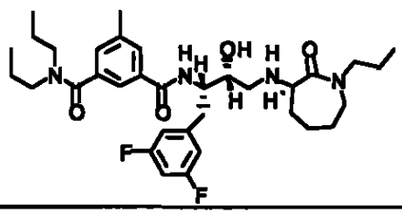
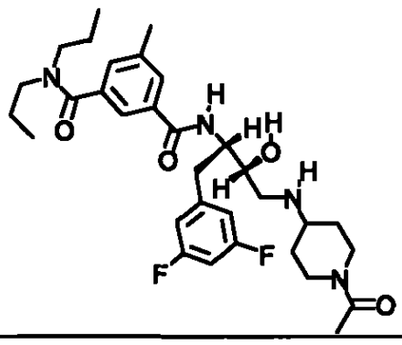
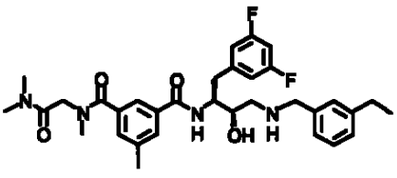
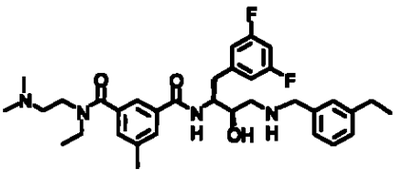
BZ3501		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-(2-propil-1H-imidazol-1-il)butanamida	
BZ3503		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4a,9a-dihidro-9H-carbazola-9-carboxamida	
BZ3504		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidropiridazine-3-carboxamida	
BZ3505		N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-metil-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-pirrol-3-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	

~~1348~~ 1357

BZ3506		N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-ilethoxi)fenil]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3507		N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-{[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)amino]propil}-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3508		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[3-(metiltio)-1-oxopropil]-N^2-pentilglicinamida	
BZ3509		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[3-(metilsulfonil)-1-oxopropil]-N^2-pentilglicinamida	
BZ3510		N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(fenilsulfonil)propanamida	

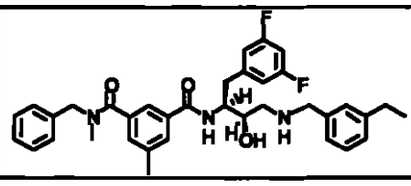
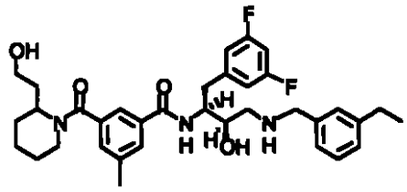
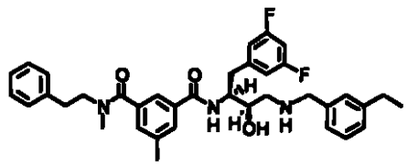
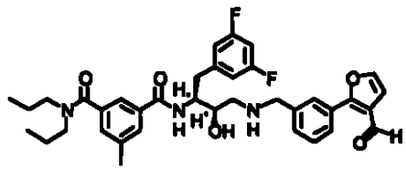
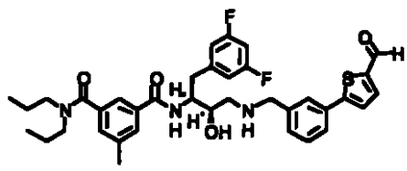
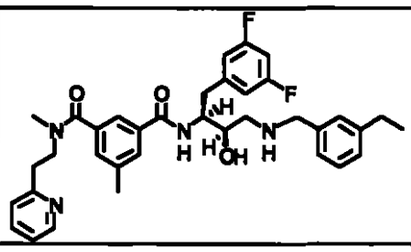
1349

1358

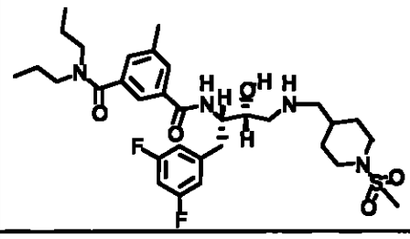
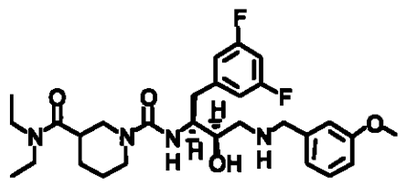
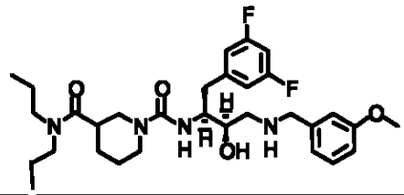
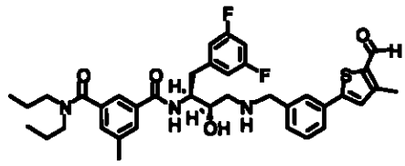
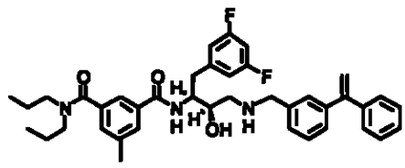
BZ3511		N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-oxabiciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)amino]propil}-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3512		N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3R)-2-oxo-1-propilazepan-3-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3513		N'-[(1S,2R)-3-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3514		N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-[2-(dimetilamina)-2-oxoetil]-N,5-dimetilisoftalamida	
BZ3515		N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-[2-(dimetilamina)etil]-N-etil-5-metilisoftalamida	

P350

1359

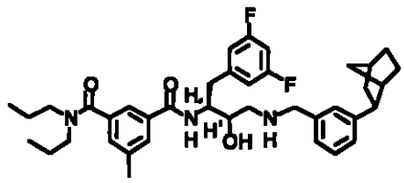
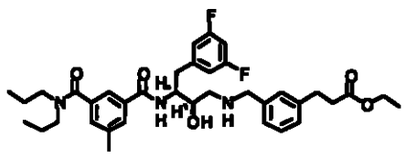
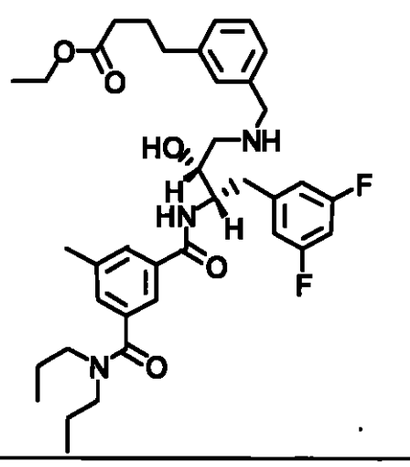
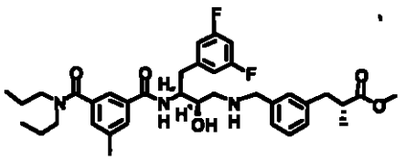
BZ3516		N-bencil-N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N,5-dimetilisoftalamida	
BZ3517		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida	
BZ3518		N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N,5-dimetil-N-(2-feniletil)isoftalamida	
BZ3519		N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(3-formil-2-furil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3520		N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(5-formil-2-thienil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3521		N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N,5-dimetil-N-(2-piridin-2-iletil)isoftalamida	

~~7354~~ 1360

BZ3522		N'-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metil}amino)propil]-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3523		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dietilpiperidina-1,3-dicarboxamida	
BZ3524		N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilpiperidina-1,3-dicarboxamida	
BZ3525		N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(5-formil-4-metil-2-thienil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3526		N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(1-fenilvinil)bencil]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	

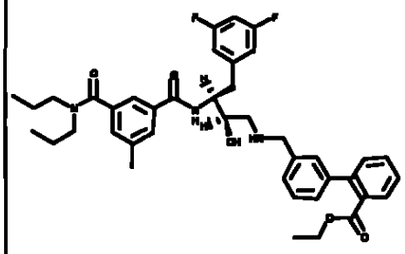
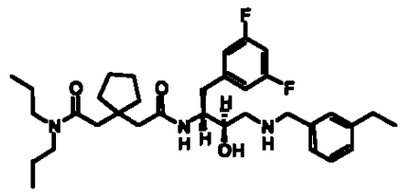
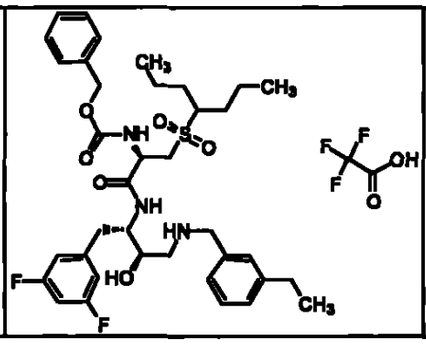
1352

1361

BZ3527		N'-[(1S,2R)-3-[(3-biciclo[2.2.1]hept-2-ilbencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilsuftalamida	
BZ3528		etil 3-[3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamina)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil]propanato	
BZ3529		etil 4-[3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamina)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil]butanoato	
BZ3530		metil (2R)-3-[3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamina)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil]-2-metilpropanato	

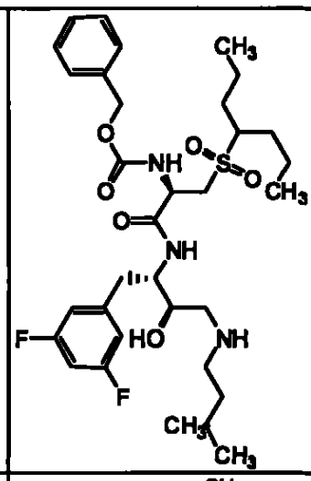
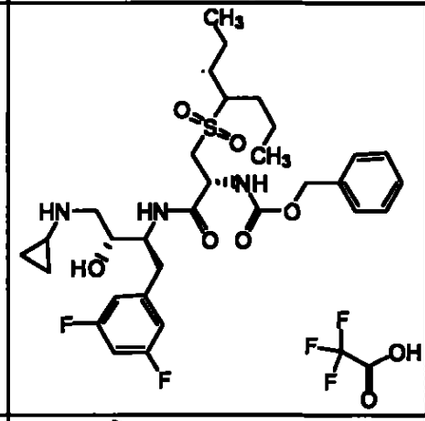
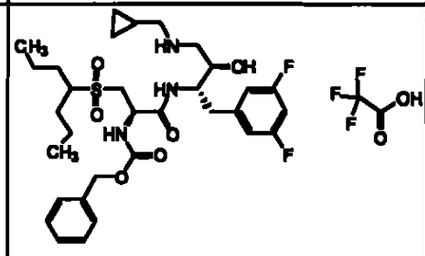
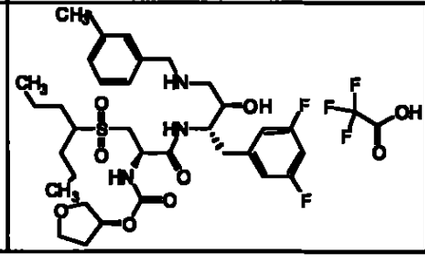
1353

1362

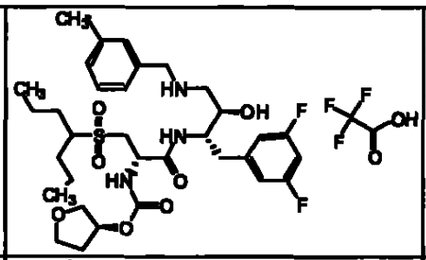
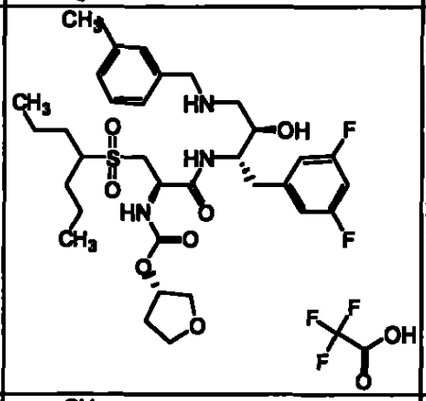
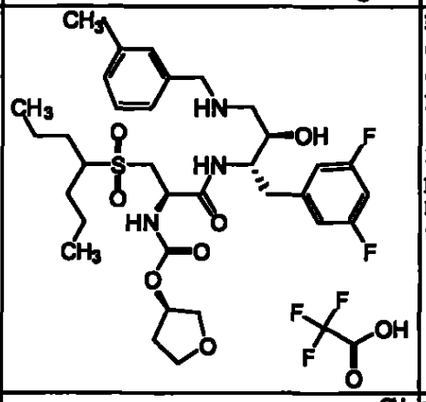
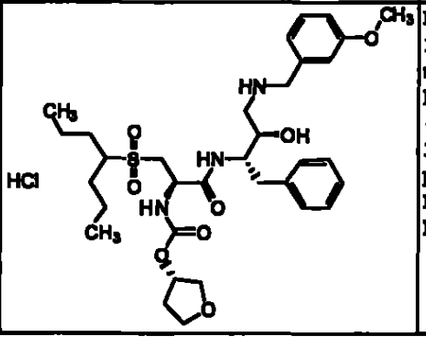
BZ3531		etil 3'-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamina)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)bifenil-2-carboxilato	
BZ3532		2-{1-[2-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-2-oxoetil]ciclopentil}-N,N-dipropilacetamida	
BZ3533		N-2~-[(benciloxi)carbonil]-N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato	702

1354

1363

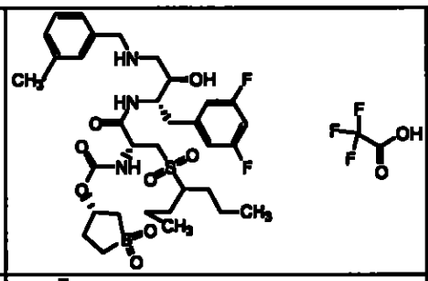
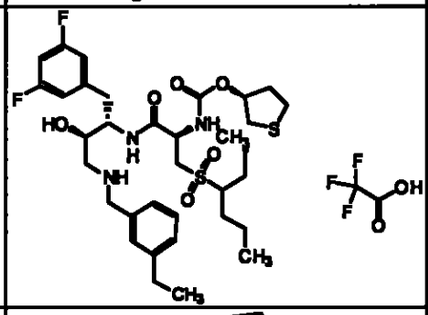
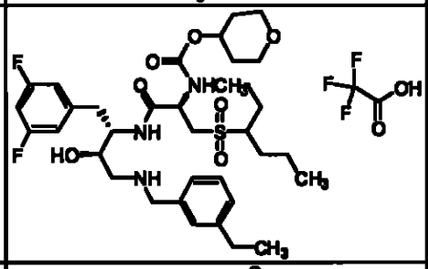
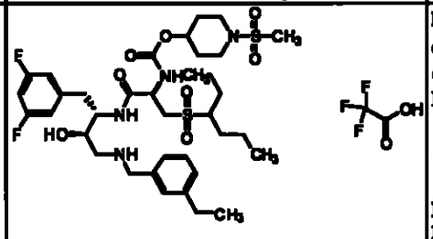
BZ3534		N-2--[(benciloxi)carbonil]-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-metilbutil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida	654
BZ3535		N-2--[(benciloxi)carbonil]-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-(ciclopropilamino)-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato	624
BZ3536		N-2--[(benciloxi)carbonil]-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato	638
BZ3537		N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-L-alaninamida trifluoroacetato	682

1366

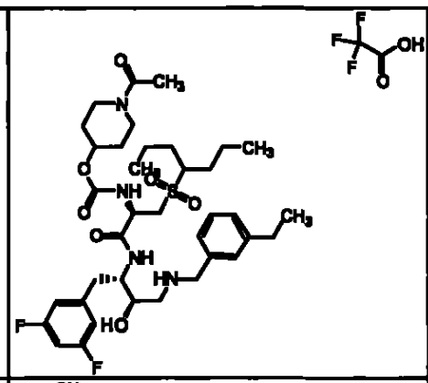
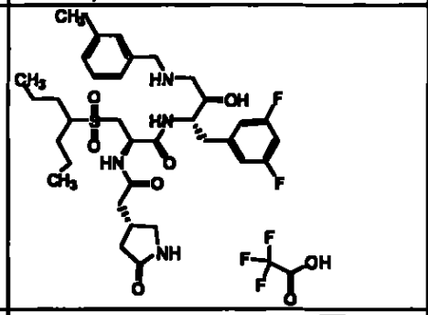
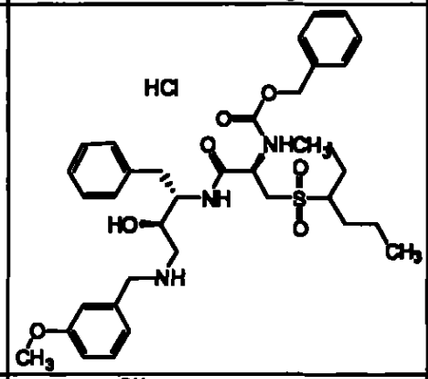
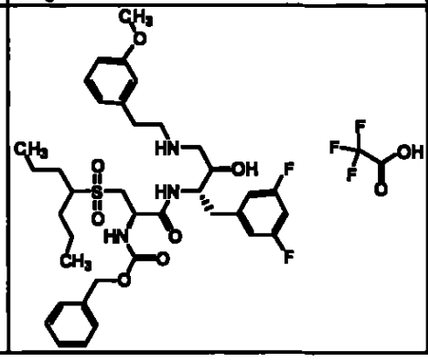
BZ3538		N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida trifluoroacetato	682
BZ3539		N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato	682
BZ3540		N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato	682
BZ3541		N-1--{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-metoxibencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	648

1356

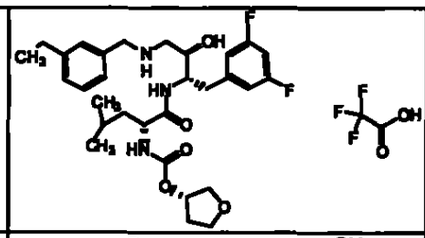
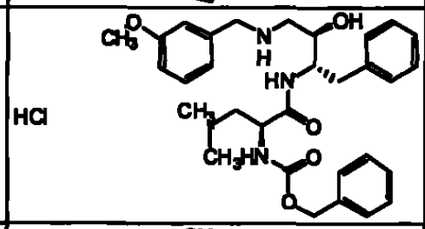
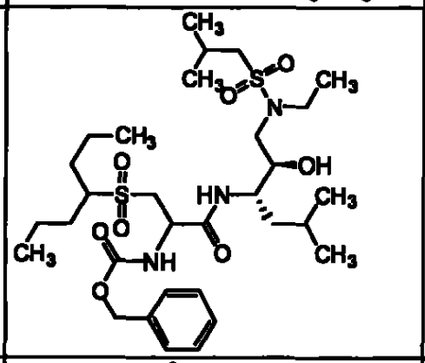
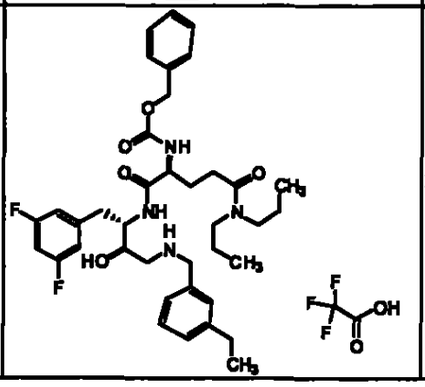
1365

BZ3542		N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5diflurobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2~-{[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotien-3-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato	730
BZ3543		N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2~-{[(3S)-tetrahidrotiofen-3-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato	698
BZ3544		N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2~-{[tetrahidropiran-4-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato	696
BZ3545		N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-diflourobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2~-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato	773

~~1357~~ 1366

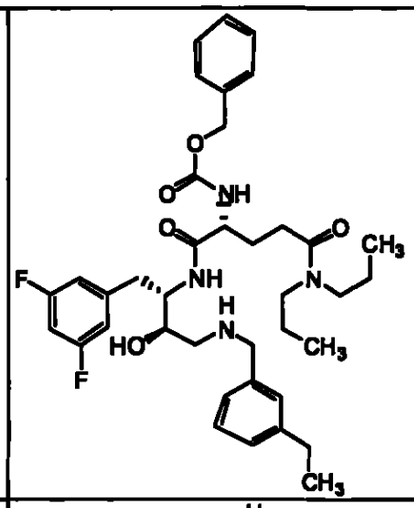
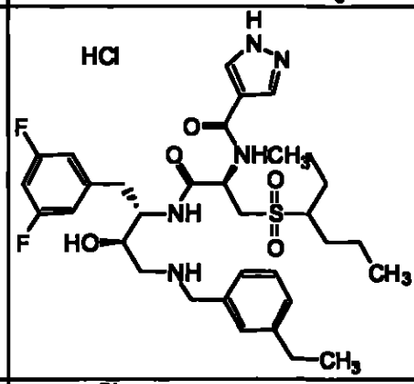
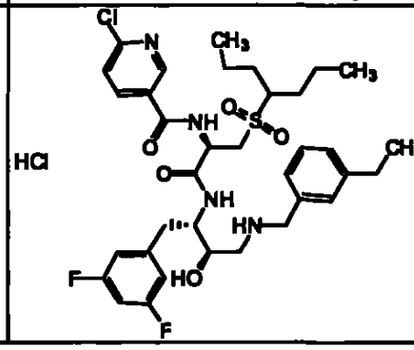
BZ3546		N-2~-{[1-acetilpiperidin-4-iloxi]carbonil}-N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato	737
BZ3547		N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2~-{[[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]metil]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato	709
BZ3548		N-1~-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-metoxibencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2~-[(benciloxi)carbonil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	668
BZ3549		N-2~-[(benciloxi)carbonil]-N-1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(3-metoxifenil)etil]amino}propil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato	718

1367

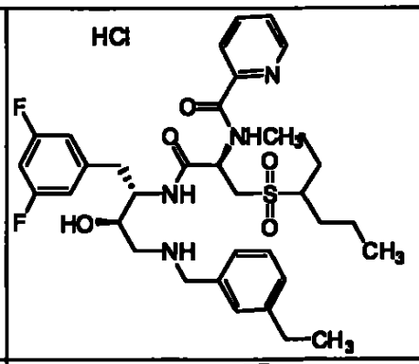
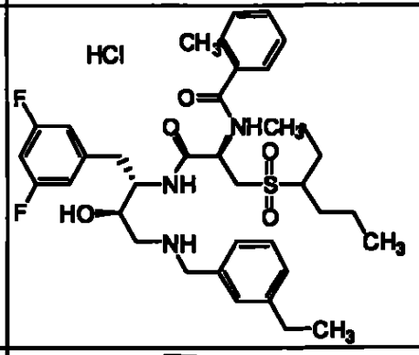
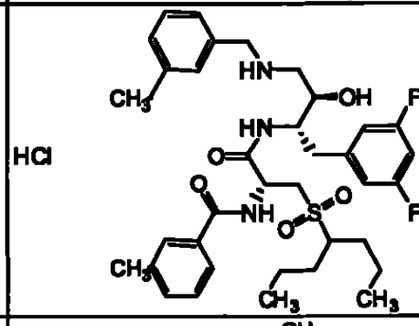
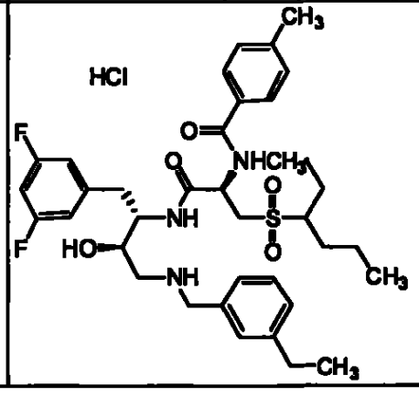
BZ3550		N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-D-leucinamida trifluoroacetato	562
BZ3551		N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2--[(benciloxi)carbonil]-L-leucinamida hidrocloruro	548
BZ3552		N-2--[(benciloxi)carbonil]-N-1--((1S)-1-{(1R)-2-[etil(isobutilsulfonil)amino]-1-hidroxietil}-3-metilbutil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida	662
BZ3553		N-2--[(benciloxi)carbonil]-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-5-,N-5--dipropil-L-glutamamide trifluoroacetato	681

1359

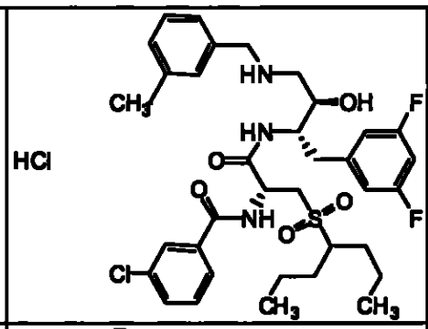
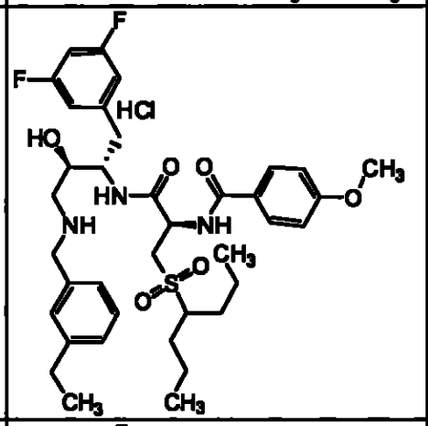
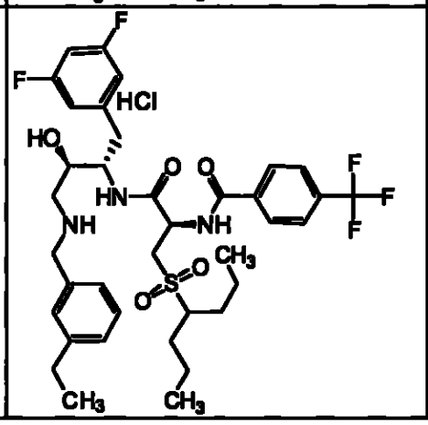
1368

BZ3554		N-2--[(benciloxi)carbonil]-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-5-,N-5--dipropil-D-glutamamide	681
BZ3555		N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--[(1H-pirazol-4-il)carbonil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	662
BZ3556		N-2--[(6-chloropiridin-3-il)carbonil]-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	707

~~1360~~ 1369

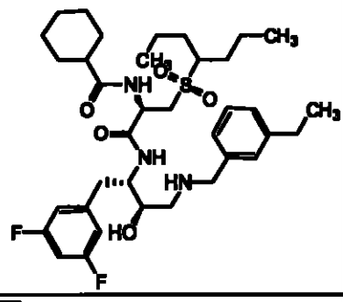
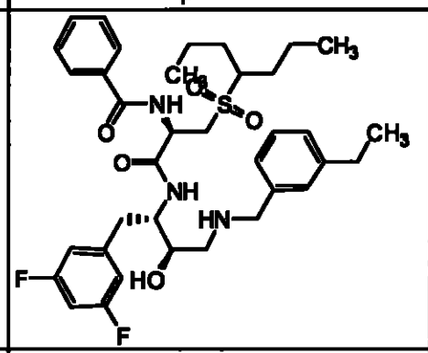
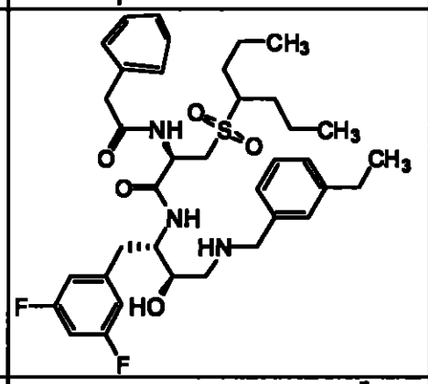
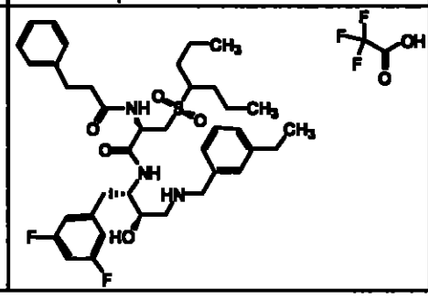
BZ3557		N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--[(piridin-2-il)carbonil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	673
BZ3558		N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--(2-metilbenzoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	686
BZ3559		N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--(3-metilbenzoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	686
BZ3560		N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--(4-metilbenzoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	686

1361
1370

BZ3561		N-2--(3-chlorobenzoil)-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	706
BZ3562		N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--(4-methoxibenzoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	702
BZ3563		N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--(4-trifluorometilbenzoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	740

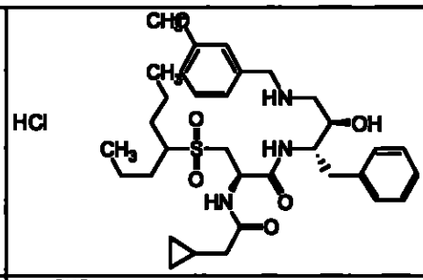
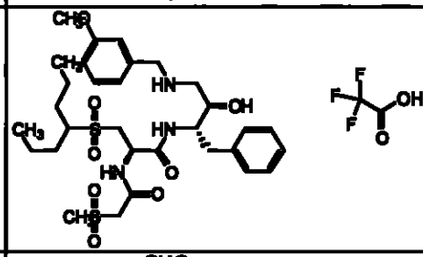
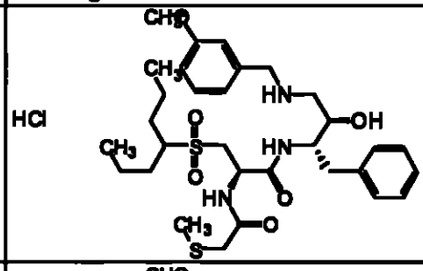
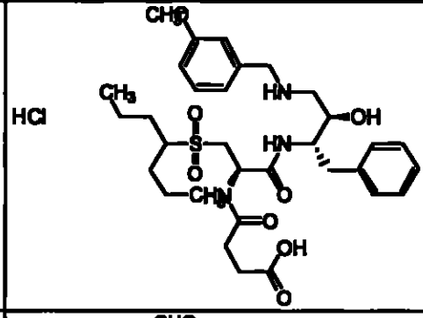
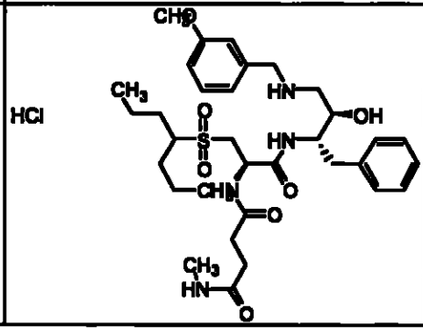
1362

1371

BZ3564	HCl 	N-2--(ciclohexilcarbonil)-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	678
BZ3565		N-2-(benzoil)-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida	672
BZ3566		N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--(fenilacetil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida	686
BZ3567		N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--(3-fenilpropanoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato	700

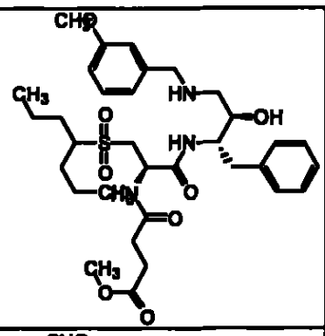
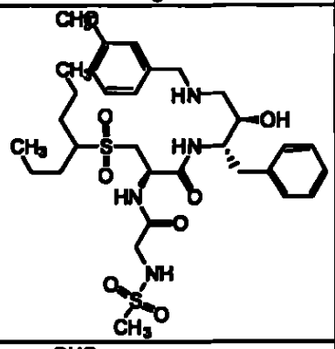
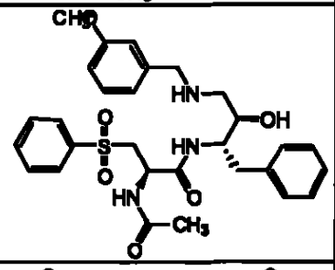
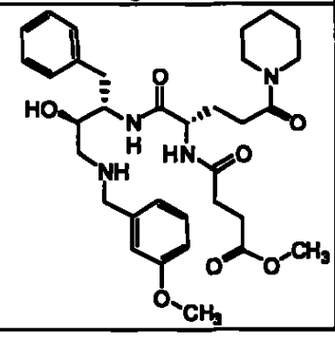
1363

1372

BZ3568		N-1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2--(ciclopropilacetil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	616
BZ3569		N-1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2--[(metilsulfonil)acetil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato	654
BZ3570		N-1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2~-[(metiltio)acetil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	622
BZ3571		N-1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2~-(4-hidroxi-4-oxobutanoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	634
BZ3572		N-1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2~-[4-(metilamina)-4-oxobutanoil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	647

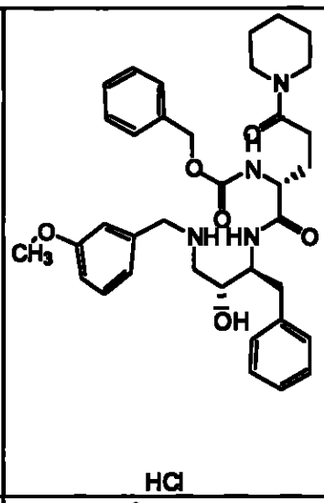
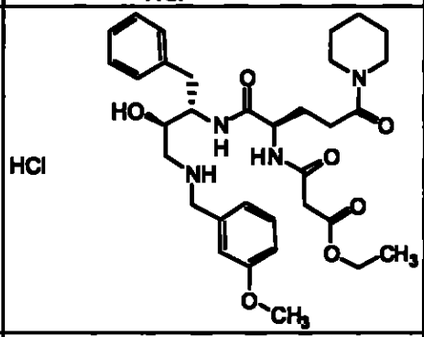
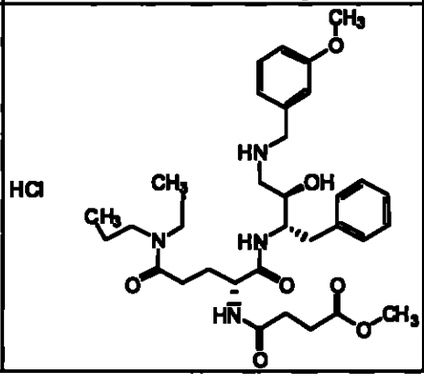
1364

1373

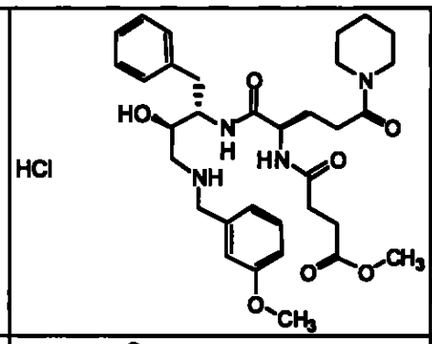
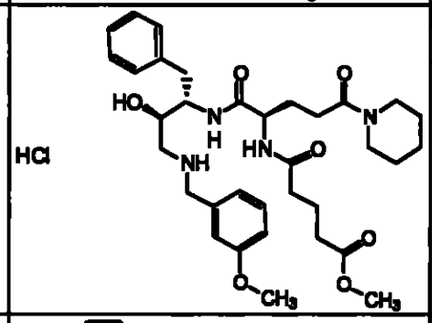
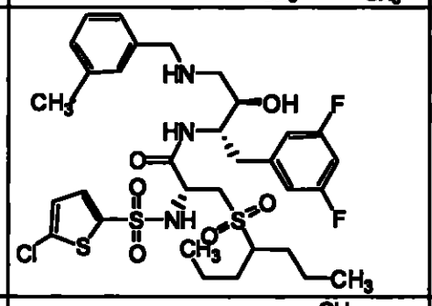
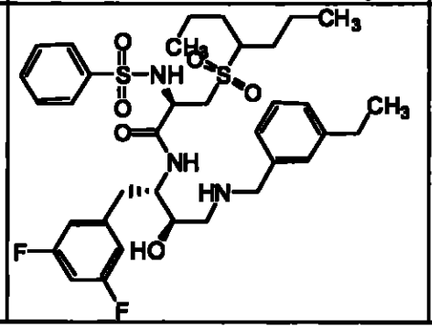
BZ3573	 HCl	N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2--(4-methoxi-4-oxobutanoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	648
BZ3574	 HCl	N-(metilsulfonil)glicil-N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro	669
BZ3575	 HCl	N-2--acetil-N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(fenilsulfonil)-D,L-alaninamida hidrocloruro	554
BZ3576	 HCl	(2S)-2-(4-methoxi-4-oxobutanoil)amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidin-1-ilpentanamide hidrocloruro	611

1365

1374

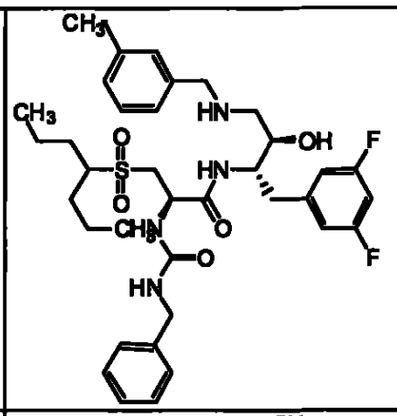
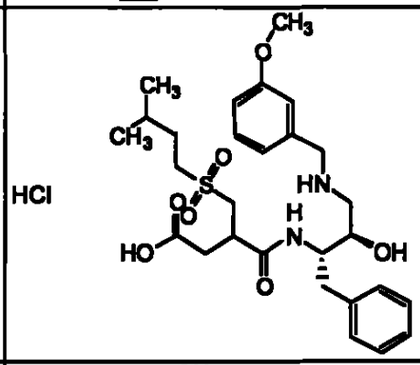
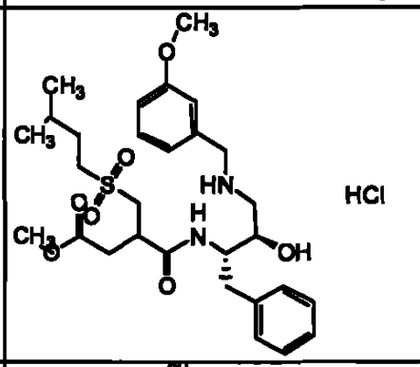
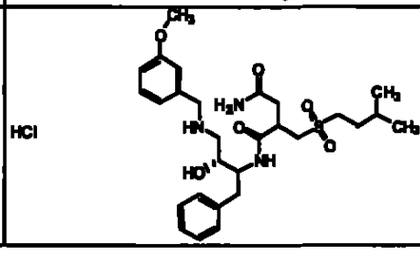
BZ3577	 HCl	(2R)-2-{[(benciloxi)carbonil]amino}-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidin-1-ilpentanamide hidrocloruro	631
BZ3578	 HCl	(2R)-2-(3-ethoxi-3-oxopropanoil)amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidin-1-ilpentanamide hidrocloruro	611
BZ3579	 HCl	N~1~--{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-metoxibencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~2~--(4-methoxi-4-oxobutanoil)-N-5-,N-5--dipropil-D-glutamamide hidrocloruro	627

1366
1375

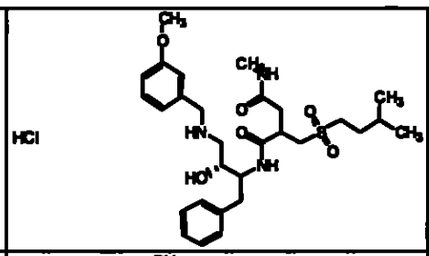
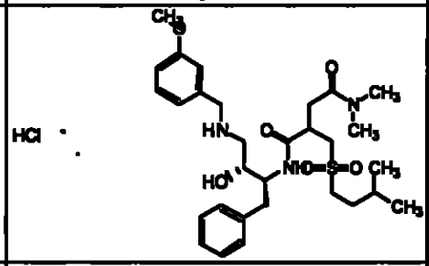
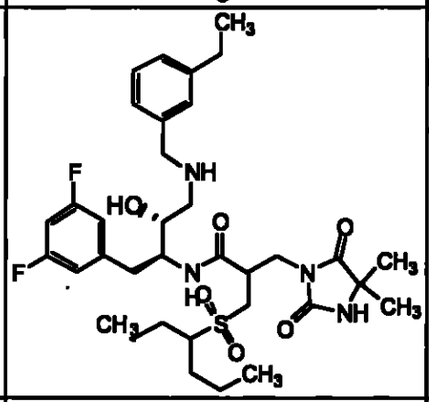
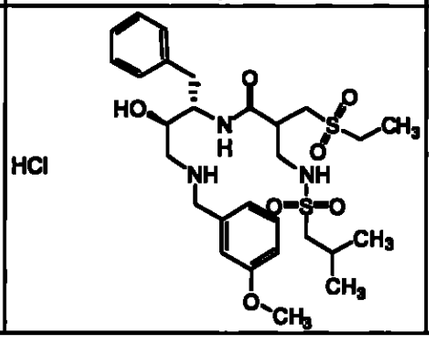
BZ3580		(2R)-2-(4-metoxi-4-oxobutanoil)amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidin-1-ilpentanamide hidrocloruro	611
BZ3581		(2R)-2-(5-metoxi-5-oxopentanoil)amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidin-1-ilpentanamide hidrocloruro	625
BZ3582		N~2~-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida	748
BZ3583		N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~2~-(fenilsulfonil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida	708

1367

1376

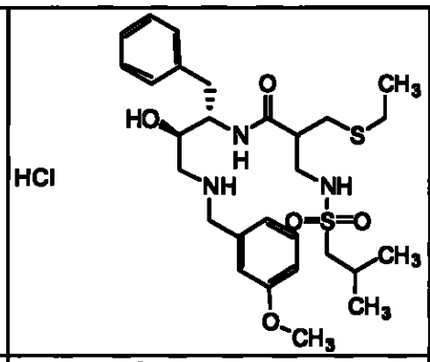
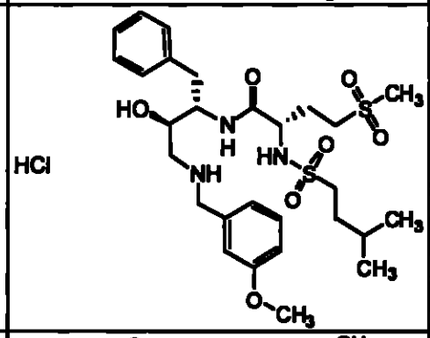
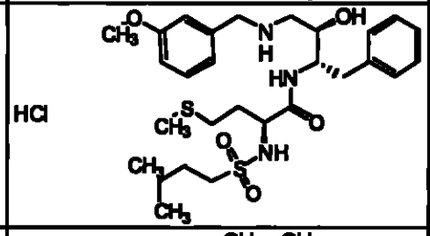
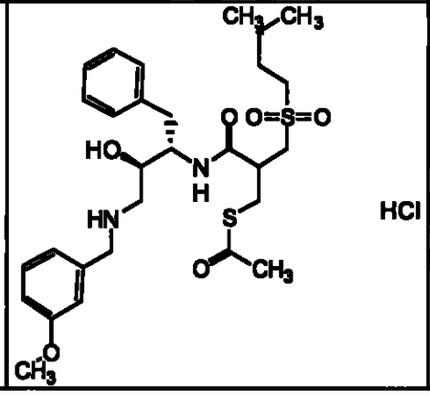
BZ3584		N-2--[(bencilamino)carbonil]-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida	701
BZ3586		4-({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)-3-[(isopentilsulfonil)metil]-4-oxobutanoic acid hidrocloruro	549
BZ3587		metil 4-({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)-3-[(isopentilsulfonil)metil]-4-oxobutanoate hidrocloruro	563
BZ3588		N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-[(isopentilsulfonil)metil]succinamida hidrocloruro	548

~~368~~ 377

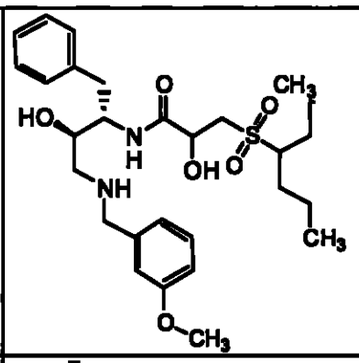
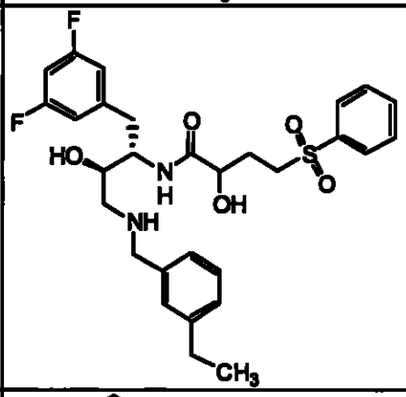
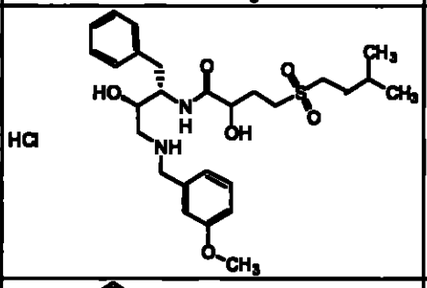
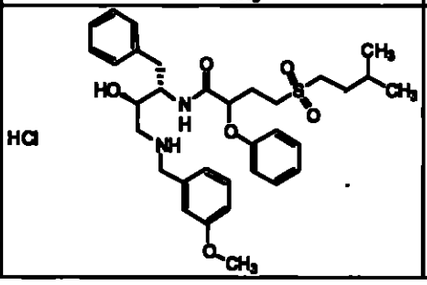
BZ3589		N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-[(isopentilsulfonil)metil]-N-4--metilsuccinamida hidrocloruro	562
BZ3590		N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-[(isopentilsulfonil)metil]-N-4-,N-4--dimetilsuccinamida hidrocloruro	576
BZ3591		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}propanamida	693
BZ3594		N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(etilsulfonil)-2-{[(isobutilsulfonil)amino]metil}propanamida hidrocloruro	598

1369

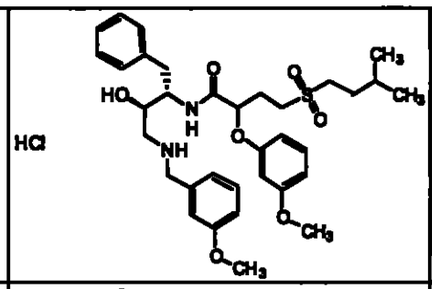
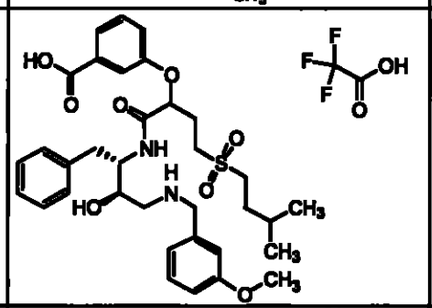
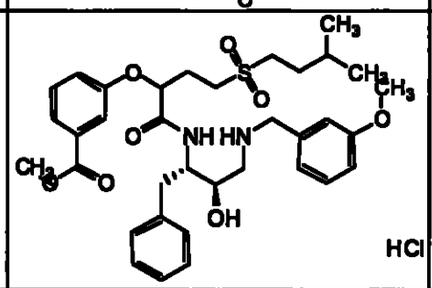
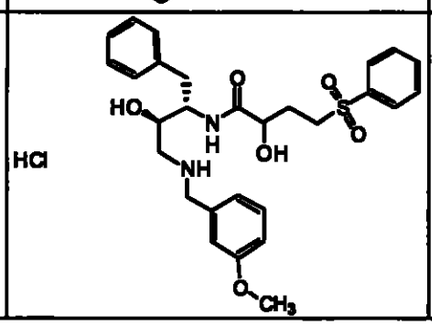
1378

BZ3595	 HCl	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(etiltio)-2-{[(isobutilsulfonil)amino]metil}propanamida hidrocloruro	566
BZ3597	 HCl	(2S)-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-[(isopentilsulfonil)amino]-4-(metilsulfonil)butanamida hidrocloruro	598
BZ3598	 HCl	N~1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N~2~-(isopentilsulfonil)-L-metioninamida hidrocloruro	566
BZ3599	 HCl	S-{3-({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)-2-[(isopentilsulfonil)metil]-3-oxopropil} etanotioato hidrocloruro	579

1379

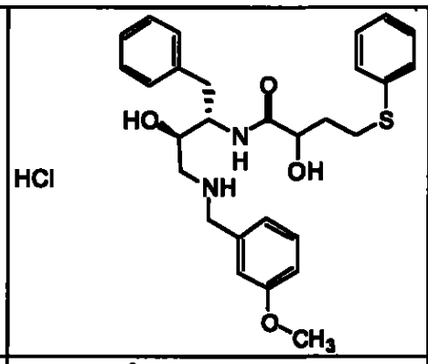
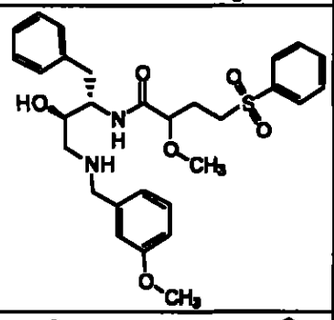
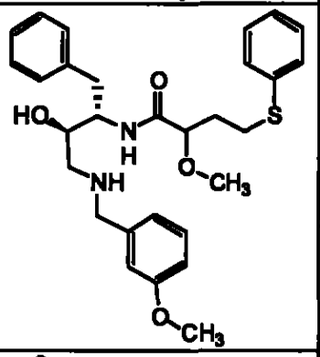
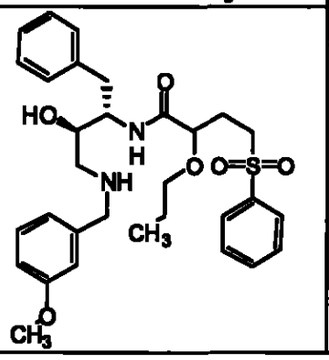
BZ3600		N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-3-[(1-propilbutil)sulfonil]propanamida	535
BZ3603		N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(fenilsulfonil)butanamida	561
BZ3604		N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-4-(isopentilsulfonil)butanamida hidrocloruro	521
BZ3605		N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-4-(isopentilsulfonil)-2-fenoxibutanamida hidrocloruro	597

1380

BZ3606		N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-4-(isopentilsulfonil)-2-(3-methoxifenoxi)butanamida hidrocloruro	627
BZ3607		3-[1-[({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]-3-(isopentilsulfonil)propoxi]benzoic acid trifluoroacetato	641
BZ3608		metil 3-[1-[({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]-3-(isopentilsulfonil)propoxi]benzoate hidrocloruro	655
BZ3609		N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-4-(fenilsulfonil)butanamida hidrocloruro	527

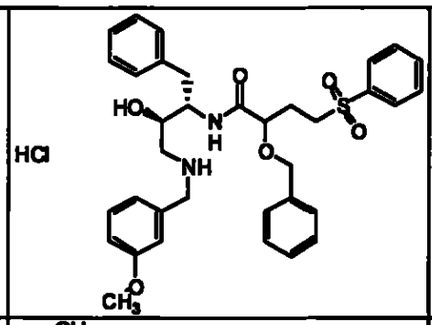
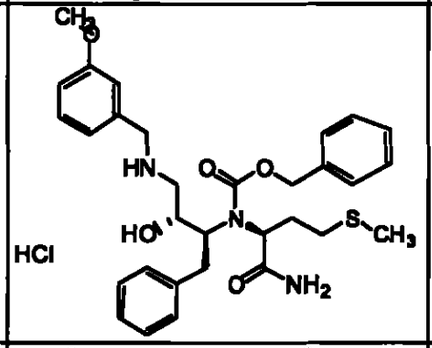
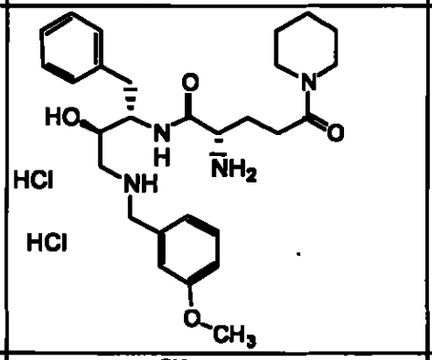
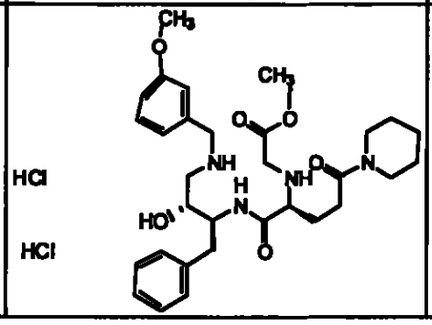
1372

1381

BZ3610	 HCl	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-4-(feniltio)butanamida hidrocloruro	495
BZ3611	 HCl	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-metoxi-4-(fenilsulfonil)butanamida hidrocloruro	541
BZ3612	 HCl	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-metoxi-4-(feniltio)butanamida hidrocloruro	509
BZ3613	 HCl	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-4-(fenilsulfonil)-2-propoxibutanamida hidrocloruro	569

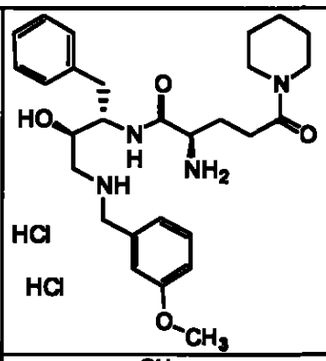
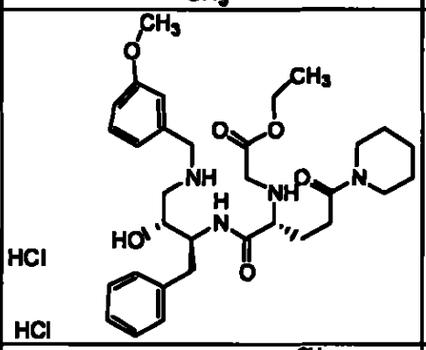
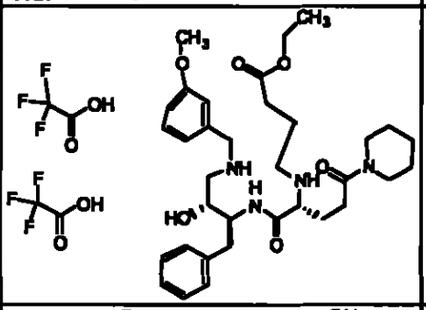
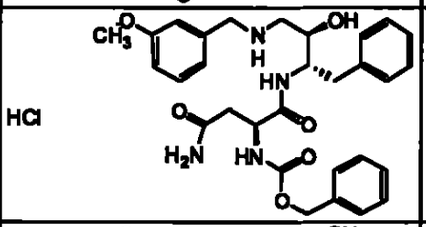
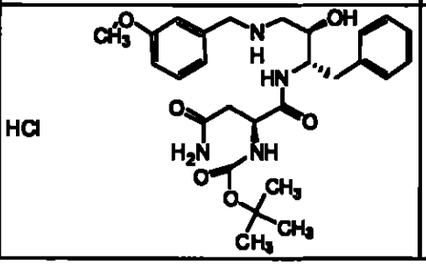
1373

1382

BZ3614		N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-(benciloxi)-4-(fenilsulfonil)butanamida hidrocloruro	617
BZ3615		N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2--[(benciloxi)carbonil]-D,L-metioninamida hidrocloruro	566
BZ3616		(2S)-2-amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidin-1-ilpentanamide dihidrocloruro	497
BZ3617		(2S)-2-(2-ethoxi-2-oxoethanil)amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidin-1-ilpentanamide dihidrocloruro	569

1374

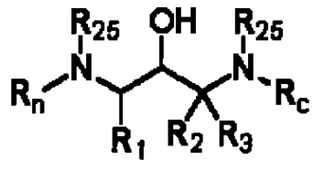
1383

BZ3618		(2R)-2-amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidin-1-ilpentanamide dihidrocloruro	497
BZ3619		(2R)-2-(2-ethoxi-2-oxoethanil)amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidin-1-ilpentanamide dihidrocloruro	583
BZ3620		(2R)-2-(4-ethoxi-4-oxobutanil)amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidin-1-ilpentanamide ditrifluoroacetato	611
BZ3621		N-1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2~-[(benciloxi)carbonil]-L-aspartamida hidrocloruro	549
BZ3622		N-1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2~-[(tertbutiloxi)carbonil]-L-aspartamida hidrocloruro	515

1384

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R_1 es:

(I) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_1-C_8 (opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3), -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ y $-OC=O-NR_{1-a}R_{1-b}$, donde R_{1-a} y R_{1-b} son, independientemente en cada caso, -H o alquilo C_1-C_6,

(II) $-CH_2-S(O)_{0-2}-$(alquilo C_1-C_6),

(III) $-CH_2-CH_2-S(O)_{0-2}-$(alquilo C_1-C_6),

(IV) alquenilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces dobles, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ donde R_{1-a} y R_{1-b} son -H o alquilo C_1-C_6,

(V) alquinilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces triples, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes

1385

seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, $-NR_1-_aR_1-_b$, donde R_1-_a y R_1-_b son -H o alquilo C_1-C_6,

(VI) $-(CH_2)n_1-(R_1-_{arilo})$, donde n_1 es cero o uno y donde R_1-_{arilo} es fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo o tetralinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco de los siguientes sustituyentes del anillo arilo:

(A) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-NR_1-_aR_1-_b$, -C≡N, $-CF_3$ y alcoxi C_1-C_3,

(B) alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(C) C_2-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(D) -F, Cl, -Br e -I,

(E) haloalcoxi C_1-C_6

(F) alcoxi C_1-C_6

(G) $-NR_N-_2R_N-_3$,

(H) -OH,

1378

1386

(I) -C≡N,

(J) cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(K) -CO-(alquilo C_1-C_4),

(L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(N) $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4),

(VII) $-(CH_2)n_1-(R_{1-heteroarilo})$, donde $R_{1-heteroarilo}$ está seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, priidazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, cinnolinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo,

1379

1387

benzodioxolilo, triazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobenzisoxazinilo, benzisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzisotiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, coumarinilo, isocoumarinilo, cromonilo, cromanonilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, piridinil-N-óxido, pirrolil N-óxido, pirimidinil N-óxido, piridazinil N-óxido, pirazinil N-óxido, quinolinil N-óxido, indolil N-óxido, indolinil N-óxido, isoquinolil N-óxido, quinazolinil N-óxido, quinoxalinil N-óxido, ftalazinil N-óxido, imidazolil N-óxido, isoxazolil N-óxido, oxazolil N-óxido, tiazolil N-óxido, indolizinil N-óxido, indazolil N-óxido, benzotiazolil N-óxido, benzimidazolil N-óxido, pirrolil N-óxido, oxadiazolil N-óxido, tiadiazolil N-óxido, triazolil N-óxido, tetrazolil N-óxido, benzotiopiranil S-óxido y benzotiopiranil S,S-dióxido, donde el grupo R_1-heteroarilo está enlazado con $-(CH_2)n_1-$ mediante cualquier átomo del anillo del grupo R_N-heteroarilo principal sustituido por hidrógeno, de modo tal que el nuevo enlace con el grupo R_1-heteroarilo reemplace el átomo de hidrógeno y su enlace, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco de:

(1) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o

1380

1388

tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR_1-$_a$$R_1$-$_b$, -C≡N, -$CF_3$ y alcoxi C_1-C_3,

(2) alquenilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces dobles, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3 y -NR_1-$_a$$R_1$-$_b$,

(3) alquinilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces triples, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3 y -NR_1-$_a$$R_1$-$_b$,

(4) -F, -Cl, -Br e -I,

(5) haloalcoxi C_1-C_6,

(6) alcoxi C_1-C_6,

(7) -NR_N-$_2$$R_N$-$_3$,

(8) -OH,

(9) -C≡N,

(10) cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3 y -NR_1-$_a$$R_1$-$_b$,

(11) -CO-(alquilo C_1-C_4),

(12) -SO_2-NR_1-$_a$$R_1$-$_b$,

(13) -CO-NR_1-$_a$$R_1$-$_b$,

1384

1389

(14) $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4), con la condición de que, cuando n_1 es cero, R_1-heteroarilo no esté enlazado con la cadena de carbonos por medio del nitrógeno,

(VIII) $-(CH_2)n_1-(R_1$-heterociclo), donde n_1 es tal como se definió con anterioridad y R_1-heterociclo está seleccionado del grupo que consiste en morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S-óxido, tiomorfolinil S,S-dióxido, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, homotiomorfolinil S,S-dióxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienil S-óxido, tetrahidrotienil S,S-dióxido, homotiomorfolinil S-óxido, ditianilo, piranilo, dihidrofuranilo, pirrolidinonilo, imidazolidinonilo, imidazolidinondionilo, donde cada uno de los anteriores está fundido opcionalmente con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y

donde el grupo R_1-heterociclo está enlazado con cualquier átomo del grupo R_1-heterociclo principal sustituido por hidrógeno, de modo tal que el nuevo enlace con el grpo R_1-heterociclo reemplaza el átomo de hidrógeno y su enlace, donde el heterociclo está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro:

1390

(1) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, -C≡N, $-CF_3$ y alcoxi C_1-C_3,

(2) alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(3) alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $NR_{1-a}R_{1-b}$,

(4) -F, -Cl, -Br e -I,

(5) alcoxi C_1-C_6,

(6) haloalcoxi C_1-C_6,

(7) $-NR_{H-2}R_{H-3}$,

(8) -OH,

(9) -C≡N,

(10) cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(11) -CO-(alquilo C_1-C_4),

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,

1383 1391

(14) $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4),

(15) =O, con la condición de que, cuando n_1 es cero, $R_1-_{heterociclo}$ no está enlazado con la cadena de carbonos por medio del nitrógeno;

donde R_2 está seleccionado del grupo que consiste en:

(I) -H,

(II) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(III) $-(CH_2)_{0-4}-R_{30}$, donde R_{30} es R_1-_{arilo}, $R_1-_{heteroarilo}$ o $R_1-_{heterociclo}$,

(IV) alquenilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces dobles, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(V) alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(VI) $-(CH_2)_{0-4}-$cicloalquilo C_3-C_7, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl,

1384
1392

-OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$, donde R_3 está seleccionado del grupo que consiste en:

(I) -H,

(II) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(III) $-(CH_2)_{0-4}-R_{30}$,

(IV) alquenilo C_2-C_6,

(V) alquinilo C_2-C_6,

(VI) $-(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo C_3-C_7, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

o R_2 y R_3 se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un carbociclo de tres, cuatro, cinco, seis y siete átomos de carbono, donde opcionalmente un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S-, $-SO_2-$, $-NR_N-_2-$;

R_N es:

(I) $R_N-_1-X_N-$ donde X_N está seleccionado del grupo que consiste en:

(A) -CO-,

(B) $-SO_2-$, (

1385
1393

C) $-(CR'R'')_{1-6}$ donde

R' y R'' en cada caso son iguales o diferentes y son -H, alquilo C_1-C_4, fenilo o piridilo,

(D) $-CO-(CR'R'')_{1-6}-X_{N-1}$ donde X_{N-1} está seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S- y -NR'-,

(E) un enlace simple y

(F) $-CO-(CR'R'')_{1-6}-$

donde R_{N-1} está seleccionado del grupo que consiste en:

(A) $R_{N-arilo}$, donde $R_{N-arilo}$ es, en cada caso en forma independiente, fenilo; naftilo; tetralinilo; indanilo; indenilo; dihidronaftilo; o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]ciclcheptenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que en cada caso son, en forma independiente:

(1) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_{1-a}R_{1-b}$, donde R_{1-a} y R_{1-b} en cada caso son, independientemente entre sí, H o alquilo C_1-C_6,

(2) -OH,

(3) $-NO_2$,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) $-CO_2H$,

1386
1394

(6) -C≡N,

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ donde en cada caso R_{N-2} y R_{N-3} son iguales o diferentes y están seleccionados del grupo que consiste en:

(a) -H,

(b) alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

(i) -OH,

(ii) -NR'R",

(iii) fenilo,

(c) alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, -F, -Cl, -Br o -I,

(d) cicloalquilo C_3-C_8,

(e) (alquil C_1-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_8),

(f) (alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_3),

(g) alquenilo C_2-C_6,

(h) alquinilo C_2-C_6,

(i) cadena de alquilo C_1-C_6 con un enlace doble y un enlace triple,

(j) $-R_1-$arilo,

(k) $-R_1-$heteroarilo,

(l) $-R_1-$heterociclo o

(m) R_{N-2}, R_{N-3} y el nitrógeno al que están

1387

1395

unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 5, 6 ó 7 miembros, donde dicho grupo heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente fundido con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y dichos grupos están insustituidos o sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que en cada caso son, en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -OH, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, tioalcoxi C_1-C_6 y tioalcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6;

(8) $-(CR'R'')_{0-4}CO-OR'$,

(B) $-R_{N-heteroarilo}$, donde $R_{N-heteroarilo}$ está seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, priidazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizinilo, indazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, cinnolinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo,

1388
1396

isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, henoxazinilo, fenotiazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazotiazolilo, dihidrobenzisoxazinilo, benzisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzisotiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, coumarinilo, isocoumarinilo, cromonilo, cromanonilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, piridinil-N-óxido, pirrolil N-óxido, pirimidinil N-óxido, piridazinil N-óxido, pirazinil N-óxido, quinolinil N-óxido, indolil N-óxido, indolinil N-óxido, isoquinolil N-óxido, quinazolinil N-óxido, quinoxalinil N-óxido, ftalazinil N-óxido, imidazolil N-óxido, isoxazolil N-óxido, oxazolil N-óxido, tiazolil N-óxido, indolizinil N-óxido, indazolil N-óxido, benzotiazolil N-óxido, benzimidazolil N-óxido, pirrolil N-óxido, oxadiazolil N-óxido, 30 tiadiazolil N-óxido, triazolil N-óxido, tetrazolil N-óxido, benzotiopiranil S-óxido, benzotiopiranil S,S-dióxido, imidazopirazolilo, quinazolinonilo, pirazopiridilo, benzooxadiazolilo, dihidropirimidinonilo y dihidrobenzfuranonilo, donde cada uno de los anteriores está

1289
1397

fundido opcionalmente con un anillo de benceno, piridina o pirimidina, donde el grupo R_N-heteroarilo está enlazado con cualquier átomo del grupo R_N-heteroarilo principal sustituido por hidrógeno, de modo tal que el nuevo enlace con el grupo R_N-heteroarilo reemplaza el átomo de hidrógeno y su enlace, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro de:

(1) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(2) -OH,

(3) $-NO_2$,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) $-CO_2H$,

(6) -C≡N,

(7) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_N-_2R_N-_3$,

(8) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquilo C_1-C_{12}),

(9) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquenilo C_2-C_{12}),

(10) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquinilo C_2-C_{12}),

(11) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(cicloalquilo C_3-C_8),

(12) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-arilo,

(13) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-heteroarilo,

(14) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-heterociclo,

1390
1398

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$,

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO_2-R_{N-5}$,

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-$(arilalquilo C_1-C_8),

(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(alquilo C_1-C_{12}),

(20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(cicloalquilo C_3-C_8),

(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$,

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$,

(23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$,

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_{N-5})-CO-R_{N-2}$,

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-$(alquilo C_1-C_6),

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$,

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$,

(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$,

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$,

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-$(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco de -F),

(35) cicloalquilo C_3-C_8,

(36) alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 o $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

1391 1399

(37) alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 o $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$,

(39) $-(CH_2)_{1-4}$cicloalquilo C_3-C_8,

(C) $R_{N-aril}-W-R_{N-arilo}$,

(D) $R_{N-aril}-W-R_{N-heteroarilo}$,

(E) $R_{N-aril}-W-R_{1-heterociclo}$,

(F) $R_{N-heteroaril}-W-R_{N-arilo}$,

(G) $R_{N-heteroaril}-W-R_{N-heteroarilo}$,

(H) $R_{N-heteroaril}-W-R_{1-heterociclo}$,

(I) $R_{N-heterociclo}-W-R_{N-arilo}$,

(J) $R_{N-heterociclo}-W-R_{N-heteroarilo}$,

(K) $R_{N-heterociclo}-W-R_{1-heterociclo}$,

donde W es

(1) $-(CH_2)_{1-4}-$,

(2) -O-,

(3) $-S(O)_{0-2}-$,

(4) $-N(R_{N-5})-$,

(5) -CO-; o

(6) un enlace;

(II) -CO-(alquilo C_1-C_{10}), donde el alquilo está opcionalmente sustituido por uno dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en:

~~1392~~ 1400

(A) -OH,

(B) alcoxi C_1-C_6,

(C) tioalcoxi C_1-C_6,

(D) $-CO_2-R_N-_8$, donde R_N-_8 es, en cada caso en forma independiente, -H, alquilo C_1-C_6 o -fenilo que está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 o $-C(O)NH_2$,

(E) $-CO-NR_N-_2R_N-_3$,

(F) $-CO-R_N-_4$,

(G) $-SO_2-$(alquilo C_1-C_8),

(H) $-SO_2-NR_N-_2R_N-_3$,

(I) -NH-CO-(alquilo C_1-C_6),

(J) $-NH-CO-O-R_N-_8$,

(K) $-NR_N-_2R_N-_3$,

(L) $-R_N-_4$,

(M) -O-CO-(alquilo C_1-C_6),

(N) $-O-CO-NR_N-_8R_N-_8$,

(O) -O-(alquil C_1-C_5)-COOH,

(P) -O-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos que son, independientemente, -F, -CI, -Br o -I),

(Q) $-NH-SO_2-$(alquilo C_1-C_6),

(R) halógeno,

(S) $-N(H$ o $R_N-_5)-SO_2-R_N-_2$,

1393

1401

(T) $-N(H \text{ o } R_N\text{-}5)\text{-}CO\text{-}(R_N\text{-}2)$ y

(U) $-SO_2\text{-}R_N\text{-}2$,

(V) $R_N\text{-arilo}$;

(III) -CO-(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), donde cada alquilo está insustituido o está independientemente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

(A) -OH,

(B) alcoxi C_1-C_6,

(C) tioalcoxi C_1-C_6,

(D) $-CO\text{-}O\text{-}R_N\text{-}8$,

(E) $-CO\text{-}NR_N\text{-}2R_N\text{-}3$,

(F) $-CO\text{-}R_N\text{-}4$,

(G) $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6),

(H) $-SO_2\text{-}NR_N\text{-}2R_N\text{-}3$,

(I) -NH-CO-(alquilo C_1-C_6),

(J) $-NH\text{-}CO\text{-}O\text{-}R_N\text{-}8$,

(K) $-NR_N\text{-}2R_N\text{-}3$,

(L) $-R_N\text{-}4$,

(M) -O-CO-(alquilo C_1-C_6),

(N) $-O\text{-}CO\text{-}NR_N\text{-}8R_N\text{-}8$,

(O) $-O\text{-}(\text{alquil } C_1\text{-}C_5)\text{-}CO_2H$,

(P) -O-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos que son, independientemente, -F, -CI, -Br, o -I),

1394

1402

(Q) $-NH-SO_2-$(alquilo C_1-C_6),

(R) halógeno,

(S) $-N(H$ o $R_N-_5)-SO_2-R_N-_2$,

(T) $-N(H$ o $R_N-_5)-CO-(R_N-_2)$,

(U) $-SO_2-R_N-_2$ y (

V) R_N-_{arilo};

(IV) $-CO-$(alquil C_1-C_6)$-S-$(alquilo C_1-C_6), donde cada alquilo está insustituido o sustituido por uno, dos o tres de los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en:

(A) $-OH$,

(B) alcoxi C_1-C_6,

(C) tioalcoxi C_1-C_6,

(D) $-CO-O-R_N-_8$,

(E) $-CO-NR_N-_2R_N-_3$,

(F) $-CO-R_N-_4$,

(G) $-SO_2-$(alquilo C_1-C_8),

(H) $-SO_2-NR_N-_2R_N-_3$,

(I) $-NH-CO-$(alquilo C_1-C_6),

(J) $-NH-CO-O-R_N-_8$,

(K) $-NR_N-_2R_N-_3$,

(L) $-R_N-_4$,

(M) $-O-CO-$(alquilo C_1-C_6),

(N) $-O-CO-NR_N-_8R_N-_8$,

(O) $-O-$(alquil C_1-C_5)$-COOH$,

1403
+395

(P) -O-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos que son, independientemente, -F, -Cl, -Br o - I),

(Q) -NH-SO_2-(alquilo C_1-C_6),

(R) halógeno,

(S) -N(H o R_{N-5})-SO_2-R_{N-2},

(T) -N(H o R_{N-5})-CO-(R_{N-2}),

(U) -SO_2-R_{N-2} y

(V) $R_{N-arilo}$;

(V) -CO-CH(-$(CH_2)_{0-2}$-O-R_{N-10})-$(CH_2)_{0-2}$-($R_{N-arilo}$ o $R_{N-heteroarilo}$)), donde

R_{N-10} está seleccionado del grupo que consiste en:

(1) -H,

(2) alquilo C_1-C_6,

(3) cicloalquilo C_3-C_8,

(4) alquenilo C_2-C_6,

(5) alquinilo C_2-C_6,

(6) $R_{1-arilo}$,

(7) $R_{N-heteroarilo}$,

(8) $R_{N-heterociclo}$,

(VI) -CO-(cicloalquilo C_3-C_8), donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en:

(A) -$(CH_2)_{0-4}$-OH,

1404
1396

(B) $-(CH_2)_{0-4}$-alcoxi C_1-C_6,

(C) $-(CH_2)_{0-4}$-tioalcoxi C_1-C_6,

(D) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-8}$,

(E) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(F) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$,

(G) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(alquilo C_1-C_8),

(H) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(I) $-(CH_2)_{0-4}-NH-CO-$(alquilo C_1-C_6),

(J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$,

(K) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(L) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,

(M) $-O-CO-$(alquilo C_1-C_6),

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$,

(O) $-O-$(alquil C_1-C_6)$-CO_2H$,

(P) $-O-$(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos que están seleccionados, independientemente, del -F, -Cl, -Br y -I),

(Q) $-NH-SO_2-$(alquilo C_1-C_6),

(R) halógeno,

(S) $-N(H$ o $R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$,

(T) $-N(H$ o $R_{N-5})-CO-(R_{N-2})$,

(U) $-SO_2-R_{N-2}$ y

(V) $R_{N-arilo}$;

donde RC es:

(I) -alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por uno, dos

1397
1405

o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo, -NR_1-$_aR_1$-$_b$, -OC=O NR_1-$_aR_1$-$_b$, -S(=O)$_{0-2}$ R_1-$_a$, -NR_1-$_aC$=O NR_1-$_aR_1$-$_b$, -C=O NR_1-$_aR_1$-$_b$ y - S(=O)$_2$ NR_1-$_aR_1$-$_b$,

(II) -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilo (C_3-C_8), donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo, -CO_2H, -CO_2-(alquilo C_1-C_4) y -NR_1-$_aR_1$-$_b$,

(III) -$(CRC$-$_xRC$-$_y)_{0-4}$-RC-$_{arilo}$ es, en cada caso en forma independiente, fenilo; naftilo; tetralinilo; indanilo; indenilo; dihidronaftilo; o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]cicloheptenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que en cada caso son, en forma independiente:

(1) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3 y -NR_1-$_aR_1$-$_b$,

(2) -OH,

(3) -NO_2,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) -CO_2H,

1398 1406

(6) -C≡N y

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{M-2}R_{M-3}$;

donde $RC-_x$ y $RC-_y$ son, independientemente entre sí,

-H,

alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o dos -OH,

alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 -F,

$-(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6

y fenilo,

o $RC-_x$ y $RC-_y$ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un carbociclo de tres, cuatro, cinco, seis y siete átomos de carbono, donde opcionalmente un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S-, $-SO_2-$, $-NR_{M-2}-$ y $RC-_{arilo}$ se define tal como se definió con anterioridad;

(IV) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heteroarilo}$, donde $RC-_{heteroarilo}$ está independientemente seleccionado en cada caso del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, priidazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizinilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo,

1399 1907

oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolopiridinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, cinnolinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, henoxazinilo, fenotiazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobenzisoxazinilo, benzisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzisotiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, coumarinilo, isocoumarinilo, cromonilo, cromanonilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, imidazopirazolilo, quinazolinonilo, pirazopiridilo, benzooxadiazolilo, dihidropirimidinonilo, dihidrobenzofuranonilo, piridinil-N-óxido, pirrolil N-óxido, pirimidinil N-óxido, piridazinil N-óxido, pirazinil N-óxido, quinolinil N-óxido, indolil N-óxido, indolinil N-óxido, isoquinolil N-óxido, quinazolinil N-óxido, quinoxalinil N-óxido, ftalazinil N-óxido, imidazolil N-óxido, isoxazolil N-óxido, oxazolil N-óxido, tiazolil N-óxido, indolizinil N-óxido, indazolil N-óxido, benzotiazolil N-óxido, benzimidazolil N-óxido, pirrolil N-óxido, oxadiazolil N-óxido,

1400
1400

tiadiazolil N-óxido, triazolil N-óxido, tetrazolil N-óxido, benzotiopiranil S-óxido y benzotiopiranil S,S-dióxido, donde el grupo RC-$_{heteroarilo}$ está enlazado con cualquier átomo del grupo principal RC-$_{heteroarilo}$ sustituido por hidrógeno, de modo tal que el nuevo enlace con el grupo RC-$_{heteroarilo}$ reemplaza el átomo de hidrógeno y su enlace, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos que son, de forma independiente:

(1) alquilo C_1-C_6, está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_1$-$_aR_1$-$_b$,

(2) -OH,

(3) $-NO_2$,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) -CO-OH,

(6) -C≡N,

(7) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{8-2}R_{8-3}$,

(8) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquilo C_1-C_{12}),

(9) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquenilo C_2-C_{12}),

(10) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquinilo C_2-C_{12}),

(11) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(cicloalquilo C_3-C_7),

(12) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-$_{arilo}$,

(13) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-$_{heteroarilo}$,

1407
1409

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1$-heterociclo,

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_N-4$,

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_N-5$,

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_N-2R_N-3$,

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-$(alquilo C_1-C_8),

(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(alquilo C_1-C_{12}),

(20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(cicloalquilo C_3-C_7),

(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_N-5)-CO-O-R_N-5$,

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_N-5)-CO-N(R_N-5)_2$,

(23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_N-5)_2$,

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_N-5)-CO-R_N-2$,

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_N-2R_N-3$,

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_N-4$,

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-$(alquilo C_1-C_6),

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$,

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_N-5)_2$,

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_N-5)_2$,

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_N-5)$,

(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_N-5)-COOH$,

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_N-5)$,

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-$(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco de -F),

(35) cicloalquilo C_3-C_8,

(36) alquenilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$,

1409

1410

alcoxi C_1-C_3 o $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(37) alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 o $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ o } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ y

(39) $-(CH_2)_{1-4}-$(cicloalquilo C_3-C_8),

(V) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{aril}-RC-_{arilo}$,

(VI) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{aril}-RC-_{heteroarilo}$,

(VII) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heteroaril}-RC-_{arilo}$,

(VIII) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heteroaril}-RC-_{heteroarilo}$,

(IX) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{aril}-RC-_{heterociclo}$, donde el $RC-_{heterociclo}$ está seleccionado del grupo que consiste en morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S-óxido, tiomorfolinil S,S-dióxido, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, homotiomorfolinil S,S-dióxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienil S-óxido, tetrahidrotienil S,S-dióxido, homotiomorfolinil S-óxido, ditianilo, piranilo, dihidrofuranilo, pirrolidinonilo, imidazolidinonilo, imidazolidinondionilo, donde cada uno de los anteriores está fundido opcionalmente con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y

1403

1411

donde el grupo R_1-heterociclo está enlazado con cualquier átomo del grupo principal R_1-heterociclo sustituido por hidrógeno, de modo tal que el nuevo enlace con el grupo R_1-heterociclo reemplaza el átomo de hidrógeno y su enlace, donde heterociclo está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro:

(1) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR_1-$_aR_1$-$_b$, -C≡N, -CF_3 y alcoxi C_1-C_3,

(2) alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3, -NR_1-$_aR_1$-$_b$,

(3) alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3 y -NR_1-$_aR_1$-$_b$,

(4) -F, -Cl, -Br e -I,

(5) alcoxi C_1-C_6,

(6) haloalcoxi C_1-C_6,

(7) -NR_N-$_2R_N$-$_3$,

(8) -OH,

(9) -C≡N,

(10) cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido por

uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3 y $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(11) -CO-(alquilo C_1-C_4),

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(14) $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4),

(15) =O, con la condición de que, cuando n_1 es cero, $R_{1-heterociclo}$ no está enlazado con la cadena de carbonos por medio del nitrógeno;

(X) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heteroaril}-RC-_{heterociclo}$,

(XI) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heterociclo}-RC-_{arilo}$, (XII) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heterociclo}-RC-_{heteroarilo}$,

(XIII) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heterociclo}-RC-_{heterociclo}$,

(XIV) $-(CRC-_xRC-_y)_{0-4}-RC-_{heterociclo}$,

(XV) $-[C(RC-_1)(RC-_2)]_{1-3}-CO-N-(RC-_3)_2$, donde $RC-_1$ y $RC-_2$ son iguales o diferentes y están seleccionados del grupo que consiste en:

(A) -H,

(B) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y $-NR_{1-a}R_1$,

(C) alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por uno,

dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(D) alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(E) $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-$(alquilo C_1-C_6),

(F) $-(CH_2)_{0-4}-$cicloalquilo C_3-C_8, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(G) -(alquil C_1-C_4)-$RC-_{arilo}$,

(H) -(alquil C_1-C_4)-$RC-_{heteroarilo}$,

(I) -(alquil C_1-C_4)-$RC-_{heterociclo}$,

(J) $-RC-_{heteroarilo}$,

(K) $-RC-_{heterociclo}$,

(M) $-(CH_2)_{1-4}-RC-_4-(CH_2)_{0-4}-RC-_{arilo}$, donde $RC-_4$ es -O-, -S- o $-NRC-_5-$, donde $RC-_5$ es alquilo C_1-C_6,

(N) $-(CH_2)_{1-4}-RC-_4-(CH_2)_{0-4}-RC-_{heteroarilo}$,

(O) $-RC-_{arilo}$,

y donde $RC-_3$ en cada caso es igual o diferente y es:

(A) -H,

~~1406~~
1414

(B) -alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(C) alquenilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces dobles, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(D) alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, - CF_3, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y $-NR_1-_aR_1-_b$,

(E) $-(CH_2)_0-_4$-cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, - SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo, $-NR_1-_aR_1-_b$,

(F) $-RC-_{arilo}$,

(G) $-RC-_{heteroarilo}$,

(H) $-RC-_{heterociclo}$,

(I) -(alquil C_1-C_4)$-RC-_{arilo}$,

1407

1415

J) -(alquil C_1-C_4)-RC-$_{heteroarilo}$,

(K) -(alquil C_1-C_4)-RC-$_{heterociclo}$,

(XVI) -CH(RC-$_{arilo}$)$_2$,

(XVII) -CH(RC-$_{heteroarilo}$)$_2$,

(XVIII) -CH(RC-$_{aril}$)(RC-$_{heteroarilo}$),

(XIX) anillo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo fundido con el RC-$_{arilo}$ o RC-$_{heteroarilo}$ o RC-$_{heterociclo}$, donde un carbono del ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo está opcionalmente reemplazado por NH, NR_N-$_5$, O, S(=O)$_{0-2}$ y donde el ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos alquilo C_1-C_3, -F, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_6, =O y -NR_1-$_aR_1$-$_b$,

(XX) alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y -NR_1-$_aR_1$-$_b$,

(XXI) alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_6, -O-fenilo y -NR_1-$_aR_1$-$_b$,

(XXI) -$(CH_2)_{0-1}$-CHRC-$_6$-$(CH_2)_{0-1}$-RC-$_{arilo}$, donde RC-$_6$ es -$(CH_2)_{0-6}$-OH,

(XXII) -$(CH_2)_{0-1}$-CHRC-$_6$-$(CH_2)_{0-1}$-RC-$_{heteroarilo}$,

(XXIII) -CH(-RC-$_a$rilo o RC-$_{heteroaril}$)-CO_2(alquilo C_1-C_4),

1408

1416

(XXIV) $-CH(-CH_2-OH)-CH(-OH)-NO_2$,

(XXV) (alquil C_1-C_6)-O-(alquil C_1-C_6)-OH,

(XXVII) $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$,

(XXVIII) -H,

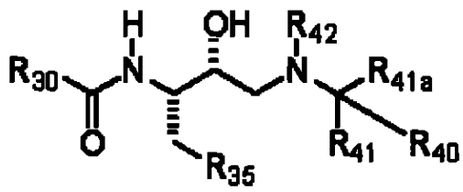
(XXIX) $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{1-a})(NR_{1-a}R_{1-b})$;

R_{25} está independientemente seleccionado en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcanoilo C_1-C_6, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi y NH_2 y $-R_{26}-R_{27}$, donde

R_{26} está seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-, $-SO_2-$, $-CO_2-$, -C(O)NH- y -C(O)N(alquilo C_1-C_6)-;

R_{27} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, arilalquilo C_1-C_6, heterocicloalquilo y heteroarilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, $-C(O)NH_2$, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6).

2. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_{30} está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirazolopirimidinilo, oxa-aza-benzoazulenilo, isoxazolilo, triazolopiridinilo, pirrolidinonilo, tetrahidrotia-aza-fluorenilo, piridilo, piperidinilo, dihidrociclopentaquinolinilo, furilo, naftotienilo, ftalazinonilo, tiadiazolilo, tienopirimidinonilo, oxadiaza-ciclopentanaftalenilo, dihidrobenzodioxepinilo, cromanonilo, cromenonilo, oxazolidinilo, benzofenona, pirazinil mono-N-óxido, benzofuranilo, pirazolilo, -isoxazolil-fenilo, fenil-triazolilo, benzimidazolilo, indolilo, fenil-pirrolilo, cromanilo, isoquinolinilo, -tienil-tienilo, benzotienilo, -fenil-tiadiazolilo, cromanonilo, quinolinilo, -pirrolil-C(O)-fenilo, -fenil-O-fenilo, -fenil-oxazolilo, -pirrolidinonil-fenilo, -fenilpirimidinilo, -fenil-oxadiazolilo, biciclo[2,2,1]heptenilo, ciclopentilo, · tieno[2,3-b]tiofeno, ciclohexilo, -fenilimidazolilo, benzoxazol; dihidro-1H-indolilo; 2,3-dihidrobenzo[b]tiofen 1,1-dióxido; benzo[b]tiofen 1,1-dióxide; 2,3-dihidro-

1410
1418

benzo[d]isotiazol 1,1-dióxido; -fenil-tiazolilo; -fenil-pirazolilo, -fenil-C(O)-piperidilo, -fenil-C(O)-pirrolidinilo, -fenil-isoxazolilo, isoindolilo, purinilo, oxazolilo, tiazolilo, piridazinonilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranopiridinilo, diazepanilo, azepanilo, ciclopropilo, dihidronaftoisoxazolilo, benzoindazolilo, dihidrociclopentacromenonilo, imidazopirazolilo, tetrahidrociclopentacromenonilo, dihidroquinolinonilo, piridil N-óxido, isocromanilo, quinazolinonilo, pirazolopiridinilo, dihidrobenzotiofen dióxido, dihidrofurobenzoisoxazolilo, dihidropirimidindionilo, tienopirazolilo, oxazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidronaftalenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidrociclopentatienilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, tetrahidropirazoloazepinilo, indazolilo, tetrahidrocicloheptaisoxazolilo, tetrahidroindolonilo, pirrolidinilo, tienopiridinilo, dioxodihidrobenzoisotiazolonilo, triazolopirimidinilo, tienilo, dihidrotienopirimidinonilo, benzooxadiazolilo, carbazolilo, cromeno[3,4-d]isoxazolilo, cromanonilo, triazolopiridazinilo, oxazolidinilo, -pirrolil-(alquil C_1-C_6)-piridilo, -pirrolil-ciclohexilo, pirrolidinonilo, dihidropirazolilo, benzooxadiazolil mono-N-óxido, 1-H-piridazinonilo, -fenil-dihidro-1-H-pirazolidinonilo, -

1419

fenil-pirrolidinildiona, tienoindolilo, tioxobenzotiazolilo, pirazolopiridinilo, tiomorfolinil S-óxido, dihidrofurilbenzisoxazolilo, benzoisotiazolinonil 1,1-dióxido; tetrahidropirimidinildiona, tetrahidrotiopiranilindolilo, benzodioxepinilo, -fenilpirrazolidinonilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, isoindolinildiona, -imidazol-bencilo, -tienedihidrooxazolilo, tienoquinolinilo, -pirrolidin-fenilo, benzooxazolidinonilo, pirrolopiridinilo, indanonilo, 1-H-imidazo[1,2-b]pirazolilo, dihidrociclopenta[b]tienilo, dihidroindazolonilo, tetrahidropirazoloazepinilo, tetrahidrobenzofuranonilo, tienopirazolilo, ciclopenta[c]pirazolilo, tetrahidrociclopenta[c]pirazolilo, tetrahidroquinoxalinildiona, tetrahidroindazolilo, imidazobenzoxazinilo, -fenil-dihidropirrolildiona, -fenil-O-bencilo, -fenil-bencilo, 3',4'-dihidro-1'H-espiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naftalenilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por 1 fenilo o 1 CN; OH, hidroxialquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por fenilo o (alquil C_1-C_4)fenilo, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente

1A12
1420

sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, hidroxi o fenilo; haloalquilo, haloalcoxi, $(CH_2)_{0-4}$-C(O)$NR_{31}R_{32}$, -NR_{31}-SO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno o R_{33}, -SO_2-NH(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH, alcoxi o R_{33}; -(alquil C_1-C_6)-SO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH, alcoxi C_1-C_4 o R_{33}; -SO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, OH o alcoxi C_1-C_4, -SO_2-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH o R_{33}; -SO_2-NH(alquil C_1-C_6)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son,

1421

independientemente, alcoxi C_1-C_4 o halógeno, -(alquil C_1-C_6)-O-fenilo, -(alquil C_1-C_6)-O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, triazolidin-3,5-diona, halógeno, -NHC(O)NH_2, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH_2, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)tienilo, -(alquil C_1-C_6)furanilo, -S-(alquil C_1-C_6)fenilo, -$SO_2NR_{31}R_{32}$, -C(O)-$NR_{31}R_{32}$, -$NR_{31}R_{32}$, ditiano, -NHC(S)NH_2, -NHC(S)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(S)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -CO_2(alquilo C_1-C_6), tetrahidropirano, fenilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, F, Cl o Br; piridina, alquinilfenilo C_2-C_4, -O-cicloalquilo C_3-C_8, -O-(alquil C_1-C_6)-R_{33}; pirrol opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo; 2,3-dihidro-benzofurano; benzo[1,2,5]oxadiazol, -C(O)-(alquilo C_1-C_{10}), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por NH_2, N(alquilo C_1-C_6) o N(alquil C_1-C_6)(alquilo

1422

C_1-C_6); -C(O)NH-fenilo, -C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, -(alquil C_1-C_6)-S-piridina, -(alquil C_1-C_6)-SO_2-piridina, -(tioalcoxi C_1-C_6)-piridina, tiazol opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, pirazol, -S-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, CN u OH; indol, (tioalcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), alquinilo C_2-C_8, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_{10}), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por OH; -NHC(O)NH(cicloalquilo C_3-C_8), -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(cicloalquilo C_3-C_8), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8), -(alcoxi C_1-C_6)-(tioalcoxi C_1-C_6); -CO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por fenilo; -C(O)-furano; e imidazolilo;

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, hidroxialquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6,

1423

alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 átomos de halógeno seleccionados de modo independiente; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-imidazolilo, -(alquil C_1-C_6)-$C(O)NH_2$, -(alquil C_1-C_6)-C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)fenilo, -(alquil C_1-C_6)piridilo, -C(O)furanilo, (alquil C_1-C_6)-tetrahidrofurano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-furanilo, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-tienilo, -pirrolidinilbencilo, -(tioalcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), -C(O)-(alquil C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6), -(alqueniloxi C_2-C_6), -(alquil C_1-C_6)-CO_2-(alquilo C_1-C_6) y -C(O)-piperidinilo está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6; donde los grupos fenilo y piridilo están insustituidos o sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, halógeno o

R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros o un

1424

anillo heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente fundido con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, -C(O)NH_2, -C(O)NH-(alquil C_1-C_6)-fenilo;

R_{33} es, independientemente en cada caso, H, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(fenilo), N(alquil C_1-C_6)(bencilo);

R_{35} es fenilo, cicloalquilo C_3-C_8, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_1-C_6, furanilo, imidazolilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6) o $(CH_2)_{0-4}CN$;

R_{40} es fenilo, -fenil-piridilo, bifenilo, -fenil-benzotienilo, -fenil-tienilo, -fenil-furanilo, -fenil-pirimidinilo, -fenil-isoxazolilo, -C(O)-piridilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-

1425

C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_1-C_6), $-SO_2N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), CN, $-(CH_2)_{0-4}$-(cicloalquilo C_3-C_8), -(alquil C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-R_{33}, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_8, -(alquil C_1-C_4)-NHC(O)-(alquilo C_1-C_4), $-(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2, $-(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), naftilo, tetrahidronaftilo, dihidronaftilo, $-(CH_2)_{0-4}$-imidazolilo, $-(CH_2)_{0-4}$-pirrolidinilo, oxazolidinona, 3,4-dihidrobenzo[e][1,2]oxatiin 2,2-dióxido, pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin 1,1-dióxido, piridilo o pirimidilo, alcoxialquilo, -fenil-benzotienilo, -fenil-ciclohexilo, -fenil-ciclopentilo, -fenil-(alquil C_1-C_6)-ciclopentilo, -fenil-(alquil C_1-C_6)-ciclohexilo, -feniloxazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, 7-oxabiciclo[2,2,1]heptilo; -dihidro-1-H-pirazolidinon-fenilo; -fenil-biciclo[2,2,1]heptilo; imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo; azepanonilo; piperidinilo, -(alquil C_1-C_6)-piperidinilo; biciclo[2,2,1]heptilo; cromanonilo, -(alquil C_1-C_6)-morfolinilo; -fenil-C(O)-piperidinilo; tetrahidrotiazolopiridinilo, -pirrolo-C(O)-pirrolidinilo; -fenil-C(O)-fenilo; -fenil-O-fenilo; -fenil-O-bencilo; -fenil-tetrahidropiridazinonilo; y -

1426

fenildihidropiridazinonilo; donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, CN u OH; alcoxi C_1-C_6, halo(alquilo C_1-C_8), halo(C_1-C_4 alcoxi), -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, CN, -CHO, tioalcoxi C_1-C_4, -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_4)SO_2-(alquilo C_1-C_4), donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 halógenos; OH; -SO_2R_{33}; R_{33}; alquinilo C_2-C_8; alquenilo C_2-C_8; tioalcoxialquilo; -SO_2-(alquilo C_1-C_{10}); -$NR_{31}R_{32}$; -C(O)-$NR_{31}R_{32}$; -OC(O)R_{33}; alcanoilo C_1-C_8; y -(alquil C_1-C_6)-C(O)-(alcoxi C_1-C_6), -C(O)-(alcoxi C_1-C_6); -O-(alquil C_1-C_6)-C(O)$NR_{31}R_{32}$; - CO_2-(alquilo C_1-C_6);

R_{41a} y R_{41} son, independientemente entre sí, H, ciclohexilo, fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi, tioalcoxi C_1-C_4, tioalcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_6; o -alquil C_1-C_6-SO_2-alquilo C_1-C_6;

R_{40}, R_{41} y el átomo al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_4-C_8 que está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, -CO_2NH_2, -CO_2NH(alquilo C_4-C_6), o -CO_2N(alquil C_4-C_6)(alquilo C_4-C_6); un anillo tiazolilo que está opcionalmente sustituido por alquilo C_4-C_6; anillo isoxazolilo que está opcionalmente

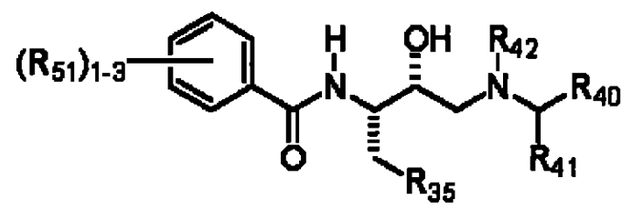
1427

sustituido por alquilo C_1-C_6; fenilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno o alquilo C_1-C_6; -pirrolidinil-bencilo; piperidinilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6) o -C(O)-(alquilo C_1-C_6);

y

R_{42} es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por OH; bencilo; -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6); -NHC(O)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo; $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6); $-CO_2$-(bencil); o -C(O)-(alquilo C_1-C_6).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $-NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos, $-SO_2$-NH-(alquil C_1-C_6)-NH_2, $-SO_2$-NH-(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_4), $-SO_2$-NH-(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-

C_4)(alquilo C_1-C_4), [1,2,4]triazolidin-3,5-diona, -$NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)$C(O)NH_2$, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, OH, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, -$C(O)NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, hidroxialquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por fenilo o (alquil C_1-C_4)fenilo, -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, -NHC(S)NH_2, -NHC(S)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(S)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_4)-O-fenilo, -C(O)-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por NH_2, N(alquilo C_1-C_6) o N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6); -O-cicloalquilo C_3-C_6, oxazol está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, de modo independiente, alquilo C_1-C_4 o fenilo, hidroxialcoxi C_1-C_4, aminoalcoxi, NH(alquil C_1-C_6)-alcoxi, N(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)-alcoxi,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-$C(O)NH_2$, -(alquil C_1-C_6)-C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)fenilo, -(alquil C_1-C_6)piridilo, -C(O)furanilo,

(alquil C_1-C_6)-tetrahidrofurano, donde los grupos fenilo y piridilo están insustituidos o sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, halógeno o donde en cada caso R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, de modo independiente, un anillo pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, azepanilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente fundido con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, $-C(O)NH_2$ o $-C(O)NH$-(alquil C_1-C_6)-fenilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde R_{41} y R_{42} son ambos hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde R_{35} es fenilo, ciclohexilo, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_3-C_6, furanilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6).

1422

1430

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde

R_{35} es fenilo, ciclohexilo, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_3-C_6, furanilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6);

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -fenilbenzotienilo, -fenil-tienilo, -fenil-furanilo, -fenilpirimidinilo, -fenil-isooxazolilo, -C(O)-piridilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), CN, -$(CH_2)_{0-4}$-(cicloalquilo C_3-C_8), -(alquil C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-R_{33}, alquilo C_1-C_8, -(alquil C_1-C_4)-NHC(O)-(alquilo C_1-C_4), -$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2, -$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), tetrahidronaftilo, dihidronaftilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO, tioalcoxi C_1-C_4, -

1423

1431

$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), -N(alquil C_1-C_4)SO_2-(alquilo C_1-C_4), donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 halógenos; OH, SO_2R_{33}, R_{33};

R_{41} es H, ciclohexilo, fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi o tioalcoxi C_1-C_4; y

R_{42} es hidrógeno o $-CH_2CN$.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde

R_{35} es fenilo, cicloalquilo C_3-C_8, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_3-C_6, furanilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, CF_3, OCF_3, -O-bencilo, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6);

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -fenilbenzotienilo, -fenil-tienilo, -fenil-furanilo, -fenilpirimidinilo, -fenil-isoxazolilo, -C(O)-piridilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), CN, -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_3-C_6), -(alquil C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-R_{33}, alquilo C_1-C_8, -(alquil C_1-C_4)-NHC(O)-(alquilo C_1-C_4), $-C(O)NH_2$, donde cada uno de los anillos anteriores está insustituido o sustituido por 1,

1424
1432

2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO, $-NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), -N(alquil C_1-C_4)SO_2-(alquilo C_1-C_4), donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos,

R_{41} es H, ciclohexilo, fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi o tioalcoxi C_1-C_4; y

R_{42} es hidrógeno o $-CH_2CN$;

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $-NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos, $-SO_2$-NH-(alquil C_1-C_6)-NH_2, $-SO_2$-NH-(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_4), $-SO_2$-NH-(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), [1,2,4]triazolidin-3,5-diona, -NHC(O)NH_2, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH_2, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, OH, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, -C(O)$NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, hidroxialquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por fenilo o 2-metilfenilo, -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, -NHC(S)NH_2, -NHC(S)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(S)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_4)-O-fenilo, -C(O)-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está

A475

1433

opcionalmente sustituido por NH_2, N(alquilo C_1-C_6) o N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6); -O-cicloalquilo C_3-C_6, oxazol está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4 o fenilo, hidroxialcoxi C_1-C_4, aminoalcoxi, NH(alquil C_1-C_6)-alcoxi, N(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)-alcoxi,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)fenilo, -(alquil C_1-C_6)piridilo, -C(O)furanilo, (alquil C_1-C_6)-tetrahidrofurano,

donde el grupo fenilo está insustituido o sustituido por

1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alcoxi C_1-C_4 o halógeno,

donde en cada caso R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, de modo independiente, un pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o azepanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente fundido con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxi, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, -C(O)NH_2 o

1426

1434

-C(O)NH-bencilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde

R_{35} es fenilo; halofenilo, dihalofenilo; trihalofenilo; tetrahalofenilo; pentahalofenilo; halo, benciloxifenilo; halo, alquilfenilo; benciloxifenilo; ciclohexilo; (alcoxi C_1-C_4)carbonilfenilo; (alcoxi C_1-C_4)fenilo; -S-fenilo o benzodioxol;

R_{41} es H, ciclohexilo, fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi o tioalcoxi C_1-C_4; y

R_{42} es hidrógeno o $-CH_2CN$.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde

R_{35} es 3,5-dihalofenilo;

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -fenilbenzotienilo, -fenil-tienilo, -fenil-furanilo, -fenilpirimidinilo, -fenil-isoxazolilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, CN, -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_3-C_6), -(alquil C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-R_{33} o alquilo C_1-C_8, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO o -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4).

+A27

1435

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde

R_{35} es 3,5-difluorofenilo; 3,5-diclorofenilo; o 3-cloro,5-fluorofenilo; y

R_{40} es fenilo que está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CF_3 u -O-bencilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno o $-NHSO_2CH_3$.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, donde

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $-NHSO_2CH_3$, $-SO_2$-NH-(etil)-$NH(CH_3)$, [1,2,4]triazolidin-3,5-diona, $-NHC(O)NH_2$, $-CF_3$, OH, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)NR_{31}R_{32}$, hidroxioctilo, -CH(OH)-2-metilfenilo, -O-bencilo o $-NHC(S)NH(CH_3)$;

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6; hidroxialquilo C_1-C_6; $-(CH_2)C(O)N(CH_3)_2$; $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$; bencilo que está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o halógeno; fenetilo; $-CH_2CH_2$piridilo; o -C(O)furanilo; o,

en cada caso, R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están

1428

1436

unidos forman, de modo independiente, un pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o azepanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo o $-C(O)NH_2$.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, donde

R_{40} es 3-etilfenilo o 3-metoxifenilo; y

R_{42} es hidrógeno.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, donde

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, H, $-SO_2NH$-propil-OH, $-SO_2NH$-etil-OH, $-SO_2NH$-etil-OCH_3, $-SO_2NH-CH(CH_3)_2-CH_2OH$, $-SO_2NH-(CH_2CH(OH)CH_3)$, $-SO_2NH$-etil-$NH(CH_3)$, $-SO_2NH(CH_2CH_2OH)_2$, $-SO_2NHCH(CH_3)CH_2OH$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_2CH(OH)CH_3)$, $-SO_2$-pirrolidina, $-SO_2-$(2,6-dimetilpiperidina), $-SO_2-$(2-propilpiperidina), $-SO_2-$(hidroxipropilo), $-C(O)-$(2-metoximetilpirrolidina), $-C(O)-$(2-metilpirrolidina), $-C(O)-$(2,6-dimetilpirrolidina), $-C(O)-$(2-hidroximetilpirrolidina), $-C(O)N$(metil)(etilo), $-C(O)N$(metil)(propilo), $-C(O)N$(metil)(butilo), $-C(O)N$(propil)(butilo), $-C(O)N$(alil)(ciclopentilo), $-C(O)N$(alil)(ciclohexilo), $-C(O)N$(metil)(metilo), $-C(O)N$(etil)(etilo), $-C(O)N$(butil)(butilo), $-C(O)N$(isopropil)(isopropilo), -

1429
1437

C(O)N(propil)(propilo), -C(O)N(metil)(ciclohexilo), -C(O)N(etil)(ciclohexilo), -C(O)NH(ciclobutilo), -C(O)NH(ciclopentilo), -C(O)N(CH_3)(ciclopentilo), -C(O)NH(2-metilciclohexilo), -C(O)NH(pentilo), -C(O)N(pentil)(pentilo), -C(O)NH(isopentilo), -C(O)NH(etoxietilo), -C(O)N(CH_3)(metoxietilo), -C(O)N(propil)(metoxietilo), -C(O)N(metoxietil)(metoxietilo), -C(O)N(etoxietil)(etoxietilo), -C(O)N(etil)(metoxietilo), -C(O)N(propil)(hidroxietilo), -C(O)N(hidroxietil)(etilo), etinilo, metilo, bromo, -N(CH_3)SO_2(CH_3), -N(CH_3)SO_2-tienilo, -N(hidroxipropil)SO_2CH_3, -CH_2)-SO_2-(CH_3) o -C(O)-CH(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, donde hay dos grupos R_{51}.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, donde los grupos R_{51} están en las posiciones 3 y 5 del grupo fenilo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, donde

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -C(O)N$R_{31}R_{32}$, -C(O)CH_2NH_2, ciclopentiloxi, -NHC(O)NH(etilo), oxazol opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4 o fenilo, hidroxietoxi, dietilaminoetoxi,

1430
1438

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, -CH_2-tetrahidrofurano.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde

R_{35} es ciclohexilo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, donde

R_{40} es fenilo o alquilo C_1-C_8, donde cada uno está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4); y

R_{42} y R_{41} son ambos hidrógeno.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, donde

R_{40} es fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo o alquilo C_3-C_6; y

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o halógeno,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6 y -

1431

1439

(alquil C_1-C_6)fenilo, donde el grupo fenilo está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alcoxi C_1-C_4 o halógeno, donde en cada caso R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, de modo independiente, un pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o azepanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente fundido con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, $-C(O)NH_2$ o -C(O)NH-bencilo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde

R_{35} es 3-halo, 5-benciloxifenilo; 3-benciloxifenilo; o 4-benciloxifenilo;

R_{41} es H, ciclohexilo, fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi o tioalcoxi C_1-C_4; y

R_{42} es hidrógeno o $-CH_2CN$.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, donde

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -(alquil C_1-C_4)-OC(O)NH-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-

1432

1440

(cicloalquilo C_3-C_6), -(alquil C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-R_{33} o alquilo C_1-C_8 alquilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, -O-bencilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO o -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4).

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, donde R_{40} es fenilo o alquilo C_1-C_8, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, -O-bencilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO o -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4); y R_{41} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi o tioalcoxi C_1-C_4;

R_{42} es hidrógeno; y

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos, -SO_2-NH-(alquil C_1-C_6)-NH_2, -SO_2-NH-(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_4), -SO_2-NH-(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NHC(O)NH_2, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH_2, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6),

1433
1441

halógeno, $-CF_3$, OH, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, hidroxialquilo C_1-C_{10}, -O-bencilo, $-NHC(S)NH_2$, $-NHC(S)NH$(alquilo C_1-C_6), $-NHC(S)N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_4)-O-fenilo, $-C(O)-$(alquilo C_1-C_6), -O-ciclopentilo, -O-ciclohexilo, hidroxialcoxi C_1-C_4, aminoalcoxi, NH(alquil C_1-C_6)-alcoxi, N(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)-alcoxi,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6) y bencilo, donde el grupo fenilo está insustituido o sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alcoxi C_1-C_4 o halógeno, donde en cada caso R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, de modo independiente, un pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, $-C(O)NH_2$ o -C(O)NH-bencilo.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, donde R_{40} es fenilo o alquilo C_1-C_8, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o CF_3; y R_{51} es, en cada caso en forma independiente,

alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CF_3$, halógeno, $-CF_3$, OH, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, hidroxialquilo C_1-C_{10}, hidroxialcoxi C_1-C_4, aminoalcoxi, NH(alquil C_1-C_6)-alcoxi, N(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)-alcoxi,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6 y bencilo, donde el grupo fenilo está insustituido o sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, metoxi, etoxi o halógeno, o

donde, en cada caso, R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, de modo independiente, un anillo pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6 o $-C(O)NH_2$.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, donde

R_{35} es 3-fluoro, 5-benciloxifenilo o 3-cloro, 5-benciloxifenilo.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde

R_{35} es -S-fenilo, benzo[1,3]dioxol, furanilo o tienilo;

R_{41} es H, ciclohexilo, fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi o

1435

1443

tioalcoxi C_1-C_4; y

R_{42} es hidrógeno o $-CH_2CN$.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, donde

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -fenil-pirimidinilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_3-C_6), -(alquil C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-R_{33} o alquilo C_1-C_8, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, -O-bencilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO o $-NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), $-NHSO_2CF_3$.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, donde

R_{51} está independientemente seleccionado en cada caso del grupo que consiste en

alquilo C_1-C_4, -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH_2, -C(O)N(alquenil C_2-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8), -C(O)NH(cicloalquilo C_3-C_8), -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), C(O)-(pirrolidina) opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alcoxialquilo o hidroxi, halógeno, -C(O)N(hidroxialquil C_1-

~~1436~~ 1444

C_6)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH(alcoxialquilo), -C(O)N(alcoxialquil)(alcoxialquilo), -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alcoxialquilo), -C(O)N(hidroxialquil C_1-C_6)(alquilo), $-NHSO_2CF_3$, -N(alquil C_1-C_6)-SO_2-tienilo, -N(hidroxialquil C_1-C_6)SO_2-(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)alquilo C_1-C_4, oxazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, tiazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, pirazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, imidazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, isoxazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, pirimidinilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo o halógeno, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2$-imidazolilo, donde el anillo imidazol está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, -N(alquil C_1-C_6)SO_2(alquilo C_1-C_6), $-SO_2$NH-hidroxialquilo C_1-C_6, $-SO_2$NH-alquil C_1-C_6-NH(alquilo C_1-C_4), $-SO_2$-piperazinilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, $-SO_2$-pirrolidina opcionalmente sustituida por 1 ó 2 grupos metilo, $-SO_2$-piperidina opcionalmente sustituida por 1 ó 2 grupos alquilo C_1-C_4, $-SO_2$N(hidroxialquil C_1-C_4)(hidroxialquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2$N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), alquinilo C_2-C_6, $-SO_2$-(hidroxialquilo C_1-C_6), $-SO_2$NH(hidroxialquilo C_1-C_6),

1437
1445

$-SO_2N$(alquil C_1-C_6)(hidroxialquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2-(alquilo C_1-C_4) o -C(O)-(alquilo C_1-C_{10}).

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, donde

R_{51} está independientemente seleccionado en cada caso del grupo que consiste en $-SO_2NH$-propil-OH, $-SO_2NH$-etil-OH, $-SO_2NH$-etil-OCH_3, $-SO_2NH-CH(CH_3)_2-CH_2OH$, $-SO_2NH-(CH_2CH(OH)CH_3)$, $-SO_2NH$-etil-$NH(CH_3)$, $-SO_2NH(-CH_2CH_2OH)_2$, $-SO_2NHCH(CH_3)CH_2OH$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_2CH(OH)CH_3)$, $-SO_2$-pirrolidina, $-SO_2$-(2,6-dimetilpiperidina), $-SO_2$-(2-propilpiperidina), $-SO_2$-(hidroxipropilo), -C(O)-(2-metoximetilpirrolidina), -C(O)-(2-metilpirrolidina), -C(O)-(2,6-dimetilpirrolidina), -C(O)-(2-hidroximetilpirrolidina), -C(O)N(metil)(etilo), -C(O)N(metil)(propilo), -C(O)N(metil)(butilo), -C(O)N(propil)(butilo), -C(O)N(alil)(ciclopentilo), -C(O)N(alil)(ciclohexilo), -C(O)N(metil)(metilo), -C(O)N(etil)(etilo), -C(O)N(butil)(butilo), -C(O)N(isopropil)(isopropilo), -C(O)N(propil)(propilo), -C(O)N(metil)(ciclohexilo), -C(O)N(etil)(ciclohexilo), -C(O)NH(ciclobutilo), -C(O)NH(ciclopentilo), -C(O)N(CH_3)(ciclopentilo), -C(O)NH(2-metilciclohexilo), -C(O)NH(pentilo), -C(O)N(pentil)(pentilo), -C(O)NH(isopentilo), -C(O)NH(etoxietilo), -C(O)N(CH_3)(metoxietilo), -C(O)N(propil)(metoxietilo), -

1437
1446

C(O)N(metoxietil)(metoxietilo), -C(O)N(etoxietil)(etoxietilo), -C(O)N(etil)(metoxietilo), -C(O)N(propil)(hidroxietilo), -C(O)N(hidroxietil)(etilo), etinilo, metilo, bromo, $-N(CH_3)SO_2(CH_3)$, $-N(CH_3)SO_2$-tienilo, $-N(hidroxipropil)SO_2CH_3$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_3)$ o -C(O)-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, donde

R_{40} es fenilo o alquilo C_1-C_8, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, -O-bencilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO o $-NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4); y

R_{41} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi o tioalcoxi C_1-C_4; y;

R_{42} es hidrógeno; y

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $-NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos, $-SO_2-NH-$(alquil C_1-C_6)$-NH_2$, $-SO_2-NH-$(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_4), $-SO_2-NH-$(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)$C(O)NH_2$, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -

1447

N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, OH, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, hidroxialquilo C_1-C_{10}, -O-bencilo, $-NHC(S)NH_2$, -NHC(S)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(S)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_4)-O-fenilo, -C(O)-(alquilo C_1-C_6), -O-ciclopentilo, -O-ciclohexilo, hidroxialcoxi C_1-C_4, aminoalcoxi, NH(alquil C_1-C_6)-alcoxi, N(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)-alcoxi,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6) y bencilo, donde el grupo fenilo está insustituido o sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alcoxi C_1-C_4 o halógeno, donde en cada caso R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, de modo independiente, un pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, $-C(O)NH_2$ o -C(O)NH-bencilo.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, donde

R_{40} es fenilo o alquilo C_1-C_8, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3

1440
1448

grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o CF_3; y

R_{51} es, en cada caso en forma independiente, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CF_3$, halógeno, $-CF_3$, OH, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, hidroxialquilo C_1-C_{10}, hidroxialcoxi C_1-C_4, aminoalcoxi, NH(alquil C_1-C_6)-alcoxi, N(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)-alcoxi,

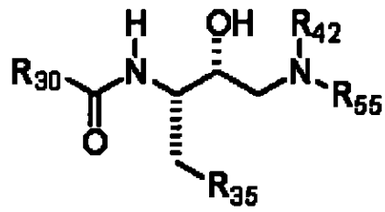
donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6 y bencilo, donde el grupo fenilo está insustituido o sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, metoxi, etoxi o halógeno o

donde en cada caso R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman, de modo independiente, un anillo pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, o $-C(O)NH_2$.

31. Un compuesto de la fórmula:

1441

1449



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_{30} está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirazolopirimidinilo, oxa-aza-benzoazulenilo, isoxazolilo, triazolopiridinilo, pirrolidinonilo, tetrahidrotia-azafluorenilo, piridilo, piperidinilo, dihidrociclopentaquinolinilo, furilo, naftotienilo, ftalazinonilo, tiadiazolilo, tienopirimidinonilo, oxadiaza-ciclopentanaftalenilo, dihidrobenzodioxepinilo, cromanonilo, cromenonilo, oxazolidinilo, purinilo, oxaxolilo, tiazolilo, piridazinonilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranopiridinilo, diazepanilo, ciclopropilo, dihidronaftoisoxazolilo, benzoindazol, dihidrociclopentacromenonilo, imidazopirazolilo, tetrahidrociclopentacromenonilo, dihidroquinolinonilo, piridilo, isocromanilo, quinazolinonilo, pirazolopiridinilo, dihidrobenzotiofendióxido, dihidrofurobenzoisoxazolilo, dihidropirimidindionilo, tienopirazolilo, oxazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidronaftalenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidrociclopentatienilo,

1442
1450

tetrahidrociclopentapirazolilo, tetrahidropirazoloazepinilo, indazolilo, tetrahidrocicloheptaisoxazolilo, tetrahidroindolonilo, pirrolidinilo, tienopiridinilo, dioxodihidrobenzoisotiazolonilo, triazolopirimidinilo, tienilo, dihidrotienopirimidinonilo y benzooxadiazolilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por fenilo, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por fenilo o (alquil C_1-C_4)fenilo, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos hidroxi, -C(O)$NR_{31}R_{32}$, -NR_{31}-SO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos R_{33}, -SO_2-NH(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos R_{33}, -SO_2-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos R_{33}, -SO_2-NH(alquil C_1-C_6)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alcoxi C_1-C_4 o halógeno,-O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_6)-O-fenilo, -(alquil C_1-C_6)-O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, triazolidin-3,5-diona, halógeno, -NHC(O)NH_2, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH_2, -N(alquil C_1-

1451

C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)tienilo, -(alquil C_1-C_6)furanilo, -S-(alquil C_1-C_6)fenilo, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, -C(O)-$NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, ditiano, $-NHC(S)NH_2$, -NHC(S)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(S)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-CO_2$(alquilo C_1-C_6), tetrahidropirano, fenilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, F, Cl o Br, piridina, -alquinil C_2-C_4-fenilo, -O-cicloalquilo C_3-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-R_{33}, benzo[1,2,5]oxadiazol, -C(O)-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por NH_2, N(alquilo C_1-C_6) o N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6); -C(O)NH-fenilo, -C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, -(alquil C_1-C_6)-S-piridina, -(alquil C_1-C_6)-SO_2-piridina, -(tioalcoxi C_1-C_6)-piridina,

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-$C(O)NH_2$, -(alquil C_1-C_6)-C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)fenilo, -(alquil C_1-C_6)piridilo, -C(O)furanilo, (alquil C_1-C_6)-tetrahidrofurano, donde los grupos fenilo y piridilo están insustituidos o

1452

sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, halógeno o

R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros o un anillo heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente fundido con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y cada uno está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, -C(O)NH_2, -C(O)NH-(alquil C_1-C_6)-fenilo,;

R_{33} en cada caso es, independientemente, H, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(fenilo);

R_{35} es fenilo, cicloalquilo C_3-C_8, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_1-C_6, furanilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6);

R_{42} es H, alquilo C_1-C_6, bencilo, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6) o -NHC(O)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo,

R_{55} es ciclohexilo; ciclopentilo; azepanona; fenilo;

1445
1453

piperidinilo; $-SO_2$-fenilo; pirrolidinilo; o 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina; donde cada uno está opcionalmente sustituido por $-C(O)NH_2$; $-C(O)NH$(alquilo C_1-C_6); $-C(O)N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6); alcoxicarbonilo C_1-C_6; $-O-$(alquil C_1-C_6)$-C(O)NR_{31}R_{32}$; -(alquil C_1-C_6)-fenilo; 4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona; cicloalquilo C_5-C_6 que está opcionalmente sustituido por un grupo CN, feniloxi donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por -NHC(O)alquilo C_1-C_6, $-N$(alquil C_1-C_6)$-C(O)$alquilo C_1-C_6, donde

R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiamorfolina, donde cada anillo está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-imidazol, donde el imidazol está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo C_1-C_4 o hidroxi(C_1-C_6 alquilo), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 anillo fenil o R_{42}, R_{55} y el nitrógeno al que están unidos forman un grupo tetrahidroisoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo o isoquinolinilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CN, OH y fenilo, donde el fenilo está

1AA6
454

opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, donde

R_{30} está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirrolidinonilo, piridilo, piperidinilo, furilo, ciclopropilo y tienilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en

alquilo C_1-C_{10}, hidroxi, hidroxialquil C_1-C_{10}-alcoxi C_1-C_6, $-NR_{31}-SO_2-$(alquilo C_1-C_6), $-SO_2-NH$(alquilo C_1-C_6), $-SO_2-N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), halógeno, $-NHC(O)NH_2$, $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)NH_2$, $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)NH$(alquilo C_1-C_6), $-N$(alquil C_1-C_6)$C(O)N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)$ $-NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, alquinilfenilo C_2-C_4, -O-cicloalquilo C_3-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-R_{33}, benzo[1,2,5]oxadiazol, $-C(O)-$(alquilo C_1-C_6;

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-$C(O)NH_2$, -(alquil C_1-C_6)-$C(O)NH$(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-$C(O)N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-

1455

NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), bencilo y -C(O)furanilo, donde

los grupos fenilo y piridilo están insustituidos o sustituidos por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4 o halógeno o R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros o un anillo heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6 o $-C(O)NH_2$;

R_{35} es fenilo, cicloalquilo C_3-C_6 -S-fenilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente entre sí, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, OCF_3, halógeno, -O-bencilo, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6);

R_{42} es H, alquilo C_1-C_6, bencilo, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6) o -NHC(O)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo,

R_{55} es ciclohexilo; azepanona; fenilo; piperidinilo; $-SO_2$-fenilo; pirrolidinilo; ó 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina; donde cada uno está opcionalmente sustituido por $-C(O)NH_2$; alcoxicarbonilo C_1-C_6; -O-(alquil C_1-C_6)-

1456

$C(O)NR_{31}R_{32}$; -(alquil C_1-C_6)-fenilo; 4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona; ciclopentilo que está opcionalmente sustituido por un grupo CN, feniloxi donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por -NHC(O)alquilo C_1-C_6, donde

R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina, donde cada anillo está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, OH, -(alquil C_1-C_6)-imidazol donde el imidazol está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo C_1-C_4 o hidroxi(C_1-C_6 alquilo), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 anillo fenilo o R_{42}, R_{55} y el nitrógeno al que están unidos forman un grupo tetrahidroisoquinolinilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CN, OH y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, donde

R_{30} está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo o piperidinilo, donde cada uno de los

anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en

alquilo C_1-C_{10}, hidroxi, hidroxialquil C_1-C_{10}-alcoxi C_1-C_6, halógeno, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)-NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, -O-cicloalquilo C_3-C_6, -C(O)-(alquilo C_1-C_6);

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), bencilo y -C(O)furanilo, donde

el grupo fenilo está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3, grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4 o halógeno o

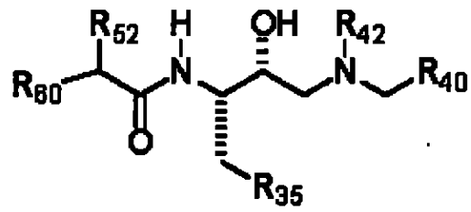
R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6 o $-C(O)NH_2$;

R_{35} es fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo o -S-fenilo, cada

1450.

uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, OCF_3, halógeno, -O-bencilo, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6).

34. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_{35} es fenilo, cicloalquilo C_3-C_8, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_1-C_6, furanilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6);

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -fenilbenzotienilo, -fenil-tienilo, -fenil-furanilo, -fenil-pirimidinilo, -fenil-isooxazolilo, -C(O)-piridilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-

SO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), CN, -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquil C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4, -(alquil C_1-C_4)-R_{33}, alquilo C_1-C_8, -(alquil C_1-C_4)-NHC(O)-(alquilo C_1-C_4), $-C(O)NH_2$, donde cada uno de los anillos anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO, $-NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), -N(alquil C_1-C_4)SO_2-(alquilo C_1-C_4), donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos,

R_{42} es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por OH; bencilo; -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6); -NHC(O)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo; $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6); $-CO_2$-(bencil); o -C(O)-(alquilo C_1-C_6);

R_{52} es H, fenilo, -NHC(O)-(alquil C_1-C_6)-(tioalcoxi C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)-(alquil C_1-C_6)-(tioalcoxi C_1-C_6), OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, mono o di(alquil C_1-C_6)amino, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por un fenilo, -N(alquil C_1-C_6)C(O)-(alquilo C_1-C_6), donde cada uno de los grupos alquilo está opcionalmente sustituido por un fenilo, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_{10}), $-NHCO_2$-bencilo o $-NH_2$ y

R_{60} es -L-V-R_{65}, alquilo C_1-C_8 o hidroxialquilo C_1-C_8, donde

1460

los grupos alquilo o hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 grupos L-V-R_{65}, donde

L está ausente, -C(O)-, $-CO_2-$, -C(O)NH-; -C(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NHC(O)-, -N(alquil C_1-C_6)-C(O)-, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(CH_2)_{0-4}-$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(CH_2)_{0-4}-$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(CH_2)_{0-4}-$, -NHC(O)NH-, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH-, -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NH-, -N(bencil)-, -N(fenilo)-, $-(CH_2)_{0-4}-NHSO_2-(CH_2)_{0-4}-$, -N(alquil C_1-C_6)SO_2-, $-SO_2NH-$, $-SO_2N$(alquil C_1-C_6)- o alquenilo C_2-C_6; o

V está ausente, $-(CH_2)_{0-4}-C(O)NH-$, $-(CH_2)_{0-4}-C(O)N$(alquil C_1-C_6)-, ciclopropilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo C_1-C_4, =NH, =NOH, =N-alcoxi, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 OH; o -CH(fenilo)-, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, de modo independiente, halógeno u OH; ciclopentilo; ciclohexilo; o -CH(fenil)-;

R_{65} es ciclohexilo; ciclopentilo; fenilo; -(alquil C_1-C_6)-fenilo; NH_2; mono o di(alquil C_1-C_{10})amino, donde el grupo o grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, ciclopropilo, fenilo u OH; oxadiazolilo; triazolopirimidinilo; triazolilo; tiadiazolilo; 3H-quinazolin-2-onilo; pirimidinilo; piridilo; piridil N-óxido; -(alquil C_1-C_6)-piridilo; piperazinilo; ftalazinilo; tetrahidro-tiofenil

1461

1,1-dióxido; tetrazolilo; cicloalquil C_3-C_6-alquilo C_1-C_6; -(alquil C_1-C_4)-SO_2-(alquilo C_1-C_4); -SO_2-(alquilo C_1-C_6); benzotiazolilo; hexahidroisoindol-1,3-dionilo; benzimidazolilo; benzoxazolilo; [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo; [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinilo, tiazolilo; tiadiazolilo; imidazo[1,2-a]piridina; 3-azabiciclo[3,2,2]nonano; pirrolidinonilo; diazepanilo; benzo[1,2,5]tiadiazolilo; -$NHSO_2$-(4-metilfenilo); [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzopirrolidinonilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; tiomorfolinil S-óxido; tiomorfolinil S,S-dióxido; 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen 1,1-dióxido; pirrolidinilo; [1,2,4]oxadiazol; alquilo C_1-C_{10}; isoxazolilo; 2,3-dihidro-1H-indolilo; quinazolinonilo; quinazolinilo; piperidilo; -CO_2-(alquilo C_1-C_6); dibenzofuranilo; dihidroindolinonilo; triazolobenzimidazolilo; benzotriazolilo; tetrahidrobenzofuranonilo; benzofuranilo; dihidrobenzofuranilo, tetrahidrofuranilo; furanilo; oxazolopiridinilo; tetrahidrobenzotienilo; dihidropurinildiona; indolilo; tienilo; imidazolilo; ciclohexanonilo; naftilo; tetrahidrotienil S,S-dióxido; cromanilo; isoindolinonilo; [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinilo; -fenil-oxazolidinonilo; 3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo; dihidrotiazolilo; benzodioxinilo; 2,3-dihidrobenzimidazolidinonilo;

7ASA 1462

tetrahidrociclopenta[b]cromenonilo; 1-H-benzo[g]indazolilo; 4,5-dihidronafto[2,1-d]isoxazolilo; tetraazolo[1,5-b]piridazinilo; pirrolilo; dihidropirazolidinonilo; $-NHSO_2NH_2$; $-N(alquil\ C_1-C_6)SO_2NH_2$; $-N(alquil\ C_1-C_6)SO_2NH(alquilo\ C_1-C_6)$; $-N(alquil\ C_1-C_6)SO_2N(alquil\ C_1-C_6)(alquilo\ C_1-C_6)$; $-NHSO_2NH(alquilo\ C_1-C_6)$; $-NHSO_2N(alquil\ C_1-C_6)(alquilo\ C_1-C_6)$; tetrahidrobenzotienilo; imidazolidinildiona; diazepanonilo; o dihidroantracenildiona; donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, CF_3, halógeno, fenilo, $-(alquil\ C_1-C_4)$-fenilo, $-C(O)$fenilo, pirrolidin-diona, alcoxi C_1-C_6, $-C(O)$-furano, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(O)N(alquil\ C_1-C_6)(alquilo\ C_1-C_6)$, ciclopropilo, $-(CH_2)_{0-4}$-ciclopentilo, benzoxazolilo, piridina, $-NHC(O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-N(alquil\ C_1-C_6)C(O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(O)alquilo\ C_1-C_6$, $-CO_2H$, $-NHSO_2-(alquilo\ C_1-C_8)$, $-N(alquil\ C_1-C_6)SO_2-(alquilo\ C_1-C_8)$, $(alcoxi\ C_1-C_6)$, OH, oxazolilo, $(tioalcoxi\ C_1-C_6)$ o CN.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, donde

R_{35} es fenilo, ciclohexilo, -S-fenilo o benzodioxol, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, metilo, etilo,

TASS 1463

metoxi, etoxi, OH, halógeno, CF_3, OCF_3, -O-bencilo, $-CO_2-$(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6);

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(ciclopentilo), -(alquil C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4), alquilo C_1-C_8, -(alquil C_1-C_4)-NHC(O)-(alquilo C_1-C_4), -$C(O)NH_2$, donde cada uno de los anillos anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -O-bencilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos,

R_{42} es H, alquilo C_1-C_6 o bencilo;

R_{52} es H, -NHC(O)-(alquil C_1-C_6)-(tioalcoxi C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)-(alquil C_1-C_6)-(tioalcoxi C_1-C_6), OH, alquilo C_1-C_4 y

R_{60} es -L-V-R_{65}, alquilo C_1-C_8 o hidroxialquilo C_1-C_8, donde los grupos alquilo o hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 grupos L-V-R_{65}, donde

L está ausente, -C(O)-, $-CO_2-$, -C(O)NH-, -C(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NHC(O)-, -N(alquil C_1-C_6)-C(O)-, $-SO_2-$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-$(CH_2)_{0-4}$-, -$(CH_2)_{0-4}$-S-$(CH_2)_{0-4}$-, -NHC(O)NH-, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH-, -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NH-, -N(bencil)-, -$(CH_2)_{0-4}$--$NHSO_2$-$(CH_2)_{0-4}$-, -N(alquil C_1-C_6)SO_2-, $-SO_2NH-$

1464

, $-SO_2N$(alquilo C_1-C_6)- y

V está ausente, -C(O)NH-, -C(O)N(alquil C_1-C_6)-, ciclopropilo,

R_{65} es ciclohexilo; ciclopentilo; fenilo; -(alquil C_1-C_6)-fenilo; NH_2; mono o di(alquil C_1-C_6)amino, donde el grupo o grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, ciclopropilo, fenilo u OH; oxadiazolilo; triazolopirimidinilo; triazolilo; tiadiazolilo; 3H-quinazolin-2-onilo; pirimidinilo; piridilo; piridil N-óxido; -(alquil C_1-C_6)-piridilo; piperazinilo; ftalazinilo; tetrahidro-tiofenil 1,1-dióxido; tetrazolilo; cicloalquilo C_3-C_6-alquilo C_1-C_6; -(alquil C_1-C_4)-SO_2-(alquil C_1-C_4)-; benzotiazol; hexahidro-isoindol-1,3-dionilo; benzimidazolilo; benzoxazolilo; [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo; tiazolilo; tiadiazolilo; imidazo[1,2-a]piridina; alquilo C_1-C_6; 3-aza-biciclo[3,2,2]nonano; pirrolidinonilo; diazepanilo; benzo[1,2,5]tiadiazolilo; $-NHSO_2$-(4-metilfenilo); [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzopirrolidinonilo; tiomorfolinil S-óxido; 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen 1,1-dióxido; pirrolidinilo; [1,2,4]oxadiazol; alquilo C_1-C_{10}; isoxazolilo; 2,3-dihidro-1H-indolilo; donde cada uno de los

1465

anteriores está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, CF_3, halógeno, fenilo, -(alquil C_1-C_4)-fenilo, -C(O)fenilo, pirrolidin-diona, alcoxi C_1-C_6, -C(O)-furano, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), ciclopropilo, benzoxazol, piridina, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)-(alquilo C_1-C_6), -C(O)alquilo C_1-C_6.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36, donde

R_{35} es fenilo, ciclohexilo, -S-fenilo, benzodioxol, furanilo o tienilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, metilo, etilo, metoxi, etoxi, OH, halógeno, CF_3, OCF_3, -O-bencilo, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_2)-(cicloalquilo C_5-C_6);

R_{40} es fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_4)-(ciclopentilo), alquilo C_1-C_8, -(alquil C_1-C_4)-NHC(O)-(alquilo C_1-C_4), -C(O)NH_2, donde cada uno de los anillos anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -O-bencilo, donde el fenilo

1466

está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos,

R_{42} es H, alquilo C_1-C_6 o bencilo;

R_{52} es H, -NHC(O)-(alquil C_1-C_6)-(tioalcoxi C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)-(alquil C_1-C_6)-(tioalcoxi C_1-C_6), OH, alquilo C_1-C_4 y

R_{60} es -L-R_{65} o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos L-R_{65}, donde

L está ausente, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NHC(O)-, -N(alquil C_1-C_6)-C(O)-, $-SO_2-$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-$(CH_2)_{0-4}$-, -S-, -NHC(O)NH-, -NH-, -N(bencil)-, $-(CH_2)_{0-4}-NHSO_2-(CH_2)_{0-4}-$, -N(alquil C_1-C_6)SO_2-, $-SO_2NH-$, $-SO_2$N(alquilo C_1-C_6)-.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, donde

R_{35} es fenilo; halofenilo, dihalofenilo; trihalofenilo; tetrahalofenilo; pentahalofenilo; fenilo sustituido por un halógeno y un grupo benciloxi; fenilo sustituido por un halógeno y un grupo alquilo; benciloxifenilo; ciclohexilo; (alcoxi C_1-C_4)carbonilfenilo; (alcoxi C_1-C_4)fenilo; -S-fenilo o benzodioxol;

R_{40} es fenilo o -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi o -O-bencilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos,

1467

R_{42} es H.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38, donde

R_{35} es un halofenilo, dihalofenilo, trihalofenilo, fenilo sustituido por un halógeno y un grupo benciloxi; fenilo sustituido por un halógeno y un grupo alquilo; benciloxifenilo o (alcoxi C_1-C_4)fenilo.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde

R_{30} es piridilo o pirimidilo, donde cada uno está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por 1 fenilo ó 1 CN; OH, hidroxialquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por fenilo o (alquil C_1-C_4)fenilo, C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, hidroxi o fenilo; haloalquilo, haloalcoxi, $(CH_2)_{0-4}C(O)NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}-SO_2-$(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno o R_{33}, $-SO_2-$NH(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH, alcoxi o R_{33}; -

1468

(alquil C_1-C_6)-SO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH, alcoxi C_1-C_4 o R_{33}; -SO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, OH o alcoxi C_1-C_4, -SO_2-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH o R_{33}; -SO_2-NH(alquil C_1-C_6)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alcoxi C_1-C_4 o halógeno, -(alquil C_1-C_6)-O-fenilo, -(alquil C_1-C_6)-O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, triazolidin-3,5-diona, halógeno, -NHC(O)NH_2, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH_2, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)tienilo, -(alquil C_1-C_6)furanilo, -S-(alquil C_1-C_6)fenilo, -$SO_2NR_{31}R_{32}$, -C(O)-$NR_{31}R_{32}$, -$NR_{31}R_{32}$, ditiano, -NHC(S)NH_2, -NHC(S)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(S)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -CO_2(alquilo C_1-C_6), tetrahidropirano, fenilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, F, Cl o Br; piridina, alquinilfenilo C_2-C_4, -O-cicloalquilo

1469

C_3-C_8, -O-(alquil C_1-C_6)-R_{33}; pirrol opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo; 2,3-dihidro-benzofurano; benzo[1,2,5]oxadiazol, -C(O)-(alquilo C_1-C_{10}), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por NH_2, N(alquilo C_1-C_6) o N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6); -C(O)NH-fenilo, -C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, -(alquil C_1-C_6)-S-piridina, -(alquil C_1-C_6)-SO_2-piridina, -(tioalcoxi C_1-C_6)-piridina, tiazol opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, pirazol, -S-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, CN u OH; indol, (tioalcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), alquinilo C_2-C_8, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_{10}), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por OH; -NHC(O)NH(cicloalquilo C_3-C_8), -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(cicloalquilo C_3-C_8), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8), -(alcoxi C_1-C_6)-(tioalcoxi C_1-C_6); -CO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por fenilo; -C(O)-furano; e imidazolilo;

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste

1462 1470

en hidrógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, hidroxialquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(alquilo C_1-C_6), donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 átomos de halógeno seleccionados de modo independiente; $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$imidazolilo, -(alquil C_1-C_6)-$C(O)NH_2$, -(alquil C_1-C_6)-C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)fenilo, -(alquil C_1-C_6)piridilo, -C(O)furanilo, (alquil C_1-C_6)-tetrahidrofurano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CO_2-$(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-furanilo, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$tienilo, -pirrolidinil-bencilo, -(tioalcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), -C(O)-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_6), -(alqueniloxi C_2-C_6), -(alquil C_1-C_6)$-CO_2-$(alquilo C_1-C_6) y -C(O)-piperidinilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6; donde

los grupos fenilo y piridilo están insustituidos o sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, halógeno o

R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un

1471

heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros o un anillo heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente fundido con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, -C(O)NH_2, -C(O)NH-(alquil C_1-C_6)-fenilo; y

R_{33} es, en cada caso independientemente, H, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(fenilo), N(alquil C_1-C_6)(bencilo).

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, donde

R_{35} es fenilo; halofenilo, dihalofenilo; trihalofenilo; tetrahalofenilo; pentahalofenilo; fenilo sustituido por un halógeno y un grupo benciloxi; fenilo sustituido por un halógeno y un grupo alquilo; benciloxifenilo; ciclohexilo; (alcoxi C_1-C_4)carbonilfenilo; (alcoxi C_1-C_4)fenilo; -S-fenilo o benzodioxol.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41, donde

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -fenilbenzotienilo, -fenil-tienilo, -fenil-furanilo, -fenilpirimidinilo, -fenil-isoxazolilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, CN, -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_3-C_6), -

(alquilo C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-R_{33}, alquilo C_1-C_8, piridilo o pirimidilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO o -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4).

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, donde

R_{30} es piridilo o pirimidilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en -$SO_2NR_{31}R_{32}$, -C(O)-$NR_{31}R_{32}$, -$NR_{31}R_{32}$, alquilo C_1-C_4, halógeno, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(C_1-C_6 alquil)fenilo y -(alquil C_1-C_6)piridilo, donde

R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquil C_1-C_6)-, (alquil C_1-C_6)-C(O)NH_2, -(alquil C_1-C_6)-C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6),

1473

-(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)fenilo, -(alquil C_1-C_6)piridilo, -C(O)furanilo, (alquil C_1-C_6)-tetrahidrofurano o R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo o pirimidilo, cada uno de los cuales está opcionalmente fundido con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, -C(O)NH_2, -C(O)NH-(alquil C_1-C_6)-fenilo.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43, donde

R_{40} es fenilo, piridilo o pirimidilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, CF_3, -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO o -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4).

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, donde

R_{35} es fenilo; halofenilo o dihalofenilo.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 45, donde

R_{30} es piridilo que está insustituido o sustituido por 1 ó 2

1466

1474

grupos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH_2, -C(O)N(alquenil C_2-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8), -C(O)NH(cicloalquilo C_3-C_8), -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), C(O)-(pirrolidina) opcionalmente sustituido por 1 ó dos grupos que son, independientemente, alcoxialquilo o hidroxi, halógeno, -C(O)N(hidroxialquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH(alcoxialquilo), -C(O)N(alcoxialquil)(alcoxialquilo), -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alcoxialquilo), -C(O)N(hidroxialquil C_1-C_6)(alquilo), -$NHSO_2CF_3$, -N(alquil C_1-C_6)-SO_2-tienilo, -N(hidroxialquil C_1-C_6)SO_2-(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)alquilo C_1-C_4, oxazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, tiazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, pirazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, imidazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, isoxazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, pirimidinilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo o halógeno, -$NHSO_2CH_3$, -$NHSO_2$-imidazolilo, donde el anillo imidazol está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, -N(alquil C_1-C_6)SO_2(alquilo C_1-C_6), -SO_2NH-hidroxialquilo C_1-C_6, -SO_2NH-C_1-C_6 alquil-NH(alquilo C_1-C_4), -SO_2-piperazinilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, -SO_2-

pirrolidina opcionalmente sustituida por 1 ó 2 grupos metilo, $-SO_2$-piperidina opcionalmente sustituida por 1 ó 2 grupos alquilo C_1-C_4, $-SO_2N$(hidroxialquil C_1-C_4)(hidroxialquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), alquinilo C_2-C_6, $-SO_2$-(hidroxialquilo C_1-C_6), $-SO_2NH$(hidroxialquilo C_1-C_6), $-SO_2N$(alquil C_1-C_6)(hidroxialquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2-(alquilo C_1-C_4) o -C(O)-(alquilo C_1-C_{10}).

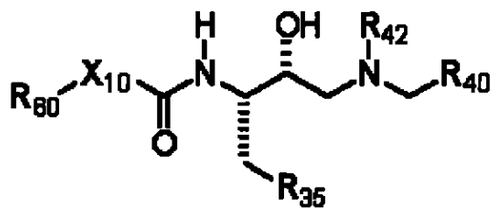
46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, donde

R_{30} es piridilo que está insustituido o sustituido por al menos un grupo que es $-SO_2NH$-propil-OH, $-SO_2NH$-etil-OH, $-SO_2NH$-etil-OCH_3, $-SO_2NH$-$CH(CH_3)2$-CH_2OH, $-SO_2NH$-($CH_2CH(OH)CH_3$), $-SO_2NH$-etil-$NH(CH_3)$, $-SO_2NH(-CH_2CH_2OH)_2$, $-SO_2NHCH(CH_3)CH_2OH$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_2CH(OH)CH_3)$, $-SO_2$-pirrolidina, $-SO_2$-(2,6-dimetilpiperidina), $-SO_2$-(2-propilpiperidina), $-SO_2$-(hidroxipropilo), -C(O)-(2-metoximetilpirrolidina), -C(O)-(2-metilpirrolidina), -C(O)-(2,6-dimetilpirrolidina), -C(O)-(2-hidroximetilpirrolidina), -C(O)N(metil)(etilo), -C(O)N(metil)(propilo), -C(O)N(metil)(butilo), -C(O)N(propil)(butilo), -C(O)N(alil)(ciclopentilo), -C(O)N(alil)(ciclohexilo), -C(O)N(metil)(metilo), -C(O)N(etil)(etilo), -C(O)N(butil)(butilo), -C(O)N(isopropil)(isopropilo), -C(O)N(propil)(propilo), -

1476

C(O)N(metil)(ciclohexilo), -C(O)N(etil)(ciclohexilo), -C(O)NH(ciclobutilo), -C(O)NH(ciclopentilo), -C(O)N(CH_3)(ciclopentilo), -C(O)NH(2-metilciclohexilo), -C(O)NH(pentilo), -C(O)N(pentil)(pentilo), -C(O)NH(isopentilo), -C(O)NH(etoxietilo), -C(O)N(CH_3)(metoxietilo), -C(O)N(propil)(metoxietilo), -C(O)N(metoxietil)(metoxietilo), -C(O)N(etoxietil)(etoxietilo), -C(O)N(etil)(metoxietilo), -C(O)N(propil)(hidroxietilo), -C(O)N(hidroxietil)(etilo), etinilo, metilo, bromo, -N(CH_3)SO_2(CH_3), -N(CH_3)SO_2-tienilo, -N(hidroxipropil)SO_2CH_3, -(CH_2)-SO_2-(CH_3) o -C(O)-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$.

47. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

X_{10} es -O-, -S-, -NH-, -N(alquil C_1-C_6)-, -N(fenilo)-, -N(bencil)-, -N(CO_2-alquilo C_1-C_6)-; -N(CO_2-alquilfenilo C_1-C_6)- o haloalquilo;

R_{35} es fenilo, cicloalquilo C_3-C_8, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_1-C_6, furanilo, cada uno de los cuales

A69
1477

está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6);

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -fenilbenzotienilo, -fenil-tienilo, -fenil-furanilo, -fenilpirimidinilo, -fenil-isooxazolilo, -C(O)-piridilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), CN, -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquil C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4, -(alquil C_1-C_4)-R_{33}, alquilo C_1-C_8, -(alquil C_1-C_4)-NHC(O)-(alquilo C_1-C_4), -$C(O)NH_2$, donde cada uno de los anillos anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halo(alquilo C_1- C_4), -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO, -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), -N(alquil C_1-C_4)SO_2-(alquilo C_1-C_4), donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos,

R_{42} es H, alquilo C_1-C_6, bencilo, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6) o -NHC(O)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo;

A70
1478

R_{52} es H, fenilo, -NHC(O)-(alquil C_1-C_6)-(tioalcoxi C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)-(alquil C_1-C_6)-(tioalcoxi C_1-C_6), OH, alquilo C_1-C_6, mono o di(alquil C_1-C_6)amino, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por un fenilo, -N(alquil C_1-C_6)C(O)-(alquilo C_1-C_6), donde cada uno de los grupos alquilo está opcionalmente sustituido por un fenilo, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_{10}), -$NHCO_2$-bencilo o -NH_2 y

R_{60} es -L-V-R_{65}, alquilo C_1-C_8 o hidroxialquilo C_1-C_8, donde los grupos alquilo o hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 grupos L-V-R_{65}, donde

L está ausente, -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NH-, -C(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NHC(O)-, -N(alquil C_1-C_6)-C(O)-, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$(CH_2)_{0-4}$-, -$(CH_2)_{0-4}$-O-$(CH_2)_{0-4}$-, -$(CH_2)_{0-4}$-S-$(CH_2)_{0-4}$-, -NHC(O)NH-, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH-, -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquilo C_1-C_6)-, -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NH-, -N(bencil)-, -N(fenilo)-, -$(CH_2)_{0-4}$-$NHSO_2$-$(CH_2)_{0-4}$-, -N(alquil C_1-C_6)SO_2-, -SO_2NH-, -SO_2N(alquil C_1-C_6)- o

V está ausente, -$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH-, -$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(alquil C_1-C_6)-, ciclopropilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo C_1-C_4, =NH, =NOH, =N-alcoxi, alquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 OH o -CH(fenilo)-, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos

1471
1479

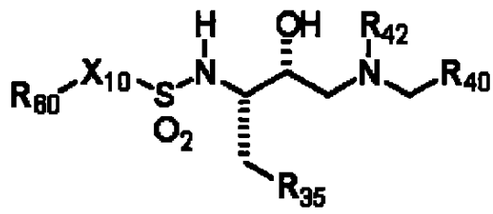
que son halógeno u OH;

R_{65} es ciclohexilo; ciclopentilo; fenilo; -(alquil C_1-C_6)-fenilo; NH_2; mono o di(alquil C_1-C_{10})amino, donde el o los grupos alquilo o están opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, ciclopropilo, fenilo u OH; oxadiazolilo; triazolopirimidinilo; triazolilo; tiadiazolilo; 3H-quinazolin-2-onilo; pirimidinilo; piridilo; piridil N-óxido; -(alquil C_1-C_6)-piridilo; piperazinilo; ftalazinilo; tetrahidro-tiofenil 1,1-dióxido; tetrazolilo; cicloalquil C_3-C_6-alquilo C_1-C_6; -(alquil C_1-C_4)-SO_2-(alquil C_1-C_4)-; benzotiazol; hexahidro-isoindol-1,3-dionilo; benzimidazolilo; benzoxazolilo; [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo; tiazolilo; tiadiazolilo; imidazo[1,2-a]piridina; alquilo C_1-C_6; 3-aza-biciclo[3,2,2]nonano; pirrolidinonilo; diazepanilo; benzo[1,2,5]tiadiazolilo; -$NHSO_2$-(4-metilfenilo); [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzopirrolidinonilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; tiomorfolinil S-óxido; tiomorfolinil S,S-dióxido; 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen 1,1-dióxido; pirrolidinilo; [1,2,4]oxadiazol; alquilo C_1-C_{10}; isoxazolilo; 2,3-dihidro-1H-indolilo; quinazolinonilo, quinazolinilo, piperidilo, alcoxi

1480

C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo o C_2-C_6 alquinilo; donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, CF_3, halógeno, fenilo, -(alquil C_1-C_4)-fenilo, -C(O)fenilo, pirrolidindiona, alcoxi C_1-C_6, -C(O)-furano, -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), ciclopropilo, -$(CH_2)_{0-4}$-ciclopentilo, benzoxazolilo, piridina, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)-(alquilo C_1-C_6), -C(O)alquilo C_1-C_6, $-CO_2H$, $-NHSO_2$-(alquilo C_1-C_8), -N(alquil C_1-C_6)SO_2-(alquilo C_1-C_8), $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6).

48. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

X_{10} es -O-, -S-, -NH-, -N(alquilo C_1-C_6);

R_{35} es fenilo, cicloalquilo C_3-C_8, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_1-C_6, furanilo, cada uno de los cuales

1481

está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6);

R_{40} es fenilo, -fenil-piridina, bifenilo, -fenilbenzotienilo, -fenil-tienilo, -fenil-furanilo, -fenilpirimidinilo, -fenil-isooxazolilo, -C(O)-piridilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), CN, -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquil C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4, -(alquil C_1-C_4)-R_{33}, alquilo C_1-C_8, -(alquil C_1-C_4)-NHC(O)-(alquilo C_1-C_4), -$C(O)NH_2$, donde cada uno de los anillos anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -O-(alquil C_1-C_4)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, -CHO, -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_4), -N(alquil C_1-C_4)SO_2-(alquilo C_1-C_4), donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos,

R_{42} es H, alquilo C_1-C_6, bencilo, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6) o -NHC(O)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo;

1482

R_{52} es H, fenilo, -NHC(O)-(alquil C_1-C_6)-(tioalcoxi C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)-(alquil C_1-C_6)-(tioalcoxi C_1-C_6), OH, alquilo C_1-C_6, mono o di(alquil C_1-C_6)amino, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por un fenilo, -N(alquil C_1-C_6)C(O)-(alquilo C_1-C_6), donde cada uno de los grupos alquilo está opcionalmente sustituido por un fenilo, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_{10}), -$NHCO_2$-bencilo o -NH_2 y

R_{60} es -L-V-R_{65}, alquilo C_1-C_8 o hidroxialquilo C_1-C_8, donde los grupos alquilo o hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 grupos L-V-R_{65}, donde

L está ausente, -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NH-, -C(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NHC(O)-, -N(alquil C_1-C_6)-C(O)-, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$(CH_2)_{0-4}$-, -$(CH_2)_{0-4}$-O-$(CH_2)_{0-4}$-, -$(CH_2)_{0-4}$-S-$(CH_2)_{0-4}$-, -NHC(O)NH-, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH-, -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NH-, -N(bencil)-, -N(fenilo)-, -$(CH_2)_{0-4}$-$NHSO_2$-$(CH_2)_{0-4}$-, -N(alquil C_1-C_6)SO_2-, -SO_2NH-, -SO_2N(alquil C_1-C_6)- o

V está ausente, -$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH-, -$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(alquil C_1-C_6)-, ciclopropilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo C_1-C_4, =NH, =NOH, =N-alcoxi, alquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 OH o -CH(fenilo)-, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son halógeno u OH;

1483

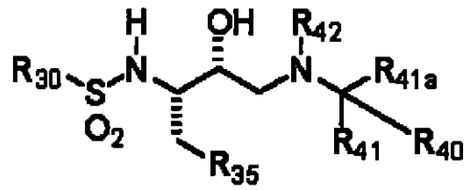
R_{65} es ciclohexilo; ciclopentilo; fenilo; -(alquil C_1-C_6)-fenilo; NH_2; mono o di(alquil C_1-C_{10})amino, donde el o los grupos alquilo o están opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, ciclopropilo, fenilo u OH; oxadiazolilo; triazolopirimidinilo; triazolilo; tiadiazolilo; 3H-quinazolin-2-onilo; pirimidinilo; piridilo; piridil N-óxido; -(alquil C_1-C_6)-piridilo; piperazinilo; ftalazinilo; tetrahidro-tiofenil 1,1-dióxido; tetrazolilo; cicloalquilo C_3-C_6-alquilo C_1-C_6; -(alquil C_1-C_4)-SO_2-(alquil C_1-C_4)-; benzotiazol; hexahidro-isoindol-1,3-dionilo; benzimidazolilo; benzoxazolilo; [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo; tiazolilo; tiadiazolilo; imidazo[1,2-a]piridina; alquilo C_1-C_6; 3-aza-biciclo[3,2,2]nonano; pirrolidinonilo; diazepanilo; benzo[1,2,5]tiadiazolilo; -$NHSO_2$-(4-metilfenilo); [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzopirrolidinonilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; tiomorfolinil S-óxido; tiomorfolinil S,S-dióxido; 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen 1,1-dióxido; pirrolidinilo; [1,2,4]oxadiazol; alquilo C_1-C_{10}; isoxazolilo; 2,3-dihidro-1H-indolilo; quinazolinonilo, quinazolinilo, piperidilo, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente

1476

1484

sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, CF_3, halógeno, fenilo, -(alquil C_1-C_4)-fenilo, -C(O)fenilo, pirrolidin-diona, alcoxi C_1-C_6, -C(O)-furano, -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), ciclopropilo, -$(CH_2)_{0-4}$-ciclopentilo, benzoxazolilo, piridina, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)-(alquilo C_1-C_6), -C(O)-alquilo C_1-C_6, -CO_2H, -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_8), -N(alquil C_1-C_6)SO_2-(alquilo C_1-C_8).

49. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_{30} está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirazolopirimidinilo, oxa-aza-benzoazulenilo, isoxazolilo, triazolopiridinilo, pirrolidinonilo, tetrahidrotia-azafluorenilo, piridilo, piperidinilo, dihidrociclopentaquinolinilo, furilo, naftotienilo, ftalazinonilo, tiadiazolilo, tienopirimidinonilo,

oxadiaza-ciclopentanaftalenilo, dihidrobenzodioxepinilo, cromanonilo, cromenonilo, oxazolidinilo, benzofenona, pirazinil mono-N-óxido, benzofuranilo, pirazolilo, -isoxazolil-fenilo, fenil-triazolilo, benzimidazolilo, indolilo, fenil-pirrolilo, cromanilo, isoquinolinilo, -tienil-tienilo, benzotienilo, -fenil-tiadiazolilo, cromanonilo, quinolinilo, -pirrolil-C(O)-fenilo, -fenil-O-fenilo, -fenil-oxazolilo, -pirrolidinonil-fenilo, -fenilpirimidinilo, -fenil-oxadiazolilo, biciclo[2,2,1]heptenilo, ciclopentilo, tieno[2,3-b]tiofeno, ciclohexilo, -fenil-imidazolilo, benzoxazol; dihidro-1H-indolilo; 2,3-dihidrobenzo[b]tiofen 1,1-dióxido; benzo[b]tiofen 1,1-dióxido; 2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol 1,1-dióxido; -fenil-tiazolilo; -fenil-pirazolilo, -fenil-C(O)- piperidilo, -fenil-C(O)-pirrolidinilo, -fenil-isoxazolilo, isoindolilo, purinilo, oxaxolilo, tiazolilo, piridazinonilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranopiridinilo, diazepanilo, ciclopropilo, dihidronaftoisoxazolilo, benzoindazol, dihidrociclopentacromenonilo, imidazopirazolilo, tetrahidrociclopentacromenonilo, dihidroquinolinonilo, piridil N-óxido, isocromanilo, quinazolinonilo, pirazolopiridinilo, dihidrobenzotiofendióxido, dihidrofurobenzoisoxazolilo, dihidropirimidindionilo, tienopirazolilo, oxazolilo,

1486

tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidronaftalenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidrociclopentatienilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, tetrahidropirazoloazepinilo, indazolilo, tetrahidrocicloheptaisoxazolilo, tetrahidroindolonilo, pirrolidinilo, tienopiridinilo, dioxodihidrobenzoisotiazolonilo, triazolopirimidinilo, tienilo, dihidrotienopirimidinonilo y benzooxadiazolilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por 1 fenilo ó 1 CN; OH, hidroxialquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por fenilo o (alquil C_1-C_4)fenilo, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, hidroxi o fenilo; haloalquilo, haloalcoxi, $(CH_2)_{0-4}C(O)NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}-SO_2-$(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno o R_{33}, $-SO_2-NH$(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH, alcoxi o R_{33}; -(alquil C_1-C_6)$-SO_2-$(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH, alcoxi C_1-C_4 o R_{33}; $-SO_2-$

(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, OH o alcoxi C_1-C_4, -SO_2-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH o R_{33}; -SO_2-NH(alquil C_1-C_6)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alcoxi C_1-C_4 o halógeno, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_6)-O-fenilo, -(alquil C_1-C_6)-O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, triazolidin-3,5-diona, halógeno, -NHC(O)NH_2, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH_2, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)tienilo, -(alquil C_1-C_6)furanilo, -S-(alquil C_1-C_6)fenilo, -$SO_2NR_{31}R_{32}$, -C(O)-$NR_{31}R_{32}$, -$NR_{31}R_{32}$, ditiano, -NHC(S)NH_2, -NHC(S)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(S)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -CO_2(alquilo C_1-C_6), tetrahidropirano, fenilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, F, Cl o Br; piridina, -alquinil C_1-C_4-fenilo, -O-cicloalquilo C_3-C_8, -O-(alquil C_1-C_6)-R_{33}; pirrol opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo; 2,3-dihidrobenzofurano; benzo[1,2,5]oxadiazol, -C(O)-(alquilo C_1-C_{10}), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por NH_2, N(alquilo C_1-C_6) o N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6); -C(O)NH-

1480

1486

fenilo, -C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, -(alquil C_1-C_6)-S-piridina, -(alquil C_1-C_6)-SO_2-piridina, -(tioalcoxi C_1-C_6)-piridina, tiazol opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, pirazol, S-(alquilo C_1-C_6), indol, (tioalcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), alquinilo C_2-C_8, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), alcanoilo C_1-C_{10}; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_{10}), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por OH;

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, hidroxialquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 átomos de halógeno seleccionados de modo independiente; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-imidazolilo, -(alquil C_1-C_6)-$C(O)NH_2$, -(alquil C_1-C_6)-C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)fenilo, -(alquil C_1-C_6)piridilo, -C(O)furanilo, (alquil C_1-C_6)-tetrahidrofurano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-furanilo, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-tienilo, donde

los grupos fenilo y piridilo están insustituidos o

sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, halógeno o

R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo 5, 6 ó 7 miembros o un anillo heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente fundido con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, -C(O)NH_2, -C(O)NH-(alquil C_1-C_6)-fenilo;

R_{33} en cada caso es, de modo independiente, H, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(fenilo), N(alquil C_1-C_6)(bencilo);

R_{35} es fenilo, cicloalquilo C_3-C_8, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_1-C_6, furanilo, imidazolilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6) o $(CH_2)_{0-4}CN$;

R_{40} es fenilo, -fenil-piridilo, bifenilo, -fenil-benzotienilo, -fenil-tienilo, -fenil-furanilo, -fenil-pirimidinilo, -fenil-isoxazolilo, -C(O)-piridilo, -

A82 1490

(alquil C_1-C_4)-O-C(O)NH-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; -(alquil C_1-C_4)-O-C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH_2, -(alquil C_1-C_4)-SO_2NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_1-C_6), -SO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), CN, $-(CH_2)_{0-4}$-(cicloalquilo C_3-C_8), -(alquil C_1-C_4)-C(O)O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-R_{33}, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_8, -(alquil C_1-C_4)-NHC(O)-(alquilo C_1-C_4), $-(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH_2, $-(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), naftilo, tetrahidronaftilo, dihidronaftilo, $-(CH_2)_{0-4}$-imidazolilo, $-(CH_2)_{0-4}$-pirrolidinilo, oxazolidinon 3,4-dihidrobenzo[e][1,2]oxatiin 2,2-dióxido, pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin 1,1-dióxido, piridilo o pirimidilo, alcoxialquilo, -fenil-benzotienilo, -fenil-ciclohexilo, -fenil-ciclopentilo, -fenil-(alquil C_1-C_6)-ciclopentilo, -fenil-(alquil C_1-C_6)-ciclohexilo, -feniloxazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, CN u OH; alcoxi C_1-C_6, halo(alquilo C_1-C_8), halo(C_1-C_4 alcoxi), -O-(alquil C_1-C_4)-

1A83 1491

fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, CN, 5 -CHO, tioalcoxi C_1-C_4, -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_4)SO_2-(alquilo C_1-C_4), donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 halógenos; OH; -SO_2R_{33}; R_{33}; alquinilo C_2-C_8; alquenilo C_2-C_8; tioalcoxialquilo; -SO_2-(alquilo C_1-C_{10}); -$NR_{31}R_{32}$; -C(O)-$NR_{31}R_{32}$; -OC(O)R_{33}; alcanoilo C_1-C_8; -(alquil C_1-C_6)-C(O)-(alcoxi C_1-C_6);

R_{41a} y R_{41} son, independientemente entre sí, H, ciclohexilo, fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son fenilo, hidroxi, tioalcoxi C_1-C_4, tioalcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_6; o -alquil C_1-C_6-SO_2-alquilo C_1-C_6;

R_{40}, R_{41} y el átomo al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_4-C_8 que está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, -CO_2NH_2, -CO_2NH(alquilo C_1-C_6), -CO_2N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), tiazolilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6, isoxazolilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 o fenilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno o alquilo C_1-C_6;

y

R_{42} es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por OH; bencilo; -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6); -NHC(O)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos

1492

alquilo.

50. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 50, donde

R_{30} está seleccionado del grupo que consiste en pirazolopirimidinilo, oxa-aza-benzoazulenilo, isoxazolilo, triazolopiridinilo, pirrolidinonilo, tetrahidrotia-azafluorenilo, piridilo, piperidinilo, tiazolilo, tiadiazolilo o tienilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, -C(O)N(alquenil C_2-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8), -C(O)NH(cicloalquilo C_3-C_8), -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), C(O)-(pirrolidina) opcionalmente sustituida por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alcoxialquilo o hidroxi, halógeno, -C(O)N(hidroxialquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -C(O)NH(alcoxialquilo), -C(O)N(alcoxialquil)(alcoxialquilo), -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alcoxialquilo), -C(O)N(hidroxialquil C_1-C_6)(alquilo), $-NHSO_2CF_3$, -N(alquil C_1-C_6)-SO_2-tienilo, -N(hidroxialquil C_1-C_6)SO_2-(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)alquilo C_1-C_4, oxazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, tiazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, pirazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, imidazolilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, isoxazolilo opcionalmente sustituido

por 1 ó 2 grupos metilo, pirimidinilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo o halógeno, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2$-imidazolilo, donde el anillo imidazol está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, $-N$(alquil C_1-C_6)SO_2(alquilo C_1-C_6), $-SO_2NH$-hidroxialquilo C_1-C_6, $-SO_2NH$-alquil C_1-C_6-NH(alquilo C_1-C_4), $-SO_2$-piperazinilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, $-SO_2$-pirrolidina opcionalmente sustituida por 1 ó 2 grupos metilo, $-SO_2$-piperidina opcionalmente sustituida por 1 ó 2 grupos alquilo C_1-C_4, $-SO_2N$(hidroxialquil C_1-C_4)(hidroxialquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2N$(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), alquinilo C_2-C_6, $-SO_2$-(hidroxialquilo C_1-C_6), $-SO_2NH$(hidroxialquilo C_1-C_6), $-SO_2N$(alquil C_1-C_6)(hidroxialquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-SO_2-(alquilo C_1-C_4) o -C(O)-(alquilo C_1-C_{10}).

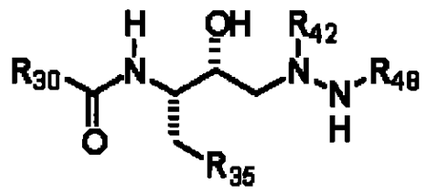
51. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 51, donde

R_{30} es piridilo que está insustituido o sustituido por al menos un grupo que es $-SO_2NH$-propil-OH, $-SO_2NH$-etil-OH, $-SO_2NH$-etil-OCH_3, $-SO_2NH$-CH(CH_3)2-CH_2OH, $-SO_2NH$-($CH_2CH(OH)CH_3$), $-SO_2NH$-etil-NH(CH_3), $-SO_2NH(-CH_2CH_2OH)_2$, $-SO_2NHCH(CH_3)CH_2OH$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_2CH(OH)CH_3)$, $-SO_2$-pirrolidina, $-SO_2$-(2,6-dimetilpiperidina), $-SO_2$-(2-propilpiperidina), $-SO_2$-(hidroxipropilo), -C(O)-(2-metoximetilpirrolidina), -C(O)-(2-metilpirrolidina), -

1486 1494

C(O)-(2,6-dimetilpirrolidina), -C(O)-(2-hidroximetilpirrolidina), -C(O)N(metil)(etilo), -C(O)N(metil)(propilo), -C(O)N(metil)(butilo), -C(O)N(propil)(butilo), -C(O)N(alil)(ciclopentilo), -C(O)N(alil)(ciclohexilo), -C(O)N(metil)(metilo), -C(O)N(etil)(etilo), -C(O)N(butil)(butilo), -C(O)N(isopropil)(isopropilo), -C(O)N(propil)(propilo), -C(O)N(metil)(ciclohexilo), -C(O)N(etil)(ciclohexilo), -C(O)NH(ciclobutilo), -C(O)NH(ciclopentilo), -C(O)N(CH_3)(ciclopentilo), -C(O)NH(2-metilciclohexilo), -C(O)NH(pentilo), -C(O)N(pentil)(pentilo), -C(O)NH(isopentilo), -C(O)NH(etoxietilo), -C(O)N(CH_3)(metoxietilo), -C(O)N(propil)(metoxietilo), -C(O)N(metoxietil)(metoxietilo), -C(O)N(etoxietil)(etoxietilo), -C(O)N(etil)(metoxietilo), -C(O)N(propil)(hidroxietilo), -C(O)N(hidroxietil)(etilo), etinilo, metilo, bromo, -N(CH_3)SO_2(CH_3), -N(CH_3)SO_2-tienilo, -N(hidroxipropil)SO_2CH_3, -(CH_2)-SO_2-(CH_3) o -C(O)-CH(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$.

52. Un compuesto de la fórmula



1495

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_{30} está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, pirazolopirimidinilo, oxa-aza-benzoazulenilo, isoxazolilo, triazolopiridinilo, pirrolidinonilo, tetrahidrotia-aza-fluorenilo, piridilo, piperidinilo, dihidrociclopentaquinolinilo, furilo, naftotienilo, ftalazinonilo, tiadiazolilo, tienopirimidinonilo, oxadiaza-ciclopentanaftalenilo, dihidrobenzodioxepinilo, cromanonilo, cromenonilo, oxazolidinilo, benzofenona, pirazinil mono-N-óxido, benzofuranilo, pirazolilo, -isoxazolil-fenilo; fenil-triazolilo, benzimidazolilo, indolilo, fenil-pirrolilo, cromanilo, isoquinolinilo, -tienil-tienilo, benzotienilo, -fenil-tiadiazolilo, cromanonilo, quinolinilo, -pirrolil-C(O)-fenilo, -fenil-O-fenilo, -fenil-oxazolilo, -pirrolidinonil-fenilo, -fenilpirimidinilo, -fenil-oxadiazolilo, biciclo[2,2,1]heptenilo, ciclopentilo, tieno[2,3-b]tiofeno, ciclohexilo, -fenilimidazolilo, benzoxazol; dihidro-1H-indolilo; 2,3-dihidrobenzo[b]tiofen 1,1-dióxido; benzo[b]tiofen 1,1-dióxido; 2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol 1,1-dióxido; -fenil-tiazolilo; -fenil-pirazolilo, -fenil-C(O)- piperidilo, -fenil-C(O)-pirrolidinilo, -fenil-isoxazolilo, isoindolilo, purinilo, oxaxolilo, tiazolilo, piridazinonilo, tiazolilo, piranilo, dihidropiranopiridinilo, diazepanilo,

ciclopropilo, dihidronaftoisoxazolilo, benzoindazol, dihidrociclopentacromenonilo, imidazopirazolilo, tetrahidrociclopentacromenonilo, dihidroquinolinonilo, piridil N-óxido, isocromanilo, quinazolinonilo, pirazolopiridinilo, dihidrobenzotiofendióxido, dihidrofurobenzoisoxazolilo, dihidropirimidindionilo, tienopirazolilo, oxazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidronaftalenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidrociclopentatienilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, tetrahidropirazoloazepinilo, indazolilo, tetrahidrocicloheptaisoxazolilo, tetrahidroindolonilo, pirrolidinilo, tienopiridinilo, dioxodihidrobenzoisotiazolonilo, triazolopirimidinilo, tienilo, dihidrotienopirimidinonilo y benzooxadiazolilo, donde cada uno de los anteriores está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por 1 fenilo o 1 CN; OH, hidroxialquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por fenilo o (alquil C_1-C_4)fenilo, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, hidroxi o fenilo; haloalquilo, haloalcoxi, $(CH_2)_{0-4}C(O)NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}-SO_2-$

A89
1497

(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, halógeno o R_{33}, -SO_2-NH(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH, alcoxi o R_{33}; -(alquil C_1-C_6)-SO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH, alcoxi C_1-C_4 o R_{33}; -SO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, OH o alcoxi C_1-C_4,-SO_2-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, halógeno, OH o R_{33}; -SO_2-NH(alquil C_1-C_6)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, alcoxi C_1-C_4 o halógeno,-O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, -(alquil C_1-C_6)-O-fenilo, -(alquil C_1-C_6)-O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, triazolidin-3,5-diona, halógeno, -NHC(O)NH_2, -NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH_2, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)tienilo, -(alquil C_1-C_6)furanilo,

-S-(alquil C_1-C_6)fenilo, $-SO_2NR_{31}R_{32}$, $-C(O)-NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, ditiano, $-NHC(S)NH_2$, -NHC(S)NH(alquilo C_1-C_6), -NHC(S)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), $-CO_2$(alquilo C_1-C_6), tetrahidropirano, fenilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, F, Cl o Br; piridina, -alquinil C_2-C_4-fenilo, -O-cicloalquilo C_3-C_8, -O-(alquil C_1-C_6)-R_{33}; pirrol opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo; 2,3-dihidrobenzofurano; benzo[1,2,5]oxadiazol, -C(O)-(alquilo C_1-C_{10}), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por NH_2, N(alquilo C_1-C_6) o N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6); -C(O)NH-fenilo, -C(O)N(alquil C_1-C_6)-fenilo, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, -(alquil C_1-C_6)-S-piridina, -(alquil C_1-C_6)-SO_2-piridina, -(tioalcoxi C_1-C_6)-piridina, tiazol opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos metilo, pirazol, S-(alquilo C_1-C_6), indol, (tioalcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), alquinilo C_2-C_8, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6), alcanoilo C_1-C_{10}; $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(alquilo C_1-C_{10}), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por OH;

donde R_{31} y R_{32} en cada caso están seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, hidroxialquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-

1499

alquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_6), donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 átomos de halógeno seleccionados de modo independiente; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-imidazolilo, -(alquil C_1-C_6)-C(O)NH_2, -(alquil C_1-C_6)-C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -(alquil C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)fenilo, -(alquil C_1-C_6)piridilo, -C(O)furanilo, (alquil C_1-C_6)-tetrahidrofurano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-furanilo, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-tienilo, donde

los grupos fenilo y piridilo están insustituidos o sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, halógeno o

R_{31}, R_{32} y el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros o un anillo heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente fundido con un anillo de benceno, piridina o pirimidina y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_6, -C(O)NH_2, -C(O)NH-(alquil C_1-C_6)-fenilo;

1500

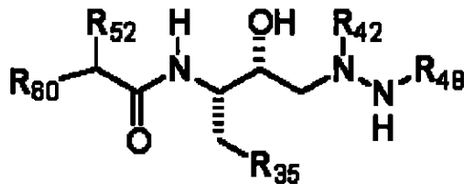
R_{33} es, en cada caso de modo independiente, H, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), N(alquil C_1-C_6)(fenilo), N(alquil C_1-C_6)(bencilo);

R_{35} es fenilo, cicloalquilo C_3-C_8, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_1-C_6, furanilo, imidazolilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6) o $(CH_2)_{0-4}CN$;

R_{42} es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por OH; bencilo; -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6); -NHC(O)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo; y

R_{48} es $-C(O)R_{49}$, donde R_{49} es fenilo o alquilo C_1-C_8, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 o R_{33}.

53. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

1495

1501

R_{35} es fenilo, cicloalquilo C_3-C_8, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_1-C_6, furanilo, imidazolilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6) o $(CH_2)_{0-4}CN$;

R_{42} es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por OH; bencilo; -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6); -NHC(O)-fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo; y

R_{48} es $-C(O)R_{49}$, donde R_{49} es fenilo o alquilo C_1-C_8, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_4 o R_{33};

R_{52} es H, fenilo, -NHC(O)-(alquil C_1-C_6)-(tioalcoxi C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)-(alquil C_1-C_6)-(tioalcoxi C_1-C_6), OH, alquilo C_1-C_6, mono o di(alquil C_1-C_6)amino, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por un fenilo, -N(alquil C_1-C_6)C(O)-(alquilo C_1-C_6), donde cada uno de los grupos alquilo está opcionalmente sustituido por un fenilo, $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_{10}), $-NHCO_2$-bencilo o $-NH_2$ y

R_{60} es -L-V-R_{65}, alquilo C_1-C_8 o hidroxialquilo C_1-C_8, donde los grupos alquilo o hidroxialquilo están opcionalmente

1502

sustituidos por 1 ó 2 grupos L-V-R_{65}, donde

L está ausente, -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NH-, -C(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NHC(O)-, -N(alquil C_1-C_6)-C(O)-, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$(CH_2)_{0-4}$-, -$(CH_2)_{0-4}$-O-$(CH_2)_{0-4}$-, -$(CH_2)_{0-4}$-S-$(CH_2)_{0-4}$-, -NHC(O)NH-, -N(alquil C_1-C_6)C(O)NH-, -N(alquil C_1-C_6)C(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NHC(O)N(alquil C_1-C_6)-, -NH-, -N(bencil)-, -N(fenilo)-, -$(CH_2)_{0-4}$-$NHSO_2$-$(CH_2)_{0-4}$-, -N(alquil C_1-C_6)SO_2-, -SO_2NH-, -SO_2N(alquil C_1-C_6)- o

V está ausente, -$(CH_2)_{0-4}$-C(O)NH-, -$(CH_2)_{0-4}$-C(O)N(alquil C_1-C_6)-, ciclopropilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo C_1-C_4, =NH, =NOH, =N-alcoxi, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 OH o -CH(fenilo)-, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son halógeno u OH;

R_{65} es ciclohexilo; ciclopentilo; fenilo; -(alquil C_1-C_6)-fenilo; NH_2; mono o di(alquil C_1-C_{10})amino, donde el o los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 grupos que son, independientemente, ciclopropilo, fenilo u OH; oxadiazolilo; triazolopirimidinilo; triazolilo; tiadiazolilo; 3H-quinazolin-2-onilo; pirimidinilo; piridilo; piridil N-óxido; -(alquil C_1-C_6)-piridilo; piperazinilo; ftalazinilo; tetrahidro-tiofenil 1,1-dióxido; tetrazolilo; cicloalquil C_3-C_6-alquilo C_1-C_6;

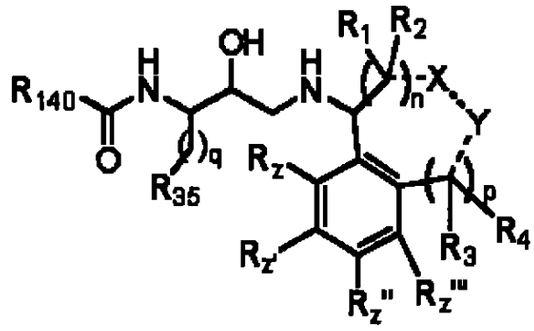
1503

-(alquil C_1-C_4)-SO_2-(alquilo C_1-C_4); -SO_2-(alquilo C_1-C_6); benzotiazol; hexahidroisoindol-1,3-dionilo; benzimidazolilo; benzoxazolilo; [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo; [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinilo, tiazolilo; tiadiazolilo; imidazo[1,2-a]piridina; alquilo C_1-C_6; 3-aza-biciclo[3,2,2]nonano; pirrolidinonilo; diazepanilo; benzo[1,2,5]tiadiazolilo; -$NHSO_2$-(4-metilfenilo); [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzopirrolidinonilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; tiomorfolinil S-óxido; tiomorfolinil S,S-dióxido; 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen 1,1-dióxido; pirrolidinilo; [1,2,4]oxadiazol; alquilo C_1-C_{10}; isoxazolilo; 2,3-dihidro-1H-indolilo; quinazolinonilo, quinazolinilo, piperidilo, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, CF_3, halógeno, fenilo, -(alquil C_1-C_4)-fenilo, -C(O)fenilo, pirrolidin-diona, alcoxi C_1-C_6, -C(O)-furano, -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6),ciclopropilo, -$(CH_2)_{0-4}$-ciclopentilo, benzoxazolilo, piridina, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)C(O)-(alquilo C_1-C_6), -C(O)alquilo C_1-C_6, -CO_2H, -$NHSO_2$-(alquilo C_1-C_8), -

1504

N(alquil C_1-C_6)SO_2-(alquilo C_1-C_6).

54. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde n, p y q son, independientemente entre sí, 0, 1 o 2;

una línea punteada representa un enlace simple o doble;

R_1, R_2, R_3 y R_4 están seleccionados independientemente entre sí del hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo (C_1-C_6), hidroxi(C_1-C_6) alquilo, haloalcoxi(C_1-C_6), tioalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), monoalquilamino (C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}$-arilo o $-(CH_2)_{0-4}$-heteroarilo,

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6),

1497

1505

$-(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo C_3-C_7, donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6);

R_x, R_x', R_x'' y R_x''' representan, de modo independiente,

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6),

hidroxi, nitro, halógeno, $-CO_2H$, ciano,

$-(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{142}R_{144}$, donde R_{142} y R_{144} representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxilalquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), haloalquilo, cicloalquilo C_3-C_7, -(alquil C_1-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_3), -alquenilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces dobles, -alquinilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces triples, cadena de alquilo -C_1-C_6 con un enlace doble y un enlace triple, $-R_1$-$_{arilo}$, donde R_1-$_{arilo}$ es tal como se definió con anterioridad o $-R_1$-$_{heteroarilo}$,

$-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquenilo C_2-C_{12}), $CH_2)_{0-4}$-CO-alquinilo (C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-

1498
1506

(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-arilo, donde R_1-arilo es tal como se definió con anterioridad, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-heteroarilo donde R_1-heteroarilo es tal como se definió con anterioridad, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-heterociclo, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{146}, donde R_{146} es heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1-4 de alquilo C_1-C_6,

$-(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{148}, donde R_{148} está seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_{0-2}$-(R_1-arilo), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7 y $-(CH_2)_{0-2}$-(R_1-heteroarilo),

$-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-N $R_{142}R_{144}$, $-(CH_2)_{0-4}$-SO-(alquilo C_1-C_8), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{148})-CO-O-R_{148}, $-(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{148})-CO-N(R_{148})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N-CS-N(R_{148})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N(-H o R_{148})-CO-R_{142}, $-(CH_2)_{0-4}$-$NR_{142}R_{144}$, $-(CH_2)_{0-4}$-R_{146} donde R_{N-4} es tal como se definió con anterioridad,

$-(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{150})$_2$, donde cada R_{150} es, en forma independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_4, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{148})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{148})$_2$-$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{148})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{148})2-CO_2H, $-(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{148})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-halo(C_1-C_6)alquilo, $-(CH_2)_{0-4}$-O-(C_1-C_6)alquilo, cicloalquilo C_3-C_7, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales

1507

está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3, halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6),

$-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_{148})-SO_2-R_{142}$ o $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cicloalquilo;

R_{35} es fenilo, ciclohexilo, -S-fenilo, benzodioxol, tienilo, alquilo C_3-C_6, furanilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, OH, hidroxialquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -O-(alquil C_1-C_6)-fenilo, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6) o -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_5-C_6);

X e Y están seleccionados independientemente entre sí del O, NR_5, C(O), CR_1R_2, SO_2 y S,

donde R_5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, SO_2R_5', $C(O)R_5'$ donde R_5' es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), tioalquilo (C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), monoalquilamino (C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6),

$-(CH_2)_{0-4}$-arilo o $-(CH_2)_{0-4}$-heteroarilo,

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

1500
1508

sí del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6),

$-(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo C_3-C_7, donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6);

R_{140} representa fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1-5 grupos seleccionados independientemente de

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, -halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6),

hidroxi, nitro, halógeno, $-CO_2H$, ciano,

$-(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{142}R_{144}$, donde R_{142} y R_{144} representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxilalquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), haloalquilo, cicloalquilo C_3-C_7, -(alquil C_1-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_3), -alquenilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces dobles, -alquinilo C_2-C_6 con uno o dos enlaces triples, cadena

1501

1509

de alquilo C_1-C_6 con un enlace doble y un enlace triple, $-R_1$-arilo o $-R_1$-heteroarilo,

$-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquenilo C_2-C_{12}), $CH_2)_{0-4}$-CO-alquinilo (C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-arilo, donde R_1-arilo es tal como se definió con anterioridad, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-heteroarilo, donde R_1-heteroarilo es tal como se definió con anterioridad, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_1-heterociclo, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{146}, donde R_{146} es heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1-4 de alquilo C_1-C_6,

$-(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{148}, donde R_{148} está seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_{0-2}$-(R_1-arilo), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7 y $-(CH_2)_{0-2}$-(R_1-heteroarilo),

$-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-N $R_{142}R_{144}$, $-(CH_2)_{0-4}$-SO-(alquilo C_1-C_8), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{148})-CO-O-R_{148}, $-(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{148})-CO-N(R_{148})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N-CS-N(R_{148})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N(-H o R_{148})-CO-R_{142}, $-(CH_2)_{0-4}$-$NR_{142}R_{144}$, $-(CH_2)_{0-4}$-R_{146}, donde R_N-4 es tal como se definió con anterioridad,

$-(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{150})$_2$, donde cada R_{150} es, en forma independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_4, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{148})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-

1502

1510

$CS-N(R_{148})_2-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{148})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{148})2-CO_2H$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{148})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O$-halo(C_1-C_6)alquilo, $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6)$alquilo, cicloalquilo C_3-C_7, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3, halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6) y $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_{148})-SO_2-R_{142}$ o $-(CH_2)_{0-4}-$cicloalquilo C_3-C_7.

55. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 55, donde q es 1.

56. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, donde dos o tres de R_z, R_z', R_z'' y R_z''' son hidrógeno y el otro o los otros dos de R_z, R_z', R_z'' y R_z''' son hidroxi, nitro, halógeno, $-CO_2H$, ciano o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6).

57. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 57, donde tres de R_z, R_z', R_z'' y R_z''' son hidrógeno y el otro es alquilo (C_1-C_6), halógeno o alcoxi (C_1-C_6).

58. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 58, donde R_{140} es fenilo sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de

1503
1511

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_3, -halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6),

hidroxi, nitro, halógeno, $-CO_2H$, ciano,

$-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{142}R_{144}$, donde R_{142} y R_{144} representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, aminoalquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo C_3-C_7.

59. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, donde R_{140} es fenilo sustituido por

uno de hidroxi, nitro, halógeno, $-CO_2H$, ciano o alquilo C_1-C_6 donde el alquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_3, -halógeno, hidroxi, -SH, ciano, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6); y

uno de $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{142}R_{144}$.

60. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 60, donde R_{140} es fenilo sustituido por uno de $-C(O)NR_{142}R_{144}$ y R_{142} y R_{144} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

61. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 61, donde R_{142} y R_{144} son iguales y son propilo.

62. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 60,

150A 152

donde R_{140} es fenilo sustituido por un alquilo (C_1-C_6) y un -$C(O)NR_{142}R_{144}$, donde R_{142} y R_{144} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

63. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 61, donde R_{142} y R_{144} son iguales y son propilo.

64. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 57, donde R_{35} es fenilo sustituido por 1-5 halógeno o sustituido por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo (C_1-C_6), hidroxi, halógeno, alcoxi (C_1-C_6) amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6).

65. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 65, donde R_{35} es fenilo sustituido por 2 halógenos.

66. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 66, donde R_{35} es 3,5-difluorofenilo.

67. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 65, donde R_{140} es fenilo sustituido por

uno de hidroxi, nitro, halógeno, -CO_2H, ciano o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_3, -halógeno, hidroxi, -SH, ciano, -CF_3, alcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6); y

uno de -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{142}R_{144}$.

68. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 68, donde R_{140} es fenilo sustituido por uno de -$C(O)NR_{142}R_{144}$ y R_{142} y

1505

1513

R_{144} son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

69. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 69, donde R_{142} y R_{144} son iguales y son propilo.

70. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 55-70, donde n es 1 y p es 0.

71. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 71, donde las líneas de puntos representan todas enlaces simples.

72. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, donde R_1 es hidrógeno y X es SO_2.

73. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 73, donde Y es metileno.

74. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 74, donde Z' es 2-propilo.

75. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 74, donde R_2 es hidrógeno, hidroxialquilo (C_1-C_3) o (C_1-C_3)alquilo.

76. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 75, donde R_2 es metilo.

77. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, donde R_1 es hidrógeno;

X es SO_2 e Y es NR_5 o X es NR_5 e Y es SO_2, donde cada R_5 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o hidroxialquilo (C_1-C_6).

78. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, donde R_1 es hidrógeno;

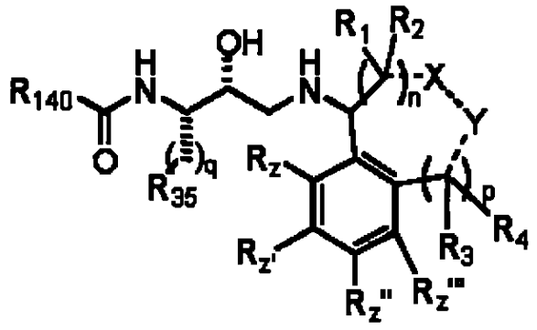
X es C(O) e Y es NR_5 o X es NR_5 e Y es C(O), donde cada R_5 es

1506

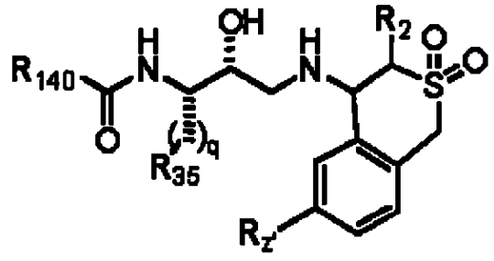
1514

hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o hidroxialquilo (C_1-C_6).

79. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 55, el cual está representado por la fórmula

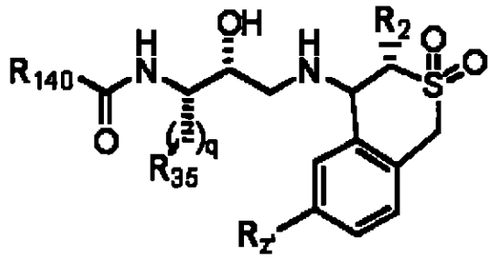


80. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 55, el cual está representado por la fórmula

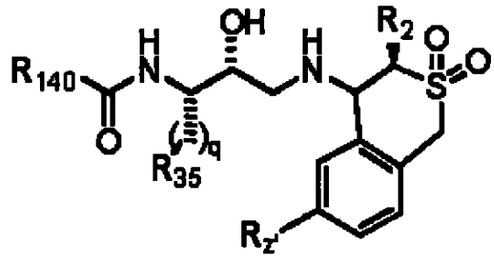


81. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 69, el cual está representado por la fórmula

1507
1515



82. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 69, el cual está representado por la fórmula



83. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 82, donde R_2 es alquilo (C_1-C_3).

84. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 82, donde R_2 es metilo.

85. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 82, donde R_2 es hidroxialquilo (C_1-C_3).

86. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 83, donde R_2 es alquilo (C_1-C_3).

87. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 83, donde R_2 es metilo.

88. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 83,

1516

donde R_2 es hidroxialquilo (C_1-C_3).

89. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 55 que es

N'-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(4*S*)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida;

N'-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida;

N'-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*R*,4*S*)-6-isopropil-3-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida;

N'-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*R*,4*S*)-6-isopropil-2,2-dióxido-3-propil-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida;

N'-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*R*,4*S*)-6-isopropil-2,2-dióxido-3-propil-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida;

N'-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*S*,4*R*)-3-(hidroximetil)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida;

N'-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*S*,4*R*)-3-(2-hidroxietil)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1*H*-

1509
1517

isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida;

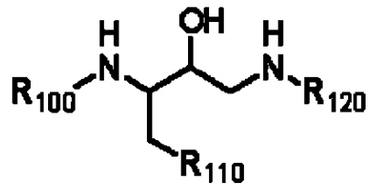
N'-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*S*,4*S*)-3-(2-hidroxietil)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida;

N'-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*S*,4*S*)-6-isopropil-2,2-dióxido-3-propil-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida;

N'-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3*S*,4*S*)-6-isopropil-3-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida; y

N'-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(4*R*)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1*H*-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-*N*,*N*-dipropilisoftalamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

90. Un compuesto de la fórmula:



donde R_{100} es H, alcoxicarbonilo C_1-C_8, fenilalquilo C_1-C_6 o fenilalcoxicarbonilo C_1-C_6;

R_{110} es fenilalquilo C_1-C_6, tienilo, -S-fenilo, furanilo o

1518

benzodioxolilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o fenilalcoxi C_1-C_6; y

R_{120} es H, fenilalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_1-C_8 está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 o fenilo, cicloalquilo C_1-C_8-alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por $-C(O)NR_{121}R_{122}$, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6; donde

R_{121} y R_{122} son, independientemente entre sí, H o alquilo C_1-C_6.

91. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 91, donde R_{100} es butoxicarbonilo terciario.

92. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 91, donde

R_{110} es fenilalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o fenilalcoxi C_1-C_6.

93. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 91, donde

R_{110} es monohalofenilo, dihalofenilo o trihalofenilo.

94. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 91,

1519

donde

R_{110} es tienilo o -S-fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, de modo independiente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, benciloxi.

95. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 91, donde R_{110} es furanilo o benzodioxolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, benciloxi.

96. Un intermediario de acuerdo con la reivindicación 91, donde

R_{120} es bencilo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

97. Un intermediario de acuerdo con la reivindicación 91, donde

R_{120} es ciclopropilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 o fenilo; o ciclopropilalquilo C_1-C_4, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

98. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 92, donde

R_{110} es fenilalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1, 2,

1520

3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o fenilalcoxi C_1-C_6; y

R_{120} es H o bencilo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

99. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 92, donde

R_{110} es fenilalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o fenilalcoxi C_1-C_6; y

R_{120} es ciclopropilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 o fenilo; o ciclopropilalquilo C_1-C_4, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

100. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 92, donde

R_{110} es tienilo o -S-fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, benciloxi; y

R_{120} es H o bencilo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

101. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 92,

donde

R_{110} es tienilo o -S-fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, benciloxi; y

R_{120} es ciclopropilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 o fenilo; o ciclopropilalquilo C_1-C_4, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

102. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 92, donde

R_{110} es furanilo o benzodioxolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, independientemente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o benciloxi,

R_{120} es H o bencilo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

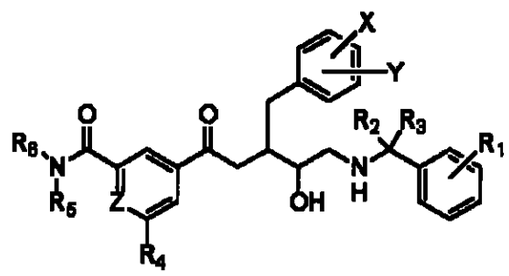
103. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 92, donde

R_{110} es furanilo o benzodioxolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son, de modo independiente, halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4 o benciloxi;

1522

R_{120} es ciclopropilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 o fenilo; o ciclopropilalquilo C_1-C_4, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son, independientemente, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno o alcoxi C_1-C_6.

104. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_1-C_4, C_2-C_4 alquinilo o CF_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 y el carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo;

R_4 es oxazolilo opcionalmente sustituido por metilo, tiazolilo, alquinilo C_2-C_4 o alquilo C_1-C_4;

R_5 es alquilo C_1-C_4;

R_6 es alquilo C_1-C_4;

X e Y son, independientemente entre sí, halógeno;

Z es CH o N.

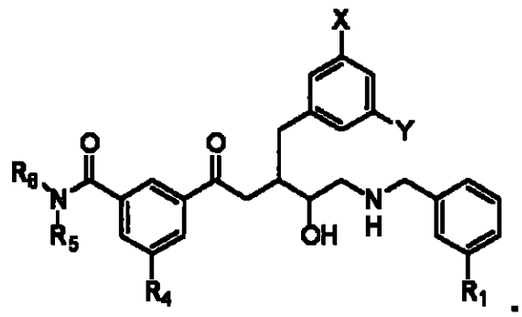
105. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 105, donde Z es CH.

106. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 106,

1523

donde R_2 y R_3 son ambos H.

107. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 107 de la fórmula:



108. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 108, donde

R_1 es etilo, etinilo o CF_3; y

R_4 es 2-oxazolilo opcionalmente sustituido por metilo, 2-5 tiazolilo, etinilo o metilo.

109. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 109, donde

R_5 es propilo; y

R_6 es propilo.

110. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 110, donde

R_1 es etilo;

R_4 es 2-oxazolilo opcionalmente sustituido por metilo; y

X e Y son ambos F.

111. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 109, donde

1524

R_1 es etilo o CF_3; y

R_4 es 2-tiazolilo.

112. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, donde

R_5 es propilo; y

R_6 es propilo; o

R_5 es metilo; y

R_6 es propilo o butilo; y

X e Y son ambos F.

113. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 113, donde

R_1 es etilo.

114. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, donde

R_1 es CF_3;

R_5 es propilo; y

R_6 es propilo.

115. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 109, donde

R_1 es etinilo; y

R_4 es etinilo, metilo o 2-oxazolilo.

116. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 116, donde

R_5 es propilo; y

R_6 es propilo; y

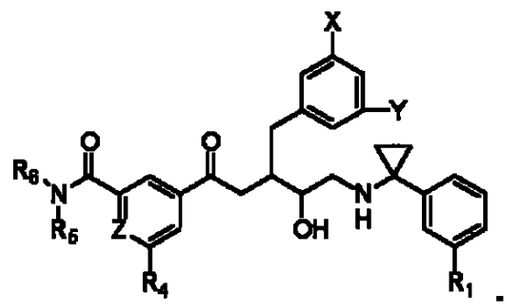
1525

X e Y son ambos F.

117. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 117, donde

R_4 es etinilo o metilo.

118. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 106 de la fórmula:



119. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 119, donde

R_1 es etilo o etinilo;

R_4 es metilo o 2-oxazolilo.

120. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 120, donde

R_5 y R_6 son ambos propilo,

X e Y son ambos F.

121. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 121, donde

Z es N; y

R_4 es metilo.

122. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 121,

1526

donde

Z es CH; y

R_4 es metilo o 2-oxazolilo.

123. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 105 que está seleccionado de:

N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida;

N~4~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-6-metil-N~2~,N~2~-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida;

N^4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-etinil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida;

N~1~-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida;

N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~3~,N~3~-dipropil-5-(1,3-

1527

tiazol-2-il)isoftalamida;

N-1--butil-N-3--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-1--metil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-3--metil-N-3--propil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-N-3-,N-3--dipropilisoftalamida;

N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-3--metil-5-(1,3-oxazol-2-il)-N-3--propilisoftalamida;

N-1--butil-N-3--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-1--metil-5-(1,3-oxazol-2-il)isoftalamida;

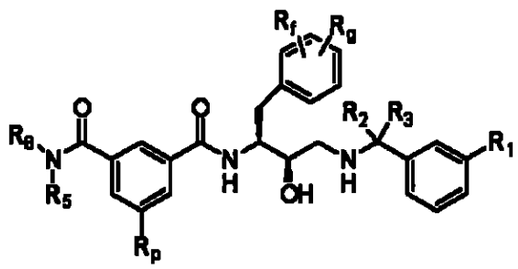
N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-3--etil-5-(1,3-oxazol-2-il)-N-3--propilisoftalamida;

N-1--((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-N-3-,N-3--dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida.

1500
1528

124. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

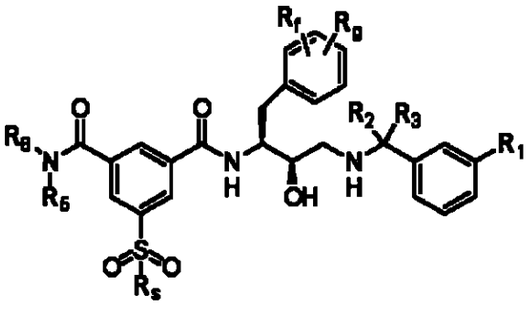
R_p es hidrógeno;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 es alquilsulfonilo C_1-C_2;

R_6 es hidroxietilo o metoxietilo.

125. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_2-C_3;

1527
1529

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

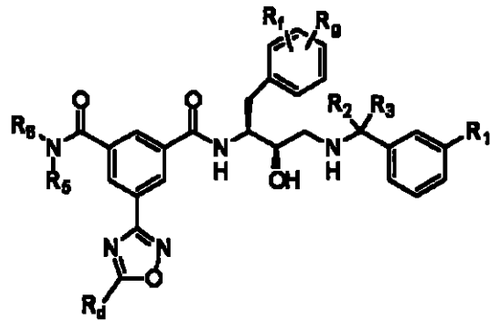
R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4; y

R_d es alquilo C_1-C_2, hidroxialquilo (C_2-C_4), N-[hidroxialquil (C_2-C_4)]-N-alquilamino (C_1-C_2), N-metil-N-(alquil C_4)amino o alquilamino C_1-C_4.

126. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 126, donde

R_d es N-[hidroxi(alquil C_4]-N-metilamino.

127. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_2-C_3,

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

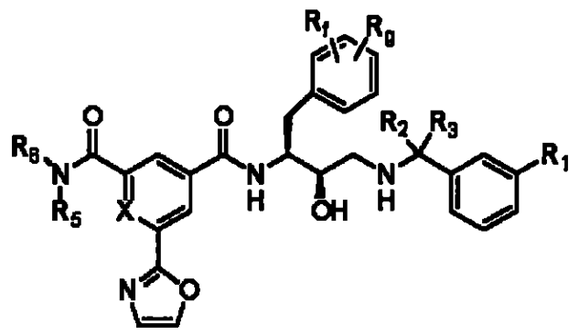
R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_1-C_4; y

R_d es alquilo C_1-C_2, N-hidroxialquil (C_2-C_3)-N-alquilamino (C_1-C_2) o alquilamino C_1-C_2.

128. Un compuesto de la fórmula

1522

1530



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

X es nitrógeno o CH;

R_1 es alquilo C_2-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_3), dialquilamino (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), monoalquilamino (C_1-C_3)alquilo (C_1-C_2) o dialquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2);

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_f y R_g son ambos hidrógeno o, de modo independiente, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, metilo o alquilo C_2-C_4, donde al menos uno de R_5 y R_6 no es metilo.

129. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 129, donde X es CH.

130. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 130, donde R_1 es dialquilamino (C_1-C_2).

131. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 131, donde al menos uno de R_5 y R_6 es propilo.

132. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 129,

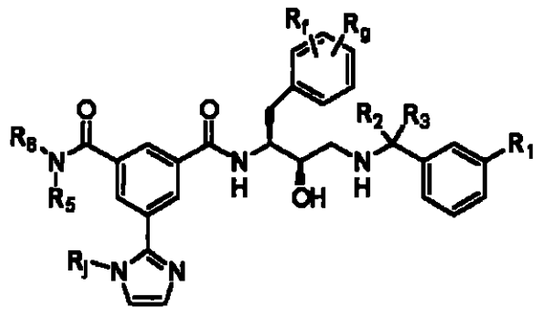
1523
1531

donde X es nitrógeno.

133. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 133, donde ninguno de R_5 y R_6 son metilo.

134. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 130, donde R_1 es dialquilamino (C_1-C_2) alquilo (C_1-C_2).

135. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

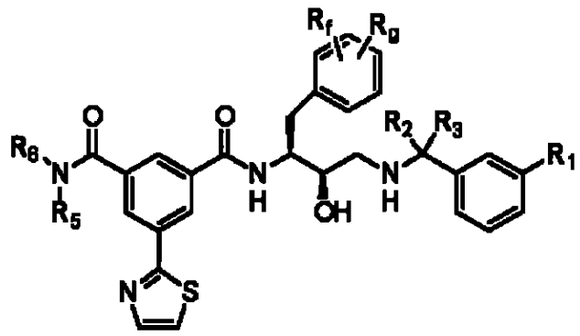
R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4; y

R_j es hidrógeno o alcoximetilo C_1-C_2.

136. Un compuesto de la fórmula

1524

1532



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquinilo C_2-C_4, alquilo C_2-C_4 o trifluorometilo;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4; o uno de R_5 y R_6 es metilo o etilo y el otro es alquilo C_3 o C_4.

137. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 137, donde

R_1 es etilo o trifluorometilo.

138. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 138, donde R_5 es metilo o etilo y R_6 es alquilo C_3 o C_4.

139. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 137, donde R_5 es metilo.

140. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 140, donde R_f y R_g son ambos cloro o flúor.

141. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 141,

1525

1533

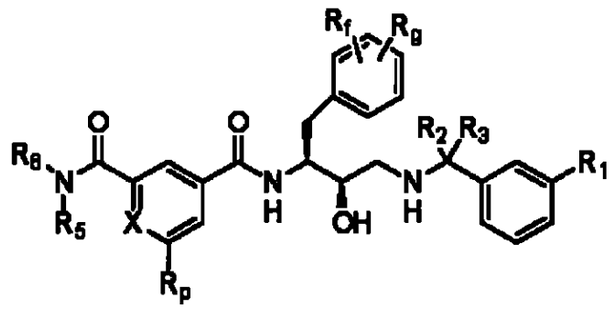
donde ambos R_2 y R_3 son hidrógeno.

142. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 138, donde R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, propilo o butilo.

143. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 143, donde ambos R_2 y R_3 son hidrógeno.

144. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 144, donde R_f y R_g son ambos cloro o flúor.

145. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

X es nitrógeno o N^+-O-;

R_1 es alquinilo C_2-C_4, ciano o alquilo C_1-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_p es hidrógeno o alquilo C_1-C_2; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

146. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 146,

1534

donde

X es nitrógeno;

R_1 es alquinilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos; y

R_p es alquilo C_1-C_2.

147. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 146, donde

X es nitrógeno; y

R_1 es alquinilo C_2.

148. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 146, donde

X es nitrógeno;

R_1 es alquilo C_1-C_2;

R_2 y R_3 son hidrógeno; y

R_p es hidrógeno o alquilo C_1-C_2.

149. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 146, donde

X es nitrógeno;

R_1 es alquilo C_1-C_2;

R_2 y R_3 son hidrógeno; y

R_p es ciano.

150. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 146, donde

X es nitrógeno;

1535

R_1 es alquilo C_2-C_3;

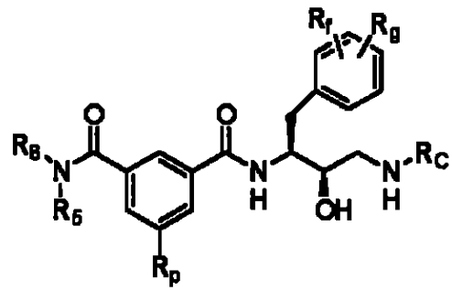
R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos; y

R_p es alquilo C_1-C_2.

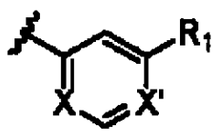
151. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 147-151, donde R_f y R_g son ambos cloro o flúor.

152. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 147-151, donde R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, propilo o butilo.

153. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde RC es un grupo de la fórmula



donde uno de X y X' es nitrógeno y el otro es CH y R_1 es alquilo C_2-C_4;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

1536

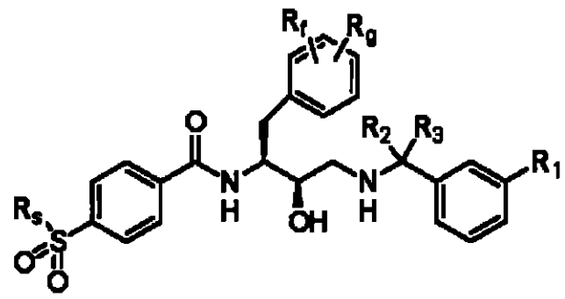
R_p es alquilo C_1-C_2; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_3-C_4.

154. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 154, donde X es nitrógeno; X' es CH; y R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, propilo o butilo.

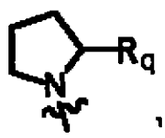
155. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 154, donde X es CH; X' es nitrógeno; y R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, propilo o butilo.

156. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_s es metilamino, etilamino, alquilamino C_3, di(alquil C_3)amino o un grupo de la fórmula



donde R_q es alcoxi C_1-C_2 alquilo (C_1-C_2);

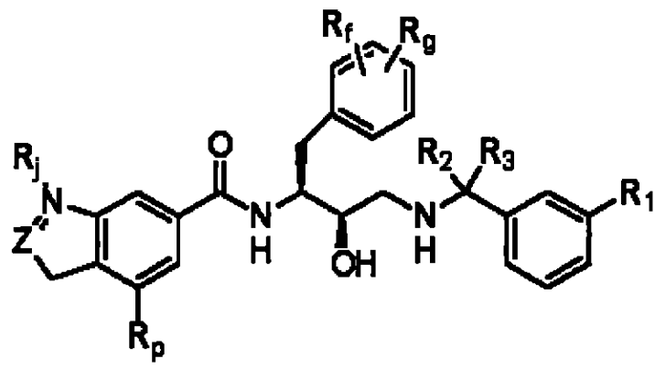
R_1 es alquilo C_2-C_3;

1529
1537

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; y

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno.

157. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

Z es CH cuando la línea de puntos representa un enlace simple o un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno cuando la línea de puntos representa un enlace doble;

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_p es hidrógeno, ciano, alquilo C_1-C_3, amino, N-(alquilsulfonil C_1-C_3)-N-(alquil(C_1-C_3))amino, 2-oxazolilo o 1-pirrolilo opcionalmente sustituido en las posiciones 2 y 5 por alquilo C_1-C_2; y

R_j es alquilo C_1-C_4.

158. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 158, donde R_j es metilo.

159. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 158,

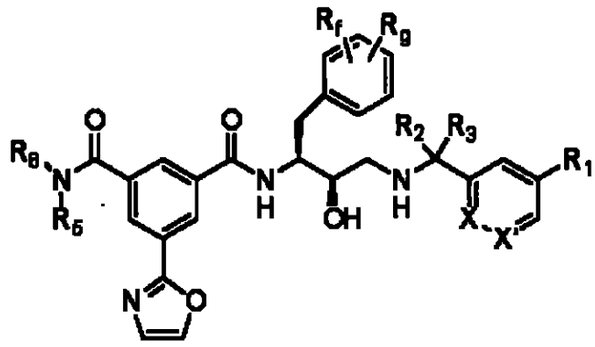
1538

donde Z es CH y R_p es N-(alquilsulfonil C_1-C_2)-N-(alquil(C_1-C_2))amino; y R_j es alquilo C_3-C_4.

160. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 158, donde R_p es 2-oxazolilo y Z es CH.

161. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 158, donde R_p es ciano; Z es CH; y R_j es alquilo C_3-C_4.

162. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde tanto X como X' son CH o uno de X y X' es nitrógeno y el otro es CH;

R_1 es alquinilo C_2-C_3, alquilo $C_{1,2}$-C_3, amino, monoalquilamino (C_1-C_3) o dialquilamino (C_1-C_3), aminoalquilo, monoalquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2) o dialquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2);

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos;

1539

R_f y R_g son ambos hidrógeno o, de modo independiente, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_1-C_4; o uno de R_5 y R_6 es metilo o etilo y el otro es alquilo C_3 o C_4.

163. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 163, donde R_1 es alquilo C_2-C_3.

164. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 163, donde R_1 es dialquilamino (C_1-C_3) y tanto R_f como R_g son cloro o flúor.

165. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 163, donde R_1 es dialquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2) y tanto R_f como R_g son cloro o flúor.

166. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 163, donde X es nitrógeno; R_f y R_g son ambos flúor; R_1 es alquilo C_1-C_3; y R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos.

167. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 164, donde tanto X como X' son CH; y R_f y R_g son ambos cloro o flúor.

168. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 168, donde uno de R_5 y R_6 es metilo o etilo y el otro es alquilo C_3 o C_4.

169. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 168, donde R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_2-C_4.

170. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 170, donde R_5 es alquilo C_3-C_4 y R_6 es etilo.

1540

171. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 168, donde uno de R_5 y R_6 es metilo y el otro es alquilo C_3 o C_4.

172. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 168, donde R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, propilo o butilo.

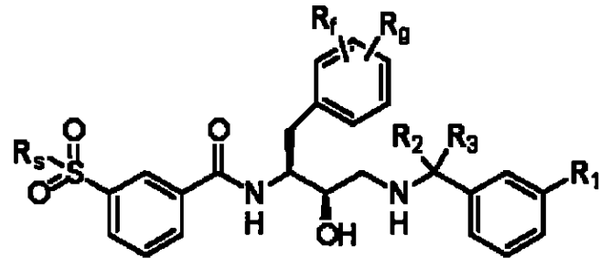
173. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 163, donde R_1 es alquinilo C_2.

174. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 176, donde tanto X como X' son CH; y R_f y R_g son ambos cloro o flúor.

175. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 168, donde R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, propilo o butilo.

176. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 168-176, donde R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos.

177. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_2–C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

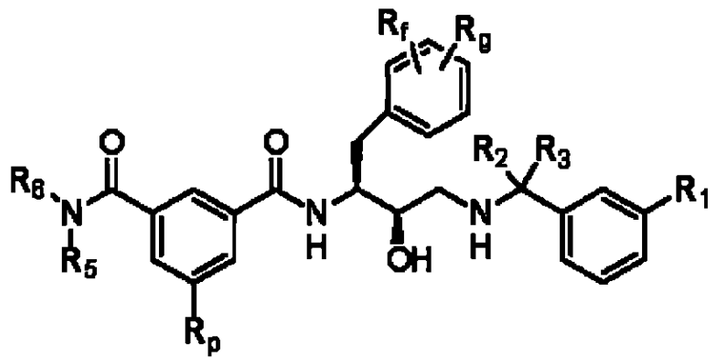
1533
1541

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_s es alquilo C_3-C_4, tiazolinilo o tiazolidinilo.

178. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 178, donde R_s es 2-tiazolidinilo o 2-tiazolinilo.

179. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3 miembros;

R_p es piridilo, piperazinilo, amino, aminoalquilo (C_1-C_5), monoalquilamino (C_1-C_2) alquilo (C_1-C_5), dialquilamino (C_1-C_2)alquilo (C_1-C_5), monoalquilamino (C_1-C_3), dialquilamino (C_1-C_3), aminoalquinilo (C_3-C_4), monoalquilamino (C_1-C_2) alquinilo (C_3-C_4) o dialquilamino (C_1-C_2) alquinilo (C_3-C_4);

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

180. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 180, donde R_p es 4-piridilo.

181. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 180, donde R_p es dietilamino o dimetilamino.

182. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 180, donde R_p es amino o alquilamino C_1-C_6.

183. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 180, donde R_p es 1-piperazinilo.

184. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 180, donde R_p es aminoalquilo (C_2-C_4), donde el amino está opcionalmente monosustituido por alquilo C_1-C_2.

185. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 180, donde R_p es 3-(monoalquilamino (C_1-C_2))propin-1-ilo.

186. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 181-186 a 1226, donde R_5 y R_6 son ambos alquilo C_3.

187. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 181-186, donde R_2 y R_3 son hidrógeno.

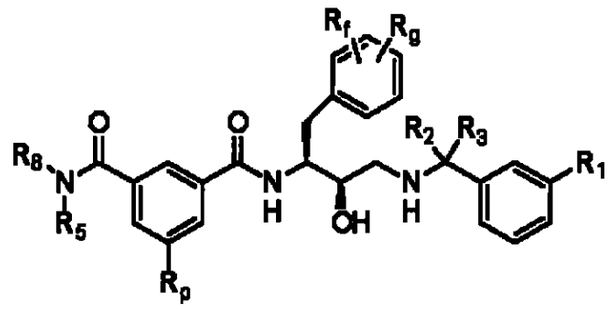
188. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 181-186, donde R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos.

189. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 180, donde R_p es dialquilamino (C_1-C_2) alquilo (C_3-C_5).

190. Un compuesto de la fórmula

1535

1543



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

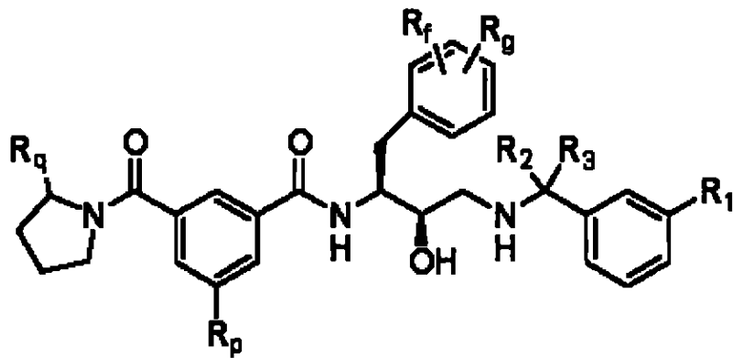
R_1 es alquinilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

R_p es alquilo C_1-C_3;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno; R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4; o uno de R_5 y R_6 es metilo y el otro es alquilo C_3 o C_4.

191. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_1-C_2, alquinilo C_2-C_4 o alquilo C_3-C_4;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

1536

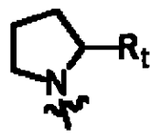
1544

R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_p es alquilo C_1-C_3 o un grupo de la fórmula:

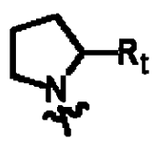
R_sSO_2-, donde R_s es $R_{51}R_{61}N$- y R_{51} y R_{61} representan, de modo independiente, hidrógeno o grupos alquilo C_1-C_4; o un grupo de la fórmula:



donde R_t es alcoxi C_1-C_2-alquilo (C_1-C_2); y

R_q es alcoxi C_1-C_3 alquilo (C_1-C_2) o alquilo C_1-C_4.

192. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 192, donde R_1 es alquinilo C_2; R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos; y R_p es R_sSO_2-, donde R_s es



193. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 192, donde R_1 es alquilo C_1-C_2; R_2 y R_3 son hidrógeno; y R_p es R_sSO_2- donde R_s es amino C_3-C_4.

194. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 192, donde R_1 es alquilo C_1-C_2; R_2 y R_3 son hidrógeno; R_p es alquilo C_1-C_2; y R_q es alquilo C_3-C_4.

1527
1545

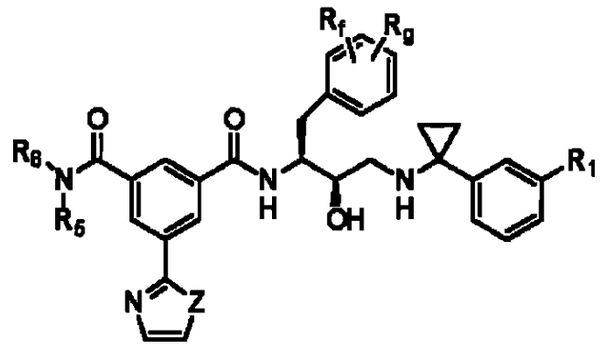
195. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 192, donde R_1 es alquilo C_1-C_2; R_2 y R_3 son hidrógeno; R_p es alquilo C_1-C_2; y R_q es propoxialquilo (C_1-C_2).

196. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 192, donde R_1 es alquilo C_1-C_2; R_2 y R_3 son hidrógeno; R_p es alquilo C_1-C_2; y R_q es metoxialquilo (C_1-C_2).

197. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 192, donde R_1 es alquilo C_1-C_2; R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos; R_p es alquilo C_1-C_2; y R_q es alquilo C_1-C_2.

198. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 192, donde R_1 es alquilo C_1-C_2; R_2 y R_3 son hidrógeno; R_p es alquilo C_1-C_2; y R_q es alquilo C_1-C_2.

199. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

Z es oxígeno o nitrógeno;

R_1 es cloro, bromo, hidrógeno o alquilo C_1-C_2;

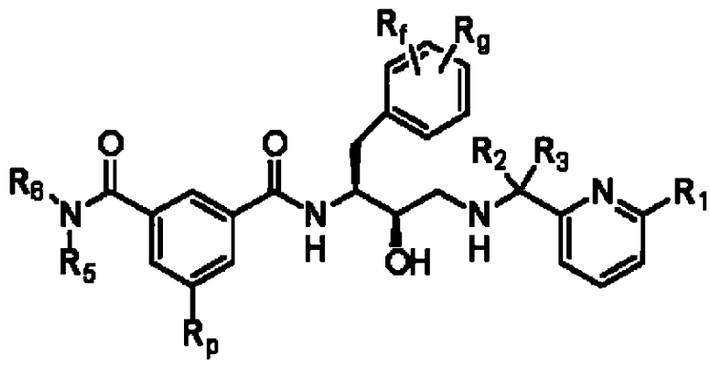
R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno; y

1546

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4; o uno de R_5 y R_6 es metilo y el otro es alquilo C_3 o C_4.

200. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 200, donde R_1 es bromo y Z es oxígeno.

201. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_1-C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_p es alquilo C_1-C_2;

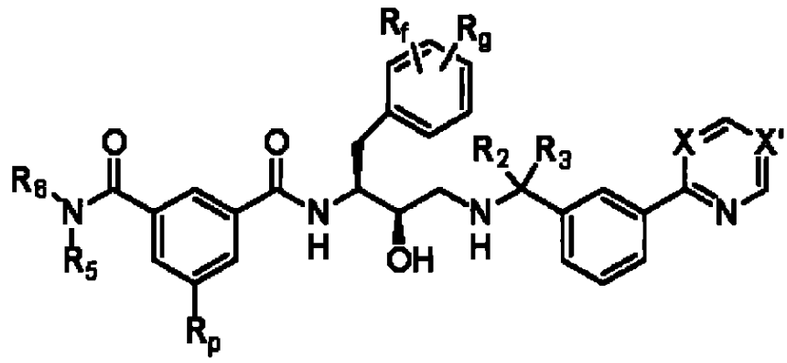
R_f y R_g son ambos hidrógeno o, de modo independiente, halógeno; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

202. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 202, donde R_1 es etilo.

203. Un compuesto de la fórmula

1539
1547



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde uno de X y X' es nitrógeno y el otro es CH o CR_1;

R_1 es alquilo C_1-C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

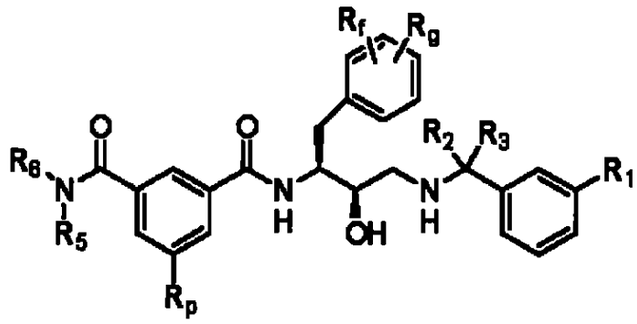
R_p es alquilo C_1-C_2;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

204. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 204, donde X es CH y X' es nitrógeno.

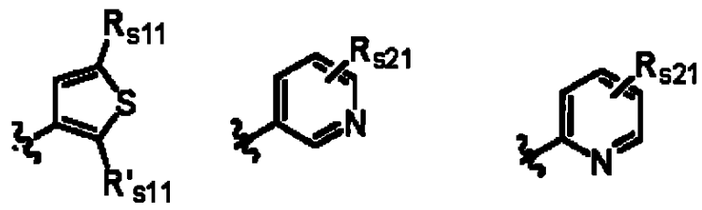
205. Un compuesto de la fórmula



1548

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es un grupo de la fórmula:



o

donde uno de R_{s11} y R'_{s11} es hidrógeno y el otro es acilo C_1-C_3;

cada R_{s21} es alcoxi C_1-C_3, halógeno o ciano;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

R_p es alquilo C_1-C_2;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

206. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 206, donde R_1 es 6-alcoxipiridin (C_1-C_2)-2-ilo.

207. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 206, donde R_1 es 2-formiltien-3-ilo.

208. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 206, donde R_1 es 5-formiltien-3-ilo.

209. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 206, donde R_{s21} es ciano.

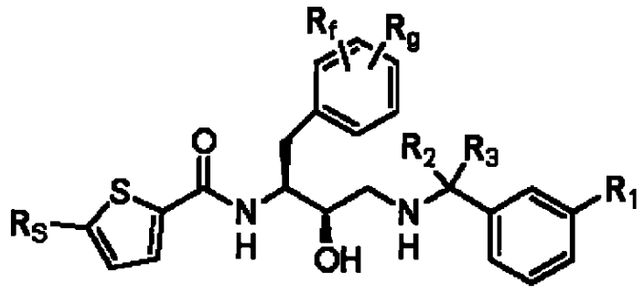
210. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 206, donde R_1 es 5-cianopirid-3-ilo.

211. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 206, donde R_1 es 6-halopirid-3-ilo.

1541
1549

212. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 212, donde el halógeno es flúor o cloro.

213. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

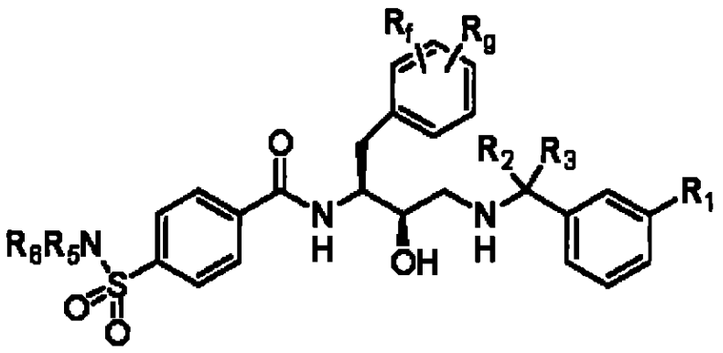
R_1 es alquilo C_1-C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

R_s es alquilsulfonilo C_1-C_3 o alquilsulfonil C_1-C_3 alquilo (C_1-C_3); y

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno.

214. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

1542
1550

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

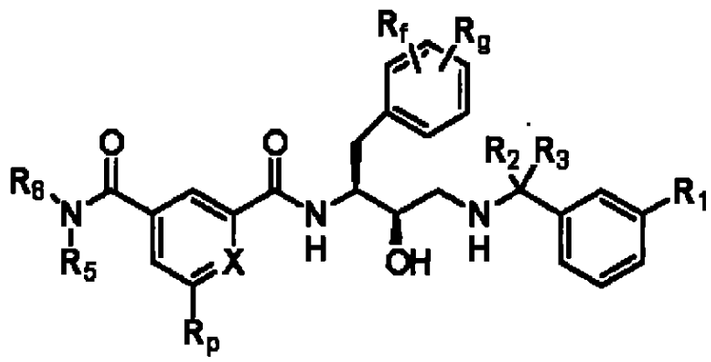
R_5 y R_6 representan, de modo independiente, (a) alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por fenilo y (b) fenilo opcionalmente sustituido por halógeno; y

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno.

215. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 215, donde R_5 es metilo opcionalmente sustituido por fenilo y R_6 es fenilo.

216. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 215, donde R_5 es alquilo C_1-C_2 y R_6 es 4-halofenilo.

217. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde X es nitrógeno o N^+-O-;

R_1 es alquinilo C_2-C_4 o alquilo C_1-C_3 (C_2);

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos;

1543
1551

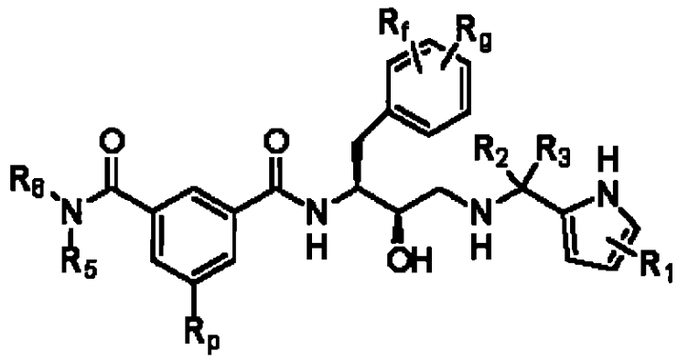
R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_p es hidrógeno o alquilo C_1-C_2; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

218. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 218, donde X es nitrógeno; R_p es alquilo C_1-C_2; y R_1 es etilo.

219. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

R_p es alquilo C_1-C_2;

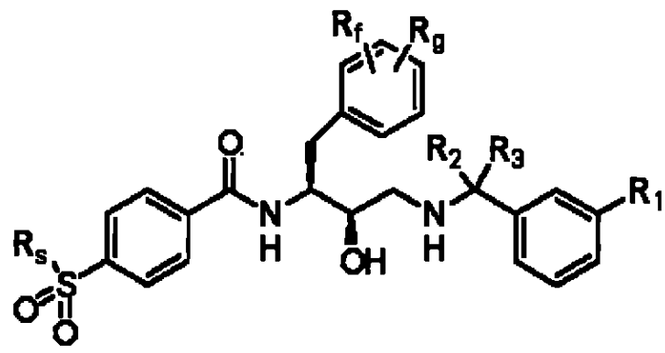
R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4.

220. Un compuesto de la fórmula

1544

1552



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_s es $NR_{s31}R_{s41}$, donde

R_{s31} es alquilo C_1-C_2; y

R_{s41} es alquilo C_1-C_6, alilo, cianoalquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_4-C_7), piridilalquilo (C_1-C_3), fenilo, fenilalquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), monoalquilamino (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_2) o dialquilamino (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_2);

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; y

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno.

221. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 221, donde R_s es (2-cianoetil)(metil)amino.

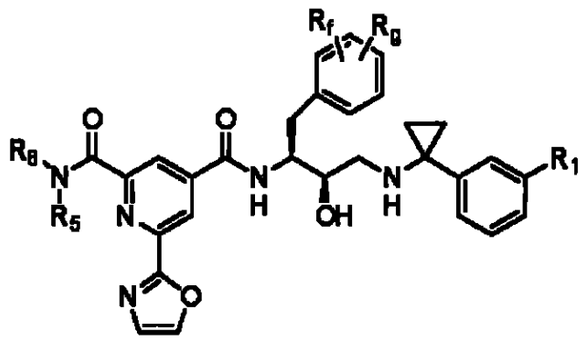
222. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 221, donde R_s es (ciclohexil)(metil)amino.

223. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 221, donde R_{s41} es alquilo C_1-C_6, alilo, cianoalquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_4-C_7), piridilalquilo (C_1-C_3), fenilo o

fenilalquilo (C_1-C_3).

224. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 221, donde R_{841} es fenilo o ciclohexilo.

225. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquinilo C_2-C_3 o alquilo C_1-C_3;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_1-C_3-C_4.

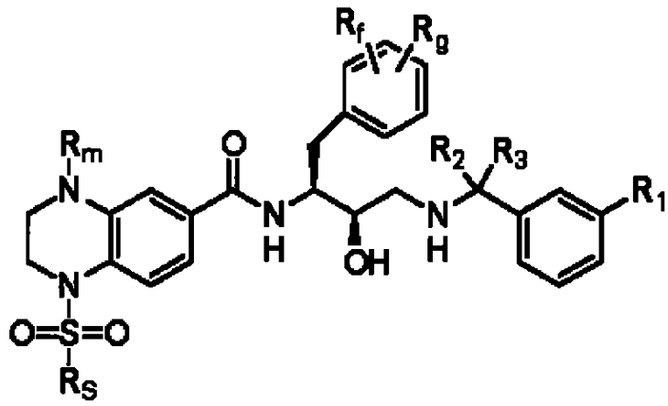
226. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 226, donde R_5 y R_6 son alquilo C_3.

227. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 226, donde R_5 es metilo y R_6 es alquilo C_3.

228. Un compuesto de la fórmula

1546

1554



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_s es alquilo C_1-C_4;

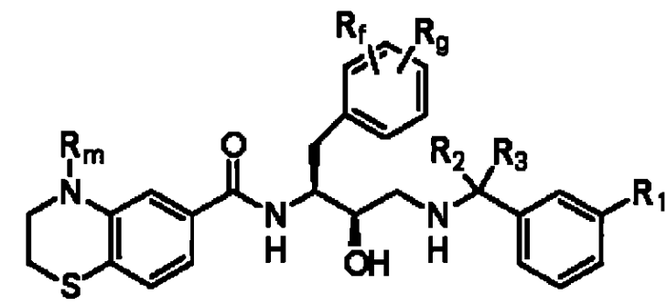
R_m es alquilo C_1-C_4;

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; y

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno.

229. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_m es alquilo C_1-C_4;

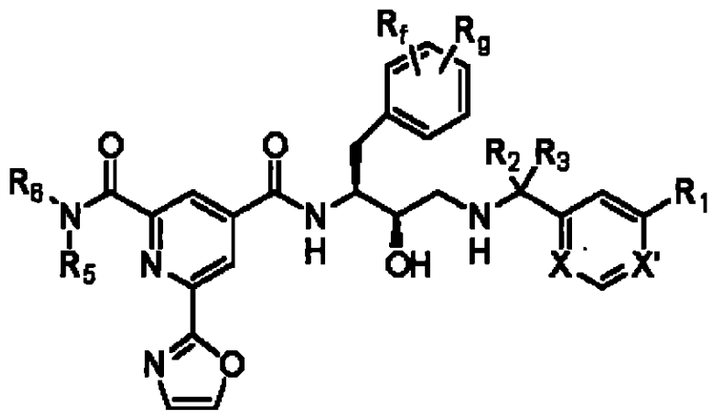
R_1 es alquilo C_2-C_3;

1555

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; y

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno.

230. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde uno de X y X' es CH y el otro es N;

R_1 es alquinilo C_2-C_4; aminoalquilo (C_1-C_3), monoalquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2) o dialquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_2);

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_1-C_3-C_4.

231. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 231, donde R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos; X es N; y X' es CH.

1548
1556

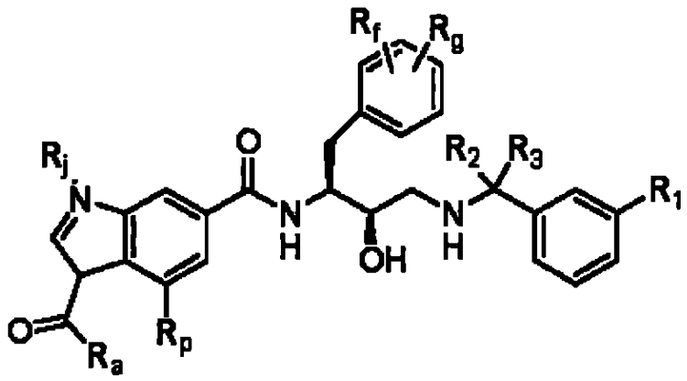
232. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 231, donde R_2 y R_3 son hidrógeno; X' es N; y X es CH.

233. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 232, donde R_1 es alquinilo C_2.

234. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 233 ó 234, donde R_1 es dialquilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_3).

235. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 233 ó 234, donde R_1 es dimetilaminoalquilo (C_1-C_2).

236. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es alquilo C_2-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_p es hidrógeno, ciano, alquilo C_1-C_3, amino, N-(alquilsulfonil C_1-C_3)-N-(alquil (C_1-C_3)) amino, 2-oxazolilo o 1-pirrolilo opcionalmente sustituido en las posiciones 2 y 5 por alquilo C_1-C_2;

1549

1557

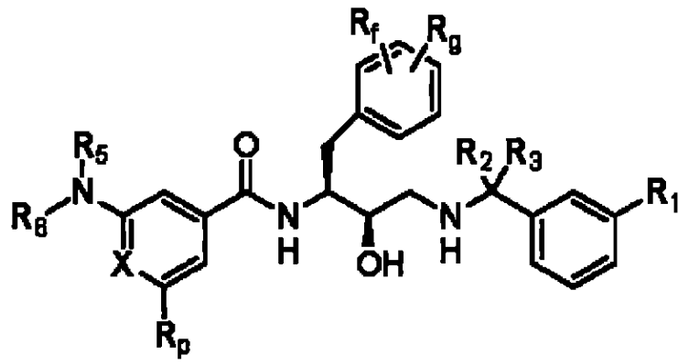
R_a es alquilo C_1-C_3 o trifluorometilo; y

R_j es alquilo C_1-C_5.

237. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 237, donde R_j es metilo o etilo y R_p es hidrógeno, metilo o etilo.

238. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 237, donde R_j es metilo y R_p es hidrógeno.

239. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

X es nitrógeno o N^+-O-;

R_1 es alquinilo C_2-C_4, ciano o alquilo C_1-C_3;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 forman juntos un anillo de 3 miembros con el átomo de carbono al que están unidos;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_p es hidrógeno, ciano o alquilo C_1-C_2; y

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_1-C_4.

240. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 240, donde X es N.

1550

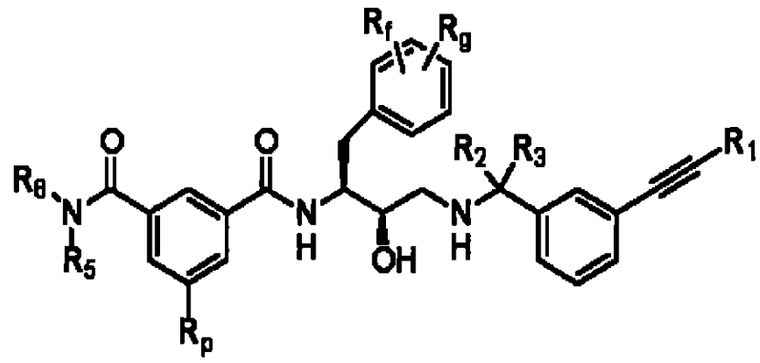
1558

241. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 241, donde R_p es ciano.

242. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 242, donde R_5 es metilo y R_6 es alquilo C_2-C_4.

243. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 243, donde R_6 es propilo.

244. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 es hidrógeno o metilo;

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno; o

R_2 y R_3 juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3 miembros;

R_p es alquinilo C_2-C_3 o alquilo C_1-C_3;

R_f y R_g son, independientemente entre sí, halógeno;

R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, alquilo C_3-C_4,

con la condición de que, cuando R_p es metilo, R_2 y R_3 formen el anillo.

1559

245. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 245, donde R_1 es hidrógeno y R_2 y R_3 son ambos hidrógeno.

246. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 245, donde R_1 es hidrógeno y R_2 y R_3 juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3 miembros.

247. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 246 ó a la reivindicación 247, donde R_f y R_g son ambos cloro o flúor.

248. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 246 ó a la reivindicación 247, donde R_f y R_g son ambos flúor y están en las posiciones 3 y 5 respecto del punto de unión del grupo fenilo.

249. Un compuesto que es

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(1-isobutilcarbamoil-3-metilsulfanil-propilamino)-propil]-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(1-etilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-5-metil-N',N'-dipropilisoftalamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-N'-dimetilcarbamoilmetil-5,N'-dimetilisoftalamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(1-metilcarbamoil-3-metilsulfanil-propilamino)-propil]-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida;

N-[3-(1-bencilcarbamoil-etilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-propil]-5-metil-N',N'-

1552
1560

dipropilisoftalamida;

N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-3-trifluorometilbenzamida;

N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-4-trifluorometilbenzamida;

3,4-dicloro-N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-benzamida;

N-[3-(1-carbamoil-3-metil-butilamino)-1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-propil]-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida;

N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-4-metoxi-benzamida;

N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-2,6-difluoro-benzamida;

N-[3-(1-carbamoil-etilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-propil]-5-metil-N',N'-dipropilisoftalamida;

N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-2,6-dimetoxibenzamida;

2-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metilsulfanil}-N-(4-oxazol-5-il-fenil)-acetamida;

2-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metilsulfanil}-N-(5-metilisoxazol-3-il)-acetamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-metansulfonil-bencensulfonamida;

1553

1561

2-ciano-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-bencensulfonamida;

2-cloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-trifluorometoxibencensulfonamida;

2-cloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-6-metilbencensulfonamida;

5-cloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-metoxibencensulfonamida;

2-cloro-4-ciano-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-bencensulfonamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-trifluorometil-bencensulfonamida;

ácido 4-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propilsulfamoil]-benzoico;

[1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 6-cloro-piridin-3-sulfónico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2,5-bis-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencensulfonamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido piridin-3-sulfónico;

N-{2-cloro-4-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilsulfamoil]-fenil}-acetamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-trifluorometoxi-bencensulfonamida;

1554A

1562

N-{5-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilsulfamoil]-tiofen-2-ilmetil}-benzamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico;

N-{5-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilsulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida;

4-cloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-bencensulfonamida;

3-cloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-bencensulfonamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-2-trifluorometil-bencensulfonamida;

[1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-amida de ácido 6-cloro-piridin-3-sulfónico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-amida de ácido piridin-3-sulfónico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-2-metansulfonil-bencensulfonamida;

3,5-dicloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-bencensulfonamida;

1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico ácido [1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-amida;

1555
1563

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-3,4-dimetoxi-bencensulfonamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-amida de ácido 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfónico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-amida de ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico;

éster metílico del ácido 3-{4-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propilsulfamoil]-fenil}-propiónico;

3-cloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-bencensulfonamida;

3-ciano-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-bencensulfonamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-amida de ácido butan-1-sulfónico;

N-{1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-[(1-metansulfonil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-propil}-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida;

N-[3-bencensulfonilamino-1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-propil]-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxibenzoilamino)-propil]-5-metil-N',N'-dipropilisoftalamida;

1556

1564

4-(3,5-difluoro-fenil)-3-(2,5-dimetil-4-nitro-2H-pirazol-3-ilamino)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

3-(2-amino-7H-purin-6-ilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

3-(4-cloro-pirimidin-2-ilamino)-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

3-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

3-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-ilamino)-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

3-(2-amino-6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-ilamino)-butan-2-ol;

3-(2-cloro-7H-purin-6-ilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-3-[9-(tetrahidro-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-butan-2-ol;

3-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propilamino]-pirazin-2-carbonitrilo;

4-(3,5-difluoro-fenil)-3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

2-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propilamino]-nicotinonitrilo;

4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-3-(7H-

purin-6-ilamino)-butan-2-ol;

3-(benzotiazol-2-ilamino)-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-3-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-butan-2-ol;

6-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propilamino]-nicotinonitrilo;

éster etílico del ácido 2-[1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propilamino]-nicotínico;

4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-3-(3-metil-5-nitro-3H-imidazol-4-ilamino)-butan-2-ol;

3-(benzooxazol-2-ilamino)-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-3-(quinolin-4-ilamino)-butan-2-ol;

4-(3,5-difluoro-fenil)-3-(5-etil-pirimidin-2-ilamino)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-3-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-butan-2-ol;

3-(6-cloro-2-metilsulfanil-5-fenil-pirimidin-4-ilamino)-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxibencilamino)-butan-2-ol;

3-(3-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-3-(8-trifluorometil-quinolin-4-ilamino)-butan-2-ol;

1558 1566

3-(6-cloro-2,5-difenil-pirimidin-4-ilamino)-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

3-(3-cloro-pirazin-2-ilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-3-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-butan-2-ol;

4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-3-(quinolin-2-ilamino)-butan-2-ol;

3-(6-cloro-pirazin-2-ilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-3-(3-nitro-piridin-2-ilamino)-butan-2-ol;

4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-3-(pirimidin-2-ilamino)-butan-2-ol;

4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-3-(2-fenil-quinazolin-4-ilamino)-butan-2-ol;

N-[3-(N'-acetil-N-etil-hidrazino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-carbonil)-benzamida;

3-(4,6-diamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-metoxi-bencilamino)-butan-2-ol;

5-acetilamino-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-benzamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-tiofen-3-carboxílico;

1559

N-{1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-[3-(3-hidroximetil-piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-propil}-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 4-fenil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;

N-[3-(3-ciclohexil-1-fenil-propilamino)-1-(3,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-propil]-5-metil-N',N'-dipropil-isoftalamida;

{1-bencil-3-[N-etil-N'-(3-etil-benzoil)-hidrazino]-2-hidroxi-propil}-amida de ácido 2-metansulfonilamino-oxazol-4-carboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(2,6-dimetil-fenoxi)-propionamida;

{1-bencil-3-[N-etil-N'-(4-metil-pentanoil)-hidrazino]-2-hidroxi-propil}-amida de ácido 2-metansulfonilamino-oxazol-4-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 4-acetilamino-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-etil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-carboxílico;

[3-(N'-acetil-N-etil-hidrazino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-metansulfonilamino-oxazol-4-carboxílico;

1560
1568

[3-(N'-benzoil-N-etil-hidrazino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-metansulfonilamino-oxazol-4-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 6-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-piridazin-3-carboxílico;

{1-bencil-3-[N-etil-N'-(3-etil-benzoil)-hidrazino]-2-hidroxi-propil}-amida de ácido 2-metansulfonilamino-tiazol-4-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 4-metil-2-fenil-oxazol-5-carboxílico;

[3-(N'-acetil-N-etil-hidrazino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-metansulfonilamino-tiazol-4-carboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-piridin-3-il-benzamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 2-p-tolil-tiazol-4-carboxílico;

N-{1-bencil-3-[N-etil-N'-(3-etil-benzoil)-hidrazino]-2-hidroxi-propil}-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 2-fenoximetil-tiazol-4-carboxílico;

N-{1-bencil-3-[N-etil-N'-(4-metil-pentanoil)-hidrazino]-

1567
1569

2-hidroxi-propil}-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido [1,2,5]tiadiazol-3-carboxílico;

N-[3-(N'-acetil-N-etil-hidrazino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 2-m-tolil-tiazol-4-carboxílico;

N-[3-(N'-benzoil-N-etil-hidrazino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 2-(2-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico;

N-{1-bencil-3-[N-etil-N'-(3-etil-benzoil)-hidrazino]-2-hidroxi-propil}-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-carbonil)-benzamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-fenil-2-tetrazol-1-il-propionamida;

N-{1-bencil-3-[N-etil-N'-(4-metil-pentanoil)-hidrazino]-2-hidroxi-propil}-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-carbonil)-benzamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 4-cloro-7,7-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-2-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 2-propil-tetrahidro-piran-4-

1562
1570

carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 5-p-tolil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2-acetilamino-5-cloro-tiofen-3-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 4-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-carboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-N'-(2-fluoro-5-metansulfonil-fenil)-succinamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico;

N-(2-acetil-tiofen-3-il)-N'-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-succinamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-acetamida;

N-(1-ciclopropil-etil)-N'-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-

1563
1571

etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-N-fenilsuccinamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(3,4-dimetoxi-fenilsulfanil)-acetamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 1-metil-5-oxo-2-piridin-3-il-pirrolidin-3-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 4-metoxi-tiofen-3-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 2-metil-5-tiofen-2-il-furan-3-carboxílico;

4-(4-bencil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-oxobutiramida;

2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-iloxi)-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-acetamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 3-cloro-5-fenil-isotiazol-4-carboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-5-feniletinil-nicotinamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-

1564
1572

hidroxipropil]-amida de ácido 4,7-dimetoxi-benzofuran-5-carboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 2,2-dimetil-4-oxo-croman-6-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido [1,6]naftiridin-2-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 8-ciano-4-hidroxi-quinolin-3-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 2-piridin-3-il-tiazol-4-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 5-cloro-benzofuran-2-carboxílico;

4-dibenzofuran-2-il-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-oxo-butiramida;

N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-nicotinamida;

4-ter-butil-N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-benzamida;

4-cloro-N-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-

1565, 1573

etilbencilamino)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-metil}-benzamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 4-cloro-6-metil-quinolin-2-carboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(2,4-dihidroxi-tiazol-5-il)-acetamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 2-metil-pirimidin-5-carboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-piperidin-1-il-benzamida;

4-acetilamino-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-benzamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-metoxi-benzamida;

[1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 4-metil-oxazol-5-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 1H-indol-5-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

2-(4-cloro-2-oxo-benzotiazol-3-il)-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-acetamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico;

[1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-

1566
1574

propil]-amida de ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(1-oxi-piridin-3-il)-acetamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-2-fenil-2-tiofen-2-ilacetamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 6-hidroxi-2-metilsulfanil-pirimidin-4-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 2,5-dimetil-furan-3-carboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-nicotinamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-(3-metoxi-fenil)-4-oxo-butiramida;

4-acetil-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-benzamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido furan-2-carboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-purin-7-il)-acetamida;

4-acetilamino-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-2,6-dimetil-benzamida;

1567
1575

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-tiofen-2-il-acetamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-oxo-4-fenil-butiramida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 1H-indol-3-carboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida;

3-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-propionamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-morfolin-4-il-4-oxo-butiramida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido [2,3']bitiofenil-5-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 5-metoxi-tiofen-2-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de 4-fenil-tiofen-2-carboxílico;

2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-tetrazol-2-il)-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-acetamida;

2-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-acetamida;

1-{[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-

1568
1576

hidroxipropil]-amida}2-fenilamida de ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(6-etoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propionamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-il)-acetamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;

[1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido benzo[b]tiofen-3-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 4-oxi-3-propil-pirazin-2-carboxílico;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-amida de ácido 1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1H-1λ6-benzo[d]isotiazol-6-carboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-

1569

1577

hidroxi-propil]-2-(7-hidroxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilsulfanil)-acetamida;

[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-amida de ácido 2-hidroxi-6-metil-quinolin-4-carboxílico;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-propionamida;

3-(benzooxazol-2-ilsulfanil)-N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-propionamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(5-o-tolil-tetrazol-2-il)-acetamida;

2-cloro-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etilbencilamino)-2-hidroxi-propil]-4-tetrazol-1-il-benzamida;

N-(4-ter-butil-tiazol-2-il)-N'-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-succinamida;

N-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N'-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxipropil]-succinamida;

2-(3-cloro-fenoxi)-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-propionamida;

N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(piridin-4-ilmetilsulfanil)-benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-

1570
1578

hidroxietil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)metil]amino}propil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)metil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(3-hidroxipropil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-propilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1577
1579

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1,5-dimetilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3-isobutilisoxazol-5-il)metil]amino}propil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(dimetilamino)sulfonil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(5-formiltien-2-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

5-bromo-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isobutilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-

1572
1580

(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^1-propilisoftalamida;

N^1,N^1-dibutil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(3-hidroxiprop-1-inil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1-etil-5-metilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1573
1581

N^1-ciclohexil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1,5-dimetilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(ciclopropilamino)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-tien-3-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(piperazin-1-ilsulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-iodofenil)ciclopropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(3-sec-butilbencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(3-metilisoxazol-4-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1574

1582

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida;

N^1-(ciclopropilmetil)-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^1-propilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

5-(aminosulfonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(1Z)-prop-1-enil]bencil}amino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-(1H-pirazol-4-il)isoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-

1575

1583

metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(3-alilbencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-5-metil-N^3-propilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(ciclopropilamino)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-

1576
1584

dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(5-formil-4-metiltien-2-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpiridin-3,5-dicarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(metilsulfonil)amino]bencil}amino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopentilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(1,1'-bifenil-3-ilmetil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

diclorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[2-(metilamino)etil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-

1577

1585

isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1,N^1-dialil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxietil)amino]sulfonil}-N^3-propilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,5-dimetil-N^3-propilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(fenilsulfonil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dietil-5-(1,3-oxazol-2-il)isoftalamida;

N^2-[(bencilamino)carbonil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida;

1578

1586

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-piridin-3-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpiridin-3,5-dicarboxamida 1-óxido;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(3-formil-2-furil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dietil-5-metilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(etilsulfinil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-{[butil(etil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(3-cianobencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-isobutil-N^3,5-dimetilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-piridin-2-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(metilsulfonil)amino]-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

trifluoroacetato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(3-fenilpropanoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(etilsulfonil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^2-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(5-acetiltien-2-il)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-

1580

1588

dipropilisoftalamida;

N^1-(sec-butil)-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,3-oxazol-2-il)benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,5-dimetil-N^3-(2-feniletil)isoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,5-dimetil-N^3-prop-2-inilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-N^3,5-dimetilisoftalamida;

3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil dimetilcarbamato;

N^1-bencil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1,5-dimetilisoftalamida;

N^1-(sec-butil)-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^1-

1584.

1589

propilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(4-metiltien-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil(metil)carbamato de metilo;

N^1-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(2,3,5-trifluorobencil)-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-diisobutil-5-metilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,5-dimetil-N^3-(2-piridin-2-iletil)isoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-5-hidroxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-hidroxi-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)benzamida;

1582

clorhidrato de 5-oxo-D-prolil-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida;

1590

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-piridin-4-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({3-[(dimetilamino)sulfonil]bencil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(fenilacetil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida;

3-(azepan-1-ilcarbonil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilbenzamida;

3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenilcarbamato de metilo;

clorhidrato de 5-oxo-L-prolil-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-

1583

difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3- 1591
[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-isobutil-5-metilisoftalamida;

trifluoroacetato del ácido 4-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-4-oxo-3-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}butanoico;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[metil(metilsulfonil)amino]benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-N^3-isopropil-5-metilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(tien-2-ilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-hidroxietil)(propil)amino]sulfonil}propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-isopropil-N^3,5-dimetilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(metilsulfonil)amino]-

1584

1592

1,3-tiazol-4-carboxamida;

N^1-alil-N^1-ciclopentil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida;

N-(3-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-3-oxo-2-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}propil)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(isopentilsulfonil)propanamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(5-metiltien-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-metilhexil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[1-(aminocarbonil)ciclohexil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2E)-hex-2-enilamino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxiisoxazol-5-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({3-[(1E)-hex-1-enil]bencil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-isopropil-5-metilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(tien-2-ilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

2-[3-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-etilhexil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(6-metoxipiridin-3-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-

1586
1594

etilbutanoil)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metilbenzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

4'-[4-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}amino)-4-oxobutanoil]-1,1'-bifenil-2-carboxamida;

1-{3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-5-metilbenzoil}-L-prolinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(3-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metilbenzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-1-fenilpropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-[2-(dimetilamino)etil]-N^3-etil-5-metilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metil-4H,6H-pirrolo[1,2-a][4,1]benzoxazepin-4-carboxamida;

1587

1595

2-(5-acetiltien-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-diisopropil-5-metilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(metilsulfonil)amino]benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

triclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(1-metil-1H-

1588

1596

imidazol-4-il)sulfonil]amino}benzamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(pentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-ciclohexil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1-etil-5-metilisoftalamida;

2-{[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}etil-2,4-difluorofenilcarbamato;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,8-dimetilquinolin-3-carboxamida;

1589

1597

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-hidroxihexil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2R)-2-hidroxipropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-fenilbutil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-7-(1H-imidazol-1-il)-5,6-dihidronaftalen-2-carboxamida;

3-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metilbenzamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[2-(aminosulfonil)etil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(etiltio)etil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1590

1598

N^1-[(1S,2R)-3-[bencil(cianometil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxipropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(3-butoxipropil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida;

N-[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]-beta-alaninato de metilo;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1-hidroxi-2-propilpentil)benzamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metilsulfonil)amino]butanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(1-benzotien-2-il)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1599

3-(benciloxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoxazol-5-carboxamida;

trifluoroacetato de 2-{[(benciloxi)carbonil]amino}-7-[(ciclopropilmetil)amino]-1,2,4,5,7-pentadesoxi-5-(3,5-difluorobencil)-1-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-treo-hept-3-ulosa;

1-{3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-5-metilbenzoil}-D-prolinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1H-pirazol-1-il)pentanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(2-furilmetil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-etilhexanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(5-hidroxipentil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-metil-1-feniletil)amino]propil}amino)sulfonil]-N,Ndipropilbenzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilpiperidin-1,3-dicarboxamida;

1542

1600

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dietilpiperidin-1,3-dicarboxamida;

5-bromo-N^1-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(pentafluorobencil)-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metilsulfonil)amino]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(tien-2-ilmetil)propil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etoxipropil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(tien-2-ilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(fenilsulfonil)butanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

1601

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1,3-difenilpropil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-(hidroximetil)propil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3S)-2-oxoazepan-3-il]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-ciclohexil-N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(3-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-[(2-propilpentil)sulfonil]-beta-alaninamida;

1594
1602

diclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,3-tiazol-2-il)benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[metil(fenil)amino]propil}amino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-oxo-1-(tien-2-ilmetil)pirrolidin-3-carboxamida;

4-[(butiltio)metil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-2-furamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-hidroxietil)amino]sulfonil}benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metilciclohexil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

~~1595~~ 1603

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3,4,5-tetrahidrotiopirano[4,3-b]indol-8-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-[2-(trifluorometil)fenil]succinamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dimetil-2-(1H-pirrol-1-il)tiofen-3-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2S)-2-hidroxipropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-1-metilpropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

2-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(metilsulfonil)benzamida;

1546
1604

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxietil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{metil[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)piridin-2-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(1,3-diciclohexilpropil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2'-bitiofen-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1H-imidazol-1-il)butanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dihidroxi-N^4-(4-metoxifenil)succinamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[3-

1597

1605

(trifluorometil)bencil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(tien-2-ilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[2-(aminocarbonil)-1H-indol-6-il]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)butanamida;

3-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(metilsulfonil)tiofen-2-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1-etilpropil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(5R)-3-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-

1598
1606

metoxibencil)amino]propil}-N^2-[(metiltio)acetil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dimetoxi-1-benzotiofen-2-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(5S)-3-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-il)benzamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-3-[(3-metoxifenil)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metilciclohexil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-

1607

dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(2-{4-[(3-clorobencil)oxi]fenil}etil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-3-ilbutanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(hidroximetil)-3-(metiltio)propil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}hexanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

1600

1608

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxipropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(hidroximetil)propil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(2-hidroxietil)(propil)amino]sulfonil}propanamida;

5-(benciltio)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}nicotinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-pirazol-5-carboxamida;

6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1601
1609

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-benzimidazol-2-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-hidroxi-4,7-dimetoxi-1-benzofuran-5-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-metilciclohexil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-oxobutanamida;

1602
1610

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenoxibenzamida;

4-[(aminocarbonil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-(hidroximetil)-3-(metiltio)propil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-7-hidroxi-4-oxocroman-2-carboxamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-1-(hidroximetil)propil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-

1603

1611

[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-pentilmalonamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(trifluorometoxi)benzamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida;

N-[(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}propanamida;

N^1-[4-(acetilamino)fenil]-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

3-(1-cianoetil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)succinamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-

1604
1612

(trifluorometoxi)bencil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,1-dioxidotetrahidrotien-2-il)acetamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-hex-1-inilnicotinamida;

N-[(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metoxiisoxazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida;

4-(3-clorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1605

1613

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxobutanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[5-(4-metilfenil)-2H-tetraazol-2-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(tien-2-ilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluorobencil)-2-

H606

1614

hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[(metilsulfonil)acetil]-N^2-pentilglicinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1H-indol-3-il)-4-oxobutanamida;

N^1-(5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxobutanamida;

4-{[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}piperidin-1-carboxilato de etilo;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-fluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-3-

1607
1615

(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}propanamida;

N^1-bencil-N-1~-(1-ciclopropiletil)-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(2,5-dimetilbenzoil)-5-metilbenzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-(2-metoxi-5-metilfenil)succinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-hidroxifenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-5-metilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(etiltio)nicotinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1608
1616

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-4-oxobutanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-oxoisoindolin-1-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(etiltio)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tieno[2,3-b]quinolin-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)benzamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{2-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]fenil}-N-metil-2-furamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-4-oxobutanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(cicloheptilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1609
1617

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

1 3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-5-hidroxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida;

clorhidrato de 3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-5-hidroxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2-dimetilcroman-8-carboxamida;

6-bencil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pirazin-2-carboxamida 4-óxido;

2-{[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]amino}-N,N-dipropiletansulfonamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

1610
1618

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)fenoxi]acetamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-

1611
1619

metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-fluoro-2-hidroxiquinolin-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida;

N^3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]-N^1,N^1-dipropilbeta-alaninamida;

N^1-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[(feniltio)metil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(fenoximetil)benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-(2,4-difluorofenil)pentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1612
1620

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)pentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(3-metoxibenzoil)-5-metilbenzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

4-(3,4-diclorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida;

4-{(2R,3R)-2-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-3-hidroxi-4-[(3-metoxibencil)amino]butil}benzoato de metilo;

N^1-(4-acetilfenil)-N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[(feniltio)metil]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

2-{[3-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-3-oxopropil]tio}-N-metilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(1-propilbutil)tio]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1621

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-(4-etoxifenil)succinamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

2-{[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}etil 3-metoxifenilcarbamato;

3-(benciloxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(pentafluorobencil)-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-hidroxifenil)-4-oxobutanamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(piperidin-3-ilsulfonil)benzamida;

1622

6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxiquinolin-2-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(tien-2-ilmetil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}-3-metilbutil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-(2-clorofenoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}propanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

La estructura posible contiene péptidos que no son soportados en la versión actual;

1615

1623

clorhidrato de 1 N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-metilfenil)-4-oxobutanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-[3-(trifluorometil)fenil]succinamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-piridin-2-il-2Htetraazol-2-il)acetamida;

La estructura posible contiene péptidos que no son soportados en la versión actual;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(3-metilbencil)propil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoxazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3,5-

1616

1624

dimetoxifenoxi)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-3-hidroxibenzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[5-(ciclopentilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxo-1,2-benzisotiazol-2(3H)-il)acetamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-metil-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-pirrol-3-il]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-naftil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1677
1625

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,6-dietoxipiridin-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-4-oxobutanamida;

diclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-({[2-(metilamino)etil]amino}sulfonil)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-metil-5-(4-metilbenzoil)benzamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(bencilamino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzamida;

N^1-[(1S,2R)-3-({2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil}amino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

1628

1626

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(3-oxo-2,1-benzisotiazol-1(3H)-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,6-dihidroxipirimidin-4-il)acetamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-4-oxobutanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-(2-piridin-2-iletil)pentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[2-(4-fluorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il]acetamida;

N^2-(anilinocarbonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}glicinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-ditian-2-il)-3-furamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1619

1627

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[2-oxo-2-(propilamino)etil]benzamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-(2-fluorofenil)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metiltiofen-2-carboxamida;

2-[4-(benciloxi)fenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)tio]acetamida;

N^1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-7-il)-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

N^1-(3-acetilfenil)-N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pentandiamida;

3-(4-clorofenoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxipropanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

1620

1628

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-7-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}propanamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[1-metil-3-(metiltio)-1H-indol-2-il]acetamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1624
1629

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-furil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida;

2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-2-fenilacetamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

4-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida;

N^1-(3-cloro-4-fluorofenil)-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(2-oxo-2,3-dihidroquinazolin-4-il)tio]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-

1622
1630

metoxibencil)amino]propil}-3-metil-5-(2-metilbenzoil)benzamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-propoxibenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-2-metoxi-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-tien-2-il-1H-pirazol-1-il)acetamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-fenilpentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-tioxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acetamida;

1623
1631

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-hidroxi-4-metilfenil)acetamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-7-fluoro-4H-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzofuran-3-carboxamida;

N^1-(3,4-diclorofenil)-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}malonamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-2-

1624
1632

hidroxi-1-metiletil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-piridin-3-ilpentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-4-oxo-4H-cromen-6-carboxamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-3-(isopentilamino)propil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(tien-2-ilmetil)propil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-hidroxibenzamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-

1633

metoxibencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-((1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-[6-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-6-oxohexil]-2-furamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(1-fenil-4,5-dihidro-1H-tetraazol-5-il)tio]acetamida;

4-acetil-4-amino-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}ciclohexa-1,5-dien-1-sulfonamida;

N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-4-oxobutanamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metoxibencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-[(3-

1626

1634

metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}indolizin-2-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}nicotinamida 1-óxido;

N-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

2-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}amino)-2-oxoetilcarbamato;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dihidro-1Hciclopenta[b]quinolin-9-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[5-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-5-oxopentil]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metoximetil)tio]benzamida;

1627
1635

3-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metoxipropanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(metilamino)carbonil]amino}-3-tien-3-ilpropanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-piridin-2-iltiofen-2-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5,6-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-il)acetamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-isobutil-1,3-dioxoisoindolin-5-carboxamida;

ácido 3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)sulfonil]benzoico;

5-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-furamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1628
1636

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[(4-metoxifenil)acetil]glicinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoquinolin-4-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3,5-dimetoxifenil)acetamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-etil-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]benzimidazol-4-il)acetamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

7-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzofuran-2-carboxamida;

1629
1637

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-oxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(pirimidin-2-iltio)acetamida;

N^1-[3-(aminocarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tio]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}quinolin-6-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1H-indol-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

1630
1638

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-{[(metilamino)carbonotioil]amino}benzamida;

6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}nicotinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-hidroxifenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(ftalazin-1-iltio)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(1-oxidopiridin-2-il)tio]acetamida;

3-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(bencilamino)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

1637
1639

4-(3,4-diclorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-3-metil-4-oxobutanamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)succinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)propanamida;

N-[(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-(6-metilpiridin-2-il)succinamida;

(4R)-4-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1632
1640

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de etilo;

diclorhidrato de N-{(1R,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-glicilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzamida;

trifluoroacetato de 4-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-{[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-D-leucinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(pirrolidin-3-ilsulfonil)benzamida;

diclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)metil]benzamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[ter-butil(ciclohexil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1633
1641

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(diisopropilamino)etil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(1-bencilpirrolidin-3-il)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[2-(acetilamino)etil]amino}-1-(3,5-

difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[7-cloro-1-(2-hidroxi-3-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[4-(1-cianociclopentil)fenil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-({4-[4-(acetilamino)fenoxi]fenil}amino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(4-benzoil-2,3-dimetilfenil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(2-amino-2-oxo-1-feniletil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]piperazin-1-il}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-

1635

1643

dipropilisoftalamida;

(1S,2R)-N^1-[2-(ter-butiltio)etil]-N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}ciclopropan-1,2-dicarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dihidronafto[2,1-d]isoxazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metoxi-1H-pirrol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-9-oxo-1,2,3,9-tetrahidrociclopenta[b]cromen-7-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida;

2-[2-(1,3-benzoxazol-2-il)fenoxi]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

5-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-morfolin-4-ilbenzamida;

3-(3-cloroisoxazol-5-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(6-metoxi-1,1'-bifenil-3-il)-4-oxobutanamida;

4-(1-benzofuran-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-carboxamida;

2-(1-benzofuran-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metilpropanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metoxi-1-benzofuran-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1637

1645

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)tio]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metoxi-4-(metiltio)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(propionilamino)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-{[(4-metilfenil)sulfonil]amino}-4-oxohexanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-benzimidazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida;

7-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metilquinolin-5-carboxamida;

N^3-(ter-butoxicarbonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-b-

alaninamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-3-propilhexanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-2-(1H-pirrol-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetamida;

4-[2-(acetilamino)-4,5-dimetilfenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida;

6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pirazin-2-carboxamida 4-óxido;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metoxipirazin-2-carboxamida 4-óxido;

2-(1H,1'H-2,2'-biimidazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

1639

1649

5-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-iltio)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-1-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

2-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pirazin-2-carboxamida 4-óxido;

7-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}quinolin-2-carboxamida;

2-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-

metilpropanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-5-(propionilamino)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]propanamida;

5-(4-clorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-furamida;

4-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1H-pirrol-1-il)tiofen-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,5-bis(metiltio)isotiazol-4-carboxamida;

2-cloro-4-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(metoxiacetil)amino]-3-fenilpropanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fluoro-4-morfolin-4-ilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1-oxidotiomorfolin-4-

1647

1649

il)butanamida;

4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;

N-{2-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]fenil}-5-metil-2-furamida;

1-(cianometil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-pirrol-2-carboxamida;

N^1-(2-cloropiridin-3-il)-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

3-(ciclopentiloxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metoxibenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-pirrolidin-1-il-2H-tetraazol-2-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-acetilfenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}piperidin-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamida;

1642
1650

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(piperidin-1-ilmetil)-2-furamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-2,3-dihidro-1-benzotiofen-2-carboxamida 1,1-dióxido;

2-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dihidrofuro[2,3-g][2,1]benzisoxazol-8-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)tio]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(2-furoil)-4-hidroxiprolinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-carboxamida;

4,5-dicloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isotiazol-3-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-(1,3-tiazol-2-

1643
1651

il)pentandiamida;

N-acetil-4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}fenilalaninamida;

8-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxicinnolin-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,6-dioxohexahidropirimidin-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5-metil-4-fenil-1,3-oxazol-2-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1644
1652

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-dimetil-1Htieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)isoxazol-4-carboxamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(dimetilamino)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(2-metilmorfolin-4-il)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{2-[hidroxi(fenil)metil]-4-metilpiperazin-1-il}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2R)-2-metilbutil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[4-(dietilamino)-1-metilbutil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-

~~1645~~

1653

hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-3lambda4-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxi-1-(1H-pirazol-1-ilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3,5-bis(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

N^1-[4-(aminosulfonil)fenil]-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[metil(metilsulfonil)amino]benzamida;

1-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}piperidin-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4-

~~1646~~ 1654

metoxifenoxi)propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-metilsuccinamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-(2,6-dimetilfenil)succinamida;

N-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-D-fenilalaninamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metilfenil)sulfonil]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-{[(etilamino)carbonil]amino}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-fenil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida;

4-(ciclopentiloxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-piridin-3-ilsuccinamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-fenilsuccinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidroxibenzamida;

1647
1655

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pentanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-7-metoxi-1-benzofuran-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-7-metoxi-1-benzotiofen-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1648

1656

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-piridin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;

N^1-[5-(aminosulfonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-6-neopentilpiridin-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(4-fluorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-3-furamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-furamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-hidroxietoxi)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tiofen-2-carboxamida;

1649
1657

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2,N^2-dimetilftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-hidroxibutanamida;

2-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxiquinoxalin-2-carboxamida;

2-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dimetiltiofen-3-carboxamida;

N^1-(2-cianofenil)-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-etil-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

~~1650~~ 1658

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzofuran-2-carboxamida;

1-bencil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[(4-metilfenil)sulfonil]glicinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,8-dihidroxiquinolin-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)acetamida;

5-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-1H-benzimidazol-2-ilcarbamato de metilo;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[etil(metil)amino]-4-hidroxipirimidin-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-piridin-4-il-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida;

4-[2-(dietilamino)etoxi]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

3-(aminosulfonil)-4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

2-(dietilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxipirimidin-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[c]isoxazol-3-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4,N^4-difenilsuccinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-hidroxi-4-metilpiridin-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}quinolin-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-9H-purin-9-il)acetamida;

1652
1660

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metoxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoxazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metilisoxazol-5-carboxamida;

2-(1-benzotien-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzotiofen-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-hidroxinicotinamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-[(4-metilfenil)sulfonil]-beta-alaninamida;

1653

1661

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxiquinolin-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-fenil-1Htetraazol-1-il)acetamida;

4-{[(ciclobutilcarbonil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dioxooctahidro-2H-isoindol-2-il)butanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)ftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)tio]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

2-(1H-benzimidazol-2-iltio)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(2,4-difluorobencil)oxi]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5,6-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5-metil-1Htetraazol-1-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)tiofen-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(trifluorometoxi)-1H-

1655
1663

indol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(piridin-2-iltio)metil]-2-furamida;

5-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-carboxamida;

5-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,1,3-benzoxadiazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)tio]acetamida;

2-(acetilamino)-N-{(1R,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-1,3-oxazol-4-carboxamida;

1656
1664

N-{(1S,2R)-1-[3-(ciclohexilmetil)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}acetamida;

clorhidrato de 1 2-{[({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]amino}-N,N-dipropiletansulfonamida;

2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;

2-(4-benzoilfenoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(7-metoxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4-oxobutanamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-[3-(ciclohexilmetil)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-[3-(ciclohexilmetil)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-cloro-N-((1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida;

3-cloro-N-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}benzamida;

3-cloro-N-((1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida;

1657
1665

3-cloro-N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}benzamida;

N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-clorobenzamida;

N-{(1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-clorobenzamida;

3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-((1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida;

3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}benzamida;

3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-((1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida;

3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}benzamida;

N-{(1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida;

N-((1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-{[3-

1658
1666

(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida;

N-{(1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida;

N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]propanamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-

1659

1667

metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metilbencil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(4,5-dimetil-2-furoil)-5-metilbenzamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-3-(isopentilsulfonil)propanamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(2-metoxietil)(propil)amino]sulfonil}propanamida;

N^1-{(1R,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[(feniltio)metil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[(feniltio)metil]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-

1660

1668

hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(1-naftilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(1-naftilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(1-naftilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}but-3-inil)-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]but-3-inil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]but-3-inil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

1667
1669

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}-3-metilbutil)-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]-3-metilbutil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]-3-metilbutil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1R,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[(feniltio)metil]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[(feniltio)metil]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(1-naftilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(1-naftilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(1-naftilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1662
1670

N^1-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(tien-2-ilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}but-3-inil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]but-3-inil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]but-3-inil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]-3-metilbutil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]-3-metilbutil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[(feniltio)metil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

1671

N^1-{(1R,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[(feniltio)metil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[(feniltio)metil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(1-naftilmetil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(1-naftilmetil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(1-naftilmetil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-

1664
1672

(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(tien-2-ilmetil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(tien-2-ilmetil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}but-3-inil)-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]but-3-inil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-isopropilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]but-3-

1664
1673

inil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-[(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(bencilamino)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}-3-metilbutil)-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

1665
1674

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida;

N^1-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]-3-metilbutil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]-3-metilbutil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]propanamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-[(feniltio)metil]propil}propanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-{(1R,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[(feniltio)metil]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-

1666
1675

(trifluorometil)bencil]propil}-3-
[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1R,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[(feniltio)metil]propil}propanamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}propanamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metilbencil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metilbencil)propil]propanamida;

N-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metoxibencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(1-

1667.
1676

naftilmetil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(1-naftilmetil)propil]propanamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]propanamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

1668
1677

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-2-(4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamida;

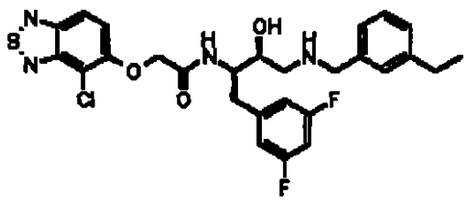
N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(bencilamino)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

1-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-feniL-prolinamida;

N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;



N-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

1669
1678

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(4S)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]propanamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3R,4S)-3-(hidroximetil)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3R,4S)-6-isopropil-3-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(tien-2-ilmetil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}but-3-inil)propanamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3R,4S)-

1679

6-isopropil-2,2-dióxido-3-propil-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3R,4S)-6-isopropil-2,2-dióxido-3-propil-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]but-3-inil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(3-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]but-3-inil}propanamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3S,4R)-3-(hidroximetil)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3S,4R)-3-(2-hidroxietil)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-

1671

1680

[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3S,4S)-3-(2-hidroxietil)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3S,4S)-6-isopropil-2,2-dióxido-3-propil-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N-[(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}-3-metilbutil)propanamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3S,4S)-6-isopropil-3-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-

~~1672~~
1681

(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(4R)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N-{(1S)-1-[(1R)-2-(bencilamino)-1-hidroxietil]-3-metilbutil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S)-1-[(1R)-1-hidroxi-2-(isopentilamino)etil]-3-metilbutil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(3-metoxipropil)(metilsulfonil)amino]benzamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(3-metoxipropil)(metilsulfonil)amino]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1,3-dihidro-2,1-benzisotiazol-5-carboxamida 2,2-dióxido;

N^1-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

1673
1682

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2-dimetilcroman-7-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

(3R)-4-({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)-2,2,3-trimetil-4-oxobutanoato de bencilo;

1683

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-[(3-hidroxipropil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-isopropilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metoxibencil)propil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-4-(fenilsulfonil)butanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

(3S)-tetrahidrofuran-3-il (1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida;

1675

1684

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]isonicotinamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metoxibencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-(fenilsulfonil)-betaalaninamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-[(4-metilfenil)sulfonil]-beta-alaninamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-isopropilbencil)propil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

~~1676~~
1685

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3-hidroxipropil)(metilsulfonil)amino]isonicotinamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-beta-alaninamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]isonicotinamida;

N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-[(4-metoxifenil)sulfonil]-beta-alaninamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida;

1677
1686

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-isopropilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^2-[(4-metilfenil)sulfonil]glicinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(3-hidroxipropil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida;

N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^2-[(4-fluorofenil)sulfonil]glicinamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3-metoxipropil)(metilsulfonil)amino]isonicotinamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-

1687

metoxibencil)amino]propil}-N^2-[(4-metoxifenil)sulfonil]glicinamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(3-metoxipropil)(metilsulfonil)amino]nicotinamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(4-clorofenil)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metoxibencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(metilsulfonil)-1H-indol-5-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^2-(bencilsulfonil)glicinamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(metilsulfonil)indolin-5-

carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metoxibencil)propil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(metilsulfonil)indolin-4-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-[(4-clorofenil)sulfonil]-beta-alaninamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometil)bencil]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxipropil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(metilsulfonil)indolin-6-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-

metoxibencil)amino]propil}-N^3-(bencilsulfonil)-betaalaninamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(metilsulfonil)-1H-indol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(4-metoxifenil)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(4-metilfenil)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]benzamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-bencil-N^4-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2,2-dimetilsuccinamida;

1687
1690

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(etilsulfonil)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(1,1-dióxido-3-oxo-1,2-benzisotiazol-2(3H)-il)propanamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(propilsulfonil)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2Hisoindol-2-il)propanamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metoxibencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

(2R)-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-metil-3-(fenilsulfonil)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(pentilsulfonil)benzamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-metil-3-

~~1692~~
1691

(fenilsulfonil)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(2-hidroxietil)sulfonil]benzamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(2-metoxietil)sulfonil]benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-bencil-N^5-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}pentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(2-etoxietil)sulfonil]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-[(fenilsulfonil)metil]acrilamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(3-hidroxipropil)sulfonil]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-

1683

1692

[(isopentilsulfonil)metil]acrilamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-carboxamida 1,1-dióxido;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-[(dipropilamino)carbonil]-beta-alaninamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzotiofen-5-carboxamida 1,1-dióxido;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^2-[(dipropilamino)carbonil]glicinamida;

(4R)-4-{[((1S,2R)-1-bencil-3-{[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino}-2-hidroxipropil)amino]carbonil}-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo - compuesto con hidroperóxido de metilo (1:2);

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzotiofen-5-carboxamida 1,1-dióxido;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1684
1693

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dihidro-1-benzotiofen-6-carboxamida 1,1-dióxido;

(2R,3S)-2-hidroxi-3-({2-hidroxi-3-[(3-metoxifenil)sulfonil]propanoil}amino)-4-fenilbutil(3-metoxibencil)carbamato de ter-butilo;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzotiofen-6-carboxamida 1,1-dióxido;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-3-[(3-metoxifenil)sulfonil]propanamida;

N-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-6-carboxamida 1,1-dióxido;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-carboxamida 1,1-dióxido;

N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1,3-dihidro-2,1-

1685
1694

benzisotiazol-6-carboxamida 2,2-dióxido;

N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

clorhidrato de 1 N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida o clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-

1686
1695

(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)-5-fluorobencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-

K87
1696

metoxibencil)amino]propil}-3-
[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-
(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(ciclohexilmetil)-2-
hidroxipropil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-
metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-
(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-
hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-
metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-
(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-
hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-
metoxibencil)amino]propil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-
(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(ciclohexilmetil)-2-
hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-

~~1688~~
1697

metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-[3-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-[(3-

1684
1698

metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-5-metilbenzamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]propanamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]propanamida;

N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-metilbencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1R,2S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(4-

1690
1699

metilbencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida;

N-((1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida;

N-((1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-{[(3-metoxibencil)amino]sulfonil}benzamida;

3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}benzamida;

3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-((1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida;

3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}benzamida;

3-{[(3-clorobencil)amino]sulfonil}-N-((1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida;

3-cloro-N-{(1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}benzamida;

3-cloro-N-((1S,2R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(fenilsulfonil)butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(fenilsulfonil)butanamida;

(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-[(3-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}propanoil)amino]-2-hidroxibutil(3-etilbencil)carbamato de bencilo;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(7-metoxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4-oxobutanamida;

2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-7-(1H-imidazol-1-il)-5,6-dihidronaftalen-2-carboxamida;

clorhidrato de 2-{[({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]amino}-N,N-

1692

1701

dipropiletansulfonamida;

(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-({N-(3-fenilpropanoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alanil}amino)butil(3-etilbencil)carbamato de bencilo;

N^1-[(1S,2R)-3-[[(benciloxi)carbonil](3-etilbencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-N^2-{[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-D-leucinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-([1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-iltio)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)tio]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)tio]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dihidro-1Hciclopenta[b]quinolin-9-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-dioxoisoindolin-5-

1693

1702

carboxamida;

1-bencil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-imidazol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)tiofen-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-isobutil-1,3-dioxoisoindolin-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-oxo-2-fenilpirazolidin-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5,6-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(2,4-difluorobencil)oxi]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

N^1-[3-(aminocarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-il]-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

694

1703

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-4-metilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-4-oxobutanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)ftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dioxooctahidro-2H-isoindol-2-il)butanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-[(4-metilfenil)sulfonil]-beta-alaninamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1H-indol-3-il)-4-oxobutanamida;

1917 6 N^2-(anilinocarbonotioil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

1695

1704

hidroxipropil}glicinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[c]isoxazol-3-carboxamida;

4-[2-(dietilamino)etoxi]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[(4-metilfenil)sulfonil]glicinamida;

1-bencil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-hidroxietoxi)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-ditian-2-il)-3-furamida;

1696
A05

4-(3-clorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxobutanamida ó 2479;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(4-fluorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida;

N^1-(5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-7-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

~~1697~~
1706

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5,6,7-tetrahidro-2Hindazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-7-fluoro-4H-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazin-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxobutanamida;

4-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-4-oxobutil-(ditiocarbamato) de metilo;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-fenil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metilfenil)sulfonil]acetamida;

3-(2-clorofenil)-2-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

1698
1707

hidroxipropil}propanamida;

N-[5-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-5-oxopentil]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-metilfenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida ó 2379;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-hidroxibenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)benzamida;

1-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}piperidin-4-carboxamida;

4-[(aminocarbonil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-

1699

1708

difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-3lambda4-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(trifluoroacetil)amino]butanamida;

5-bromo-N^1-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(pentafluorobencil)-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(pentafluorobencil)-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(1-hidroxiciclopentil)tio]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-oxociclohexil)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-naftil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-

1700

1709

indazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-dimetil-1Htieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[(dimetilamino)sulfonil]valinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-furil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5-metil-4-fenil-1,3-oxazol-2-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,6-dioxohexahidropirimidin-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5,7-dimetoxi-1-oxoindan-2-carboxamida;

N-acetil-4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}fenilalaninamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-(2-piridin-2-iletil)pentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1701
1710

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-oxo-1-(tien-2-ilmetil)pirrolidin-3-carboxamida;

2-[(cianometil)tio]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}nicotinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(2-furoil)-4-hidroxiprolinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dihidrofuro[2,3-g][2,1]benzisoxazol-8-carboxamida;

3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-5-metiltiofen-2-sulfenato de metilo;

2-(acetilamino)-2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

1-{[(ciclohexilamino)carbonil]amino}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}ciclopropancarboxamida;

1702

1711

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-etil-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]benzimidazol-4-il)acetamida;

(2E)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]but-2-endiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3,4,5-tetrahidrotiopirano[4,3-b]indol-8-carboxamida;

4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1-oxidotiomorfolin-4-il)butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-(2-tioxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-8H-tieno[2,3-b]indol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1703

1712

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4H-cromeno[3,4-d]isoxazol-4-carboxamida;

4-(3,4-diclorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-2-metoxi-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida;

4-(3,4-diclorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-3-metil-4-oxobutanamida;

1704

1713

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-oxoisoindolin-1-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4H-cromeno[3,4-d]isoxazol-8-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-4-oxo-4H-cromen-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-iltio)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,1-dioxidotetrahidrotien-2-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1705

1714

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-etil-3-oxoisoindolin-1-carboxamida;

4-[2-(acetilamino)-4,5-dimetilfenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-hidroxifenil)-4-oxobutanamida;

2-[(6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)oxi]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-3-ilbutanamida;

4-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-4-oxobutanoato de 3-clorofenilo;

4-(4-cloro-2-hidroxifenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida;

N^2-(anilinocarbonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}glicinamida;

1706

1715

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-{[(4-metilfenil)sulfonil]amino}-4-oxohexanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(6-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-iltio)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-6-carboxamida;

4-(1-benzofuran-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(6-metoxi-1,1'-bifenil-3-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-

1707
1716

benzoxazol-5-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-9-oxo-1,2,3,9-tetrahidrociclopenta[b]cromen-7-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dihidronafto[2,1-d]isoxazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(tetraazolo[1,5-b]piridazin-6-iltio)acetamida;

(1S,2R)-N^1-[2-(ter-butiltio)etil]-N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}ciclopropan-1,2-dicarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}butanamida;

N-[(1S,2R)-3-(2-acetil-1-etilhidrazino)-1-bencil-2-hidroxipropil]-2-[(metilsulfonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1-hidroxi-2-propilpentil)benzamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(4-benzoil-2,3-dimetilfenil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-({4-[4-(acetilamino)fenoxi]fenil}amino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[4-(1-cianociclopentil)fenil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(2-{4-[(3-clorobencil)oxi]fenil}etil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[2-(acetilamino)etil]amino}-1-(3,5-

1709

1718

difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(1-bencilpirrolidin-3-il)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

4-{[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}piperidin-1-carboxilato de etilo;

N-[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]-beta-alaninato de metilo;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[(metilsulfonil)acetil]-N^2-pentilglicinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-

1710

1719

(metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}propanamida;

4-{[(2R,3S)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]benzoil}amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino}piperidin-1-carboxilato de etilo;

N^1-((1S,2R)-1-bencil-3-{[(3R)-1-bencilpirrolidin-3-il]amino}-2-hidroxipropil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

(2E)-2-[2-({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)-2-oxoetil]-4-metilpent-2-enoato de metilo;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^4-(4-metoxibencil)succinamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(4-fluorofenil)sulfonil]amino}-3-metilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-9,10-dioxo-9,10-dihidroantracen-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-4-(benciloxi)benzamida;

N'-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-metil-N-fenilurea;

N'-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-

1720

metoxibencil)amino]propil}-N,N-diisopropilurea;

N'-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N,N-difenilurea;

N'-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N,N-dimetilurea;

2-{[({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]amino}benzoato de metilo;

(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de fenilo;

(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de 2-metoxietilo;

(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de 2-(benciloxi)etilo;

(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de prop-2-inilo;

(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo;

(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de pentilo;

(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propilcarbamato de neopentilo;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-oxoazepan-3-il)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

~~A12~~ 1724

N^1-[(1S,2R)-3-{[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)metil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(4-oxo-4H-cromen-3-il)metil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(1-acetilpiperidin-3-il)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3S)-2-oxoazepan-3-il]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etoxi-5-metilisoftalamida;

N^1-(aliloxi)-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1713

1722

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-isobutoxi-5-metilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)isoftalamida;

4-({3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)butanoato de etilo;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-bis(2,2,2-trifluoroetil)isoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-N^3-[(1-etilpiperidin-4-il)carbonil]-5-metilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-5-metilisoftalamida;

N^1-(1-bencilpirrolidin-3-il)-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1-etil-5-metilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoftalamida;

~~174~~ 1723

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-oxoazepan-3-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida (generado por el software de nombres de ACD);

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[2-(4-metilpentanoil)hidrazino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(3-etilfenil)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2,3,3,4,4-hexafluoro-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-N^1,N^1-dipropilpentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(3-hidroxipropil)(metilsulfonil)amino]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

(715)
1724

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(3-hidroxipropil)(metilsulfonil)amino]benzamida;

5-bromo-N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3-bromobencil)-2-hidroxi-3-[(3-

1716
1725

metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxipropil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(tien-2-ilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-

1787

1726

metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(tien-2-ilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbencen-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(metilsulfonil)amino]benzamida;

trifluoroacetato de ácido 4-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-4-oxo-3-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}butanoico;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-[(metilsulfonil)amino]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

178

1727

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-amino-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-[(metilsulfonil)amino]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-5-hidroxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]propanamida;

3-{[butil(etil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(metilsulfonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropil-5-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}isoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1729
1728

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(isopentilsulfonil)propanamida;

triclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-piridin-3-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-hidroxietil)(propil)amino]sulfonil}propanamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,3-oxazol-2-il)benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(3-

1720
1729

hidroxipropil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(metilsulfonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(fenilacetil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida;

trifluoroacetato de N^1-{(1R,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-benciloxicarbonil-3-[(1-propilbutil)sulfonil]alaninamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(3-metilisoxazol-4-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[2-(metilamino)etil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxietil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftala;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metilsulfonil)amino]butanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(piperazin-1-ilsulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1730

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[metil(metilsulfonil)amino]benzamida;

5-{[bis(2-hidroxietil)amino]sulfonil}-N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~3~,N~3~-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,8-dimetilquinolin-3-carboxamida;

3-(benciloxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoxazol-5-carboxamida;

3-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metilbenzamida;

2-{[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}etil 2,4-difluorofenilcarbamato;

5-(aminosulfonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-(1H-pirazol-4-il)isoftala;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(etiltio)etil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1731

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxiisoxazol-5-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxietil)amino]sulfonil}-N^3-propilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dietil-5-(1,3-oxazol-2-il)isoftalamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1732

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(2,3,5-trifluorobencil)-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-etil-1-hidroxibutil)benzamida;

-1168-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(dimetilamino)sulfonil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[1-(aminocarbonil)ciclohexil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[2-(aminosulfonil)etil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-metilhexil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxipropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-etilhexil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-

1724 1733

fenilbutil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(pentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(5-hidroxipentil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-hidroxihexil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(3-butoxipropil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2R)-2-hidroxipropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-N^3-metil-5-(1,3-oxazol-2-il)isoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-metil-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3-propilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,NA-dipropil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)isoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-5-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1-metil-5-(1,3-oxazol-2-il)isoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dimetil-5-(1,3-oxazol-2-il)isoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3-propilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(1-propilbutil)amino]sulfonil}propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

A26

1735

etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(isobutilamino)propil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

5-bromo-N^1-((1S,2R)-1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

5-bromo-N^1-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(2,3,4-trifluorobencil)-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-etilbutanoil)-5-metilbenzamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-[(2-propilpiperidin-1-il)carbonil]benzamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-[(2-metilpirrolidin-1-il)carbonil]benzamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metilbenzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-

1736

metoxietil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

diclorhidrato de N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxietil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(2-propilpentanoil)benzamida;

N^1-(sec-butil)-N-3--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^1-propilisoftalamida;

N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^1-propilisoftalamida;

N^1-alil-N^1-ciclopentil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida;

N^1,N^1-dibutil-N-3--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-diisobutil-5-metilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(1Z)-prop-1-enil]bencil}amino)propil]-5-metil-N^3,N^3-

1737

dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(etilsulfonil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-iodofenil)ciclopropil]amino}propil)-5-metil-N-3-,N-3--dipropilisoftalamida;

N'-(1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(etilamino)-1-metil-2-oxoetil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(1,1'-bifenil-3-ilmetil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-1-fenilpropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-ciclohexil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1,5-dimetilisoftalamida;

N^1-ciclohexil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1-etil-5-metilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(1-benzotien-2-il)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-etinil-N^3,N^3-

1729
1738

dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-tien-3-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(5-metiltien-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-piridin-4-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(4-metiltien-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(ciclopropilamino)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(ciclopropilamino)bencil]amino}-1-(3,5-

1730 1739

difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil(metil)carbamato de metilo;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({3-[(dimetilamino)sulfonil]bencil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)metil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-

1731
1740

hidroxibutil]amino}metil)fenilcarbamato de metilo;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(metilsulfonil)amino]bencil}amino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1752

1741

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(3-cianobencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-[(isobutilamino)(oxo)metil]-3-(metiltio)propil]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil dimetilcarbamato;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({3-[(1E)-hex-1-enil]bencil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(5-acetiltien-2-il)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(3-alilbencil)amino]-1-(3,5-

A33
1742

difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(6-metoxipiridin-3-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-[(1S,2R)-3-{[(2-ter-butilpirimidin-4-il)metil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(3-butilbencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-pentilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-pent-4-enilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(3-ciclopentilbencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(3-ciclohexilbencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(ciclohexilmetil)bencil]amino}-1-(3,5-

~~1A34~~ 1743

difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-hex-5-enilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

(2S)-3-[3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil]-2-metilpropanoato de metilo;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(3-metiltien-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(3-metilpiridin-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(4-metilpiridin-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(5-metilpiridin-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(4-clorobutil)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(3-cianopropil)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-

1735

1744

dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(4-cianobutil)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(6-cianohexil)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(6-metilpiridin-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(1,3-oxazol-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-{[((2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-{[3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoil]amino}-2-hidroxibutil)amino]metil}fenil(metil)carbamato de metilo;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-[(isobutilamino)carbonil]-3-(metilsulfonil)propil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-N^1,5-dimetilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1736
1745

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{metil[(trifluorometil)sulfonil]amino}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(ciclopropilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[metil(metilsulfonil)amino]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-butil-N^3-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)-N^1,5-dimetilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(2,4-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

5-bromo-N^1-((1S,2R)-1-(2,4-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(2-etilpiperidin-1-il)sulfonil]propanamida;

1737
1746

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-etinil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-ciclobutil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida;

N^1-ciclopentil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3-pentilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-isopentil-5-metilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-N^3-(2-hidroxietil)-5-metilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-(2-etoxietil)-5-metilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-(2-metoxietil)-N^3,5-dimetilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-(2-furilmetil)-N^3,5-dimetilisoftalamida;

1738
1747

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida;

N^1-ciclopentil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1,5-dimetilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,5-dimetil-N^3-pentilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-(2-hidroxietil)-5-metil-N^3-propilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-etil-N^3-(2-metoxietil)-5-metilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3-(2-metilciclohexil)isoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-(2-metoxietil)-5-metil-N^3-propilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-bis(2-metoxietil)-5-metilisoftalamida;

N^1-alil-N^1-ciclohexil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoftalamida;

1739

1748

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipentilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-bis(2-etoxietil)-5-metilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-naftilmetil)amino]propil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-butil-N^3-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-N^1,5-dimetilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(3-hidroxipropil)sulfonil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

trifluoroacetato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-

1740 1749.

[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1H-imidazol-4-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-isoxazol-3-il-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-(1,3-oxazol-2-il)benzamida;

N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida;

N^4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida;

N^4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[metil(tien-2-ilsulfonil)amino]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1750

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[(2R)-2-hidroxipropil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-dipropilamin-2-oxoetoxi)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(2-dipropilamin-2-oxoetil)tio]acetamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(isobutilamino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]amino}propil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N,N-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metilsulfonil)metil]benzamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(2-metilpentanoil)benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(metilsulfonil)amino]-

1757

N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

diclorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-propionil-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-2-(isobutilamino)-1-metil-2-oxoetil]amino}propil)-N,N-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-2-(isobutilamino)-1-metil-2-oxoetil]amino}propil)-N-metil-N-propil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(3-hidroxipropil)(metilsulfonil)amino]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(metilsulfonil)benzamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(1-oxobutil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-pirimidin-2-ilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-({[(2S)-2-hidroxipropil]amino}sulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-metil-N^3-propil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-metilpentanoil)-5-(1,3-oxazol-2-il)benzamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(metilsulfonil)amino]bencil}amino)propil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(2,2-dimetilpropanoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(3-hidroxipropil)(metilsulfonil)amino]benzamida;

clorhidrato de N^2-acetil-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-

difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida;

2-[alil(metilsulfonil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-tiazol-5-carboxamida;

3-(butilsulfonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-D-alaninamida bis(trifluoroacetato);

bis(trifluoroacetato de N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida);

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-isobutiril-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida;

N-[(1S,2R)-3-(butilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-4-(etiltio)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida;

N^1-(4-ter-butil-1,3-tiazol-2-il)-N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)piridin-2-carboxamida;

1745
1754

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-{[(etilamino)carbonil]amino}benzamida;

3-(1-cianoetil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

1-(cianometil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-pirrol-2-carboxamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-acetil-N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2E)-hex-2-enilamino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(5R)-3-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(5S)-3-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-

1746
1755

N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dióxido-3,4-dihidro-1,2-benzoxatiin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-N^1,N^1-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-{[5-(cianometil)-1H-imidazol-1-il]metil}-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-pirimidin-2-ilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(2-etilpirimidin-4-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-(2,2-dimetilpropanoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[etil(metil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1756

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]benzamida;

5-bromo-N^1-{(1S,2R)-1-(2,4-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(metilsulfonil)metil]benzamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(4-hidroxibutil)sulfonil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(dipropilamino)isoquinolin-7-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(etilamino)sulfonil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

FT47 1757

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-.
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-
[metil(metilsulfonil)amino]-1,3-oxazol-4-carboxamida;

3-(butilsulfonil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-
[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilmalonamida;

N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-
dipropilbiciclo[2,2,1]hept-5-en-2,3-dicarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilciclopentan-
1,3-dicarboxamida;

N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dimetil-N^5,N^5-
dipropiltieno[2,3-b]tiofen-2,5-dicarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-N^5,N^5-
dipropilpentandiamida;

N^2-bencil-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[2-(dipropilamino)-2-
oxoetil]glicinamida;

3-(4-clorofenil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-
etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

(2E)-N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(metoxiimino)-N^1,N^1-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]-N^2-fenilglicinamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2,N^2-dipropilciclohexan-1,2-dicarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-3-[(benciloxi)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenilpropanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1H-imidazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1-hidroxi-2-propilpentil)benzamida;

clorhidrato de N-{(1R,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-isobutirilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-

1750
1759

propilpentanoil)benzamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-etilbutanoil)benzamida;

N^3-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)propil]-N^5,N^5-diisopropilpiridin-3,5-dicarboxamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(1S)-2-(etilamino)-1-metil-2-oxoetil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-1-fenilpropil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N'-[(1S,2R)-3-{[(1S)-2-(bencilamino)-1-metil-2-oxoetil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,3-dimetil-N^2,N^2-dipropilciclopropan-1,2-dicarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,3-dimetil-N^2,N^2-dipropilciclopropan-1,2-dicarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

1760

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,3-dimetil-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-etil-3-metil-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-3-metil-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

2-[alil(metilsulfonil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-({2-[bis(2-hidroxietil)amino]etil}amino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

diclorhidrato de N^1-[(1S,2R)-3-(ciclopropilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[4-(hidroximetil)-1,3-oxazol-2-il]benzamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

250. Un compuesto que es:

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]benzamida;

5-bromo-N^1-{(1S,2R)-1-(2,4-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(metilsulfonil)metil]benzamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(4-hidroxibutil)sulfonil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(dipropilamino)isoquinolin-7-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(etilamino)sulfonil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1753
1762

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[metil(metilsulfonil)amino]-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilmalonamida;

N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilbiciclo[2,2,1]hept-5-en-2,3-dicarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilciclopentan-1,3-dicarboxamida;

N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dimetil-N^5,N^5-dipropiltieno[2,3-b]tiofen-2,5-dicarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

N^2-bencil-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]glicinamida;

3-(4-clorofenil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

(2E)-N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1754 1763

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(metoxiimino)-N^1,N^1-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]-N^2-fenilglicinamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3--1195-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2,N^2-dipropilciclohexan-1,2-dicarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenilpropanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dióxido-3,4-dihidro-1,2-benzoxatiin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dióxido-3,4-dihidro-1,2-benzoxatiin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1755 1764

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1H-imidazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-propil-1,3-benzoxazol-6-carboxamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-1,3-benzoxazol-6-carboxamida;

5-[(ter-butilamino)sulfonil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

5-{[ter-butil(metil)amino]sulfonil}-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-isopropil-1,3-benzoxazol-6-carboxamida;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-2-(1-naftil)etanamida;

(2R)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1756

1765

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-2-(1-naftil)etanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isonicotinamida;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-metil-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3-propilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[1-(etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-propil-1,3-benzoxazol-5-carboxamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-isopropil-1,3-benzoxazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[etil(metil)amino]sulfonil}benzamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-1,3-benzoxazol-5-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(metilsulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1757

1766

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(metilsulfonil)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-1,3-benzoxazol-7-carboxamida;

3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]benzoato de metilo;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

ELAN-91970;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2,N^2-dipropilciclohexan-1,2-dicarboxamida;

1757 1767

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[etil(metil)amino]sulfonil}benzamida;

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[etil(metil)amino]sulfonil}benzamida (1:1);

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,5-dimetilbenzamida;

N^1-butil-N^3-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-N^1-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N^1-butil-N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1-metilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5,N^5-dipropilpentandiamida;

(2R)-N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-N^1,N^1-dipropilpentandiamida;

(2S)-N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-N^1,N^1-dipropilpentandiamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4,N^4-dipropilsuccinamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]-N^2-metilglicinamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]glicinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-5-oxopentanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-(2-furilmetil)-N^5-metilpentandiamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4-etilpiridin-2-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2-dimetilcroman-7-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida;

1760
1769

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-1,3-benzoxazol-4-carboxamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-propil-1,3-benzoxazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{dihidroxi[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-lambda4-sulfanil}benzamida;

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-propil-1H-indol-6-carboxamida;

clorhidrato de 1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[4-(2-hidroxietil)-1,3-oxazol-2-il]benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-

1770

il)isoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4-etilpiridin-2-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-4-(etoximetil)benzamida;

clorhidrato de 1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}indolin-6-carboxamida;

3-[(ter-butilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}benzamida;

diclorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-piridin-4-ilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-

1762

1771

difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1,5-dimetilisoftalamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida;

3-(1-butil-1H-pirazol-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida;

clorhidrato de N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida;

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indazol-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-tien-2-il-1,3-tiazol-4-carboxamida;

5-(aminosulfonil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-{[(2-furilmetil)sulfonil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida;

1763

1772

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-{[(4-fluorobencil)sulfonil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida;

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[metil(metilsulfonil)amino]-1H-indol-6-carboxamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-4-(2-metoxietil)benzamida;

N^1-butil-N^3-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-fenilciclopropil)amino]propil}-N^1-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)isoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-fenilciclopropil)amino]propil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(etilamino)sulfonil]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metilamino)sulfonil]benzamida;

(2E)-3-(1-butil-1H-pirazol-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}prop-2-enamida o (2E)-3-(1-butil-1H-pirazol-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

1773

hidroxipropil}prop-2-enamida;

diclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoquinolin-7-carboxamida;

diclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(propilamino)isoquinolin-7-carboxamida o diclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(propilamino)isoquinolin-7-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-5-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]sulfonil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-(2-{3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]fenil}-1,3-oxazol-5-il)propanoato de metilo;

ácido 3-(2-{3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]fenil}-1,3-oxazol-5-il)propanoico;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(3-hidroxipropil)-1H-indol-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-etoxibenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)isonicotinamida;

~~1765~~ 1774

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(6-etilpiridin-2-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)sulfonil]benzamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(6-etilpiridin-2-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

(1R)-1-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-3-(metilsulfinil)propilcarbamato de ter-butilo;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)isonicotinamida o ELAN154894;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)isonicotinamida;

(2R)-2-amino-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(metilsulfinil)butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[etil(metil)amino]sulfonil}-5-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}benzamida;

1766

1775

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-[metil(propil)amino]isoquinolin-7-carboxamida o N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-[metil(propil)amino]isoquinolin-7-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-oxazol-2-il)benzamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[1-(3-bromofenil)ciclopropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-[(1S,2R)-3-{[1-(3-bromofenil)ciclopropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2,N^2-dipropilciclobutan-1,2-dicarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(dipropilamino)carbonotioil]benzamida;

3-[(E)-(cianoimino)(dipropilamino)metil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

1767.
1776

hidroxipropil}benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1-propilbutoxi)benzamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(5-etilpiridin-3-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(2-metoxietil)-1H-indol-6-carboxamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-tiazol-2-

~~A68~~
1777

il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,8-dietoxiquinolin-2-carboxamida;

diclorhidrato de 2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-[2-(dimetilamino)etil]-N^3,5-dimetilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metilbutanoil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-metilpentanoil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutilcarbamato de isobutilo;

(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutilcarbamato de etilo;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(pirimidin-2-ilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3-[(1S)-1-

1769
1778

metilpropil]isoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-N^3-[(1R)-1-metilpropil]isoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-metilpirimidin-4-carboxamida;

1-[butil(metil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoquinolin-7-carboxamida o 1-[butil(metil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoquinolin-7-carboxamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-carboxamida 2,2-dióxido;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida;

trifluoroacetato de N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-isobutil-1H-indol-6-carboxamida;

1270
1779

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-6-carboxamida;

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metil-1H-indol-6-carboxamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-oxo-2-propil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-6-carboxamida 1,1-dióxido;

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indol-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-metilisonicotinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(metilsulfonil)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;

clorhidrato de 4-amino-1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-6-carboxamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-etil-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-6-carboxamida 1,1-dióxido;

3-[(ter-butilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-

difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}benzamida;

3-{[(2S)-2-butilpirrolidin-1-il]carbonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilbenzamida;

4-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-{[(2R)-2-(propoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}benzamida;

2-(1-butil-2-oxopiperidin-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-pentilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-etilhexil)benzamida;

5-{3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]fenil}-2-furoato de etilo;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2'-(metiltio)-1,1'-bifenil-

3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-fluorobencil)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4-fluorobencil)benzamida;

3'-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-1,1'-bifenil-2-carboxilato de etilo;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3',5'-difluoro-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilacetamida;

4-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]bencilcarbamato de ter-butilo;

(2R)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-2-feniletanamida;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-2-feniletanamida;

3-(5-cloropentil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1-feniletil)benzamida trifluoroacetato;

3-(ciclohexilmetil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

3-ciclopentil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hex-5-enilbenzamida;

3-(6-cianohexil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(2-formiltien-3-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(5-formiltien-3-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(6-metoxipiridin-2-il)bencil]amino}propil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(5-cianopiridin-3-il)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(6-fluoropiridin-3-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1783

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-pirimidin-4-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(5-etilpirimidin-2-il)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-pirimidin-2-ilbencil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

2-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-6-metilisonicotinato de metilo;

N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida 1-óxido;

1-butil-4-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-6-carboxamida;

clorhidrato de 1-butil-4-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-6-carboxamida;

5-(dietilamino)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-3-{[3-(dietilamino)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

1775

1784

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(dimetilamino)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(2-etilpiridin-4-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^2-(ter-butoxicarbonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-L-norleucinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metil]benzamida;

diclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-{[(2-hidroxietil)(propil)amino]metil}-5-metilbenzamida;

diclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-{[etil(propil)amino]metil}-5-metilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1,3-dihidro-2,1-benzisotiazol-5-carboxamida 2,2-dióxido;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-L-norleucinamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(dimetilamino)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-

17776

1785

il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

2-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metilisonicotinamida;

diclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-{[(2-hidroxietil)(propil)amino]metil}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-fluoro-4-propoxifenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-metoxi-4-propoxifenil)acetamida;

diclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-metil-5-{[metil(propil)amino]metil}benzamida;

diclorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-[(dipropilamino)metil]-5-metilbenzamida;

clorhidrato de 3-{[butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-5-metilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-

1777
1786

isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]propil}-3-metilbenzamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-4-(3-metoxipropil)benzamida;

5-amino-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({3-[(dimetilamino)metil]bencil}amino)-2-hidroxipropil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-(ter-butoxicarbonil)-3-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-L-histidinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-isopentil-1H-indol-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-propil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-6-carboxamida 1,1-dióxido;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-etil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-6-carboxamida 1,1-dióxido;

6-bromo-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2-dimetilcroman-8-carboxamida;

1778

1787

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metilsulfonil)metil]ciclohexancarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-piperidin-4-il-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(1,3-oxazol-2-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(metilsulfonil)metil]tiofen-2-carboxamida;

clorhidrato de 3-[(ciclohexilamino)metil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-5-metilbenzamida;

2-(2-clorofenoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pirazin-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(fenilsulfonil)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6-metilisonicotinamida;

clorhidrato de ácido 3-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-5-metilbenzoico;

6-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2-dimetilcroman-8-carboxamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)benzamida;

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-etoxifenil)acetamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-{[(2S)-2-propilpirrolidin-1-il]carbonil}benzamida (1:1);

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(2-metoxietil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metilsulfonil)metil]ciclohexancarboxamida;

3-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-indol-5-carboxamida;

1789

compuesto de ácido fórmico con 2-(1-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida (1:1);

3-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-L-histidinamida;

5-[(dietilamino)metil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(dimetilamino)metil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-3-[(3-etilbencil)amino]-1-[3-(hexiloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-3-(1,3-oxazol-2-il)benzamida;

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-tiazolidin-3-ilsulfonil)benzamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)benzamida (1:1);

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(4-fenilpiperazin-1-

1787

1790

il)sulfonil]benzamida;

3-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-3-[(3-etilbencil)amino]-1-[3-(hexiloxi)bencil]-2-hidroxipropil}acetamida;

1-butil-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-1H-benzimidazol-6-carboxamida o ELAN155076;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(metilsulfonil)metil]nicotinamida;

N^1-[(1S,2R)-3-({3-[(dietilamino)metil]bencil}amino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-(1,3-oxazol-2-il)isonicotinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)isonicotinamida;

1-butil-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-1H-

1782

1791

benzimidazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]propil}-3-metilbenzamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-piperidin-3-il-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

diclorhidrato de 3-{[bencil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-5-metilbenzamida;

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}benzamida (2:1);

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-({4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}sulfonil)benzamida (2:1);

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-

1792

[(dimetilamino)sulfonil]benzamida;

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(dimetilamino)sulfonil]benzamida (1:1);

N-{(1S,2R)-3-[(3-etilbencil)amino]-1-[3-(hexiloxi)bencil]-2-hidroxipropil}-2-[(metilsulfonil)amino]-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-[(metilsulfonil)metil]nicotinamida;

N-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-4-metilpentanamida;

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1H-pirrol-2-ilmetil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-piperazin-1-il-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]acetamida;

N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metil-N^4,N^4-

1784

1793

dipropilpiridin-2,4-dicarboxamida;

N^2-(ter-butoxicarbonil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-D-norleucinamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-D-norleucinamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(4R)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(4S)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}propil)acetamida;

compuesto de ácido fórmico con 4-{[(4-clorofenil)(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con 4-{[bencil(fenil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(morfolin-4-ilsulfonil)benzamida (1:1);

N-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxo-4-propilciclohexil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxociclohexil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,1-dipropil-3,4-dihidro-1H-isocromen-7-carboxamida;

compuesto de ácido fórmico con 4-{[(2-cianoetil)(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con 4-{[ciclohexil(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[metil(2-piridin-2-iletil)amino]sulfonil}benzamida (2:1);

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[metil(fenil)amino]sulfonil}benzamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con 4-{[bencil(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-

1786

1795

difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[metil(2-feniletil)amino]sulfonil}benzamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con 4-{[alil(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con 4-{[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (2:1);

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[metil(propil)amino]sulfonil}benzamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con 4-{[butil(metil)amino]sulfonil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[metil(pentil)amino]sulfonil}benzamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-

1787
1796

{[isopentil(metil)amino]sulfonil}benzamida (1:1);

diclorhidrato de 2-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida;

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]sulfonil}benzamida (2:1);

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(4-etilpiridin-2-il)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(2-metoxietil)benzamida;

1-butil-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxamida;

L-alfa-glutamil-L-valil-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-L-metioninamide;

clorhidrato de 3-{[ciclohexil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-5-metilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3-butoxibencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

compuesto de ácido fórmico con 2-(4-butil-2,5-

dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida (1:1);

3-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

3-(butilamino)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-4-(2-metoxietil)benzamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-(dipropilamino)-6-(1,3-oxazol-2-il)isonicotinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]propil}-3-metilbenzamida;

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(dipropilamino)sulfonil]benzamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con 4-[(dietilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida (1:1);

4-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida;

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isoquinolin-7-carboxamida;

diclorhidrato de 5-{[butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-

1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tiofen-2-carboxamida;

clorhidrato de 3-{[butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metilbenzamida;

clorhidrato de 3-{[butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-5-metilbenzamida;

clorhidrato de 3-bromo-5-{[butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)benzamida;

clorhidrato de 3-{[butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metilbenzamida;

(2R)-2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida;

clorhidrato de 3-{[butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-6-(1,3-tiazol-2-il)isonicotinamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-

1799

{[isopentil(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3-butoxibencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(metilsulfonil)amino]-1,3-oxazol-4-carboxamida;

3-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;

2-[butil(metil)amino]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-(1,3-oxazol-2-il)isonicotinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-benzodioxol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]-2-hidroxipropil}acetamida o ELAN156468;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[metil(propil)amino]-6-(1,3-oxazol-2-il)isonicotinamida;

clorhidrato de 3-{[butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1-fenilciclopropil)amino]propil}-5-metilbenzamida;

1747
1800

clorhidrato de 3-{[butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-5-metilbenzamida;

clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-{[1-(3-bromofenil)ciclopropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]acetamida;

clorhidrato de 3-{[butil(metil)amino]metil}-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(metilsulfonil)-1-feniletil]amino}propil)acetamida;

clorhidrato de 3-{[butil(metil)amino]metil}-5-ciano-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({2-[(metilsulfonil)metil]bencil}amino)propil]acetamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-furilmetil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2-metoxietil)(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida;

clorhidrato de 3-{[[2-

1801

(dietilamino)etil](metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilbenzamida;

N-[(1S,2R)-3-[(3-bromobencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-2-metoxiacetamida;

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]pentanamida (2:1);

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-oxoindan-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxiindan-5-carboxamida;

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-propoxipiperidin-1-il)acetamida (2:1);

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[isobutil(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida;

compuesto de ácido fórmico con 2-(1-butil-2-oxopiperidin-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con 2-(4-butilpiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida (3:1);

1795

1802

4-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida o ELAN157245;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}propil)acetamida;

clorhidrato de 2-[(2S)-4-butil-2-metil-3-oxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

clorhidrato de 2-[(2R)-4-butil-2-metil-3-oxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il)acetamida;

clorhidrato de 4-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-{[metil(pentil)amino]metil}benzamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}-5-metilbenzamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-

1803

(dipropilamino)isonicotinamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}ciclopropil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(dipropilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida;

N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({2-[(4-etilbencil)sulfonil]etil}amino)-2-hidroxipropil]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-3-fenil-1Htieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)-3,5-dimetilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]propil}acetamida;

3-bromo-5-{[butil(metil)amino]metil}-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

1-butil-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-1H-indol-6-carboxamida;

ALB 12052 6 N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[({4-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}metil)amino]-2-

1804

hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

clorhidrato de 3-[(butilamino)metil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilbenzamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}-5-metilbenzamida;

compuesto de ácido fórmico con N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]acetamida (2:1);

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1,5-dimetil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-fenoxifenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,5-dimetilfenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1746
1805

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-etoxifenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-metoxifenil)acetamida;

2-[2-(benciloxi)fenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-mesitilacetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,4-dimetoxifenil)acetamida;

2-(2-clorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-ciclohexil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-ciclopent-2-en-1-il-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

~~1797~~ 1806

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-fluorofenil)acetamida;

2-ciclopropil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-ciclohex-1-en-1-il-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-(1-adamantil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilpropanamida;

(2R)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilpropanamida;

2-(2,4-diclorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,3-dimetoxifenil)acetamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[3-(dimetilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dióxido-3,4-

1798
1807

dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(4-etinilpiridin-2-il)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

4-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-carboxamida 1-óxido;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-heptil-4-hidroxi-L-prolinamida;

2-[butil(metil)amino]-6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isonicotinamida;

2-[butil(metil)amino]-6-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isonicotinamida;

N'-{(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[({2-[(dimetilamino)metil]piridin-4-il}metil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-*N*,*N*-dipropilisoftalamida;

4-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-8-(1,3-oxazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamida o 4-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-8-(1,3-oxazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamida;

1808

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)-5-(1,3-oxazol-2-il)benzamida;

3-bencil-4-(4-butilfenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida;

diclorhidrato de 2-(4-butil-2-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]acetamida;

clorhidrato de 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}hexanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(4-etinilpiridin-2-il)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

ácido 5-[((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)amino]-5-oxopentanoico;

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-

~~1800~~ 1809

7-carboxamida o 1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxamida;

ácido 4-[((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)amino]-4-oxobutanoico;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-propil-1,2-benzisoxazol-5-carboxamida;

2-[alil(metil)amino]-N-{(1S,2R)-1-[3-(aliloxi)-5-fluorobencil]-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isonicotinamida;

1-alil-N-{(1S,2R)-1-[4-(aliloxi)-3-fluorobencil]-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-6-carboxamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-4-fenil-2-(1H-pirrol-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-(dipropilamino)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida;

(2S)-2-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-N-isobutil-4-(metilsulfonil)butanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(3-hidroxiprop-1-inil)bencil]amino}propil)acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-

~~1807~~ 1810

etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-carboxamida;

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(2S)-2-etilpirrolidin-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida;

clorhidrato de (2S)-2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)tetrahidrofuran-3-carboxamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)propanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)-2-(1H-imidazol-4-il)acetamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)-N^2,2-dimetilalaninamida;

ELA_N-157889;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)ciclopentancarboxamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-

1802

1811

dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)ciclopropancarboxamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)-2-fenilacetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)-1,3-tiazolidine-4-carboxamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)-3-hidroxibutanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)-3-hidroxipropanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)-3-metilbutanamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-

1803

1812

hidroxipropil)glicinamida;

N^1-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)-N^2-metilglicinamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

2-[alil(metil)amino]-N-{(1S,2R)-1-[4-(aliloxi)-3-fluorobencil]-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}isonicotinamida;

3-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2-benzisoxazol-5-carboxamida;

5-(3-aminopropil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[3-(metilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida o ELAN157961;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[3-(metilamino)prop-1-inil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

5-(3-aminoprop-1-inil)-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropilisoftalamida o ELAN157963;

1813

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-5-pirrolidin-1-ilpirazin-2-carboxamida;

4-butoxi-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}quinolin-2-carboxamida;

ELA_{M-1}57968;

2-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-[metil(propil)amino]isonicotinamida;

3-acetil-1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-6-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(1H-indol-6-ilmetil)amino]propil}-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-isobutil-1,2-benzisoxazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]acetamida;

2-[2-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-2-oxoetil]-N-(6-metoxipiridin-3-il)benzamida;

2-[2-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-2-oxoetil]-N-(2,4-difluorofenil)benzamida;

1805

1814

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-piridin-3-ilacetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1H-imidazol-5-il)acetamida;

2-ciclopentil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-hidroxifenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-metilfenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-iodofenil)acetamida;

1-(4-clorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-oxopirrolidin-3-carboxamida;

4-(2,4-diclorofenoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida;

4,5-dibromo-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tiofen-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-

1806

1815

etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2,6-bis(dimetilamino)pirimidin-4-carboxamida;

4-butil-8-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxamida;

3-(alilsulfonil)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)benzamida;

3-(aliltio)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]propil}acetamida;

compuesto de ácido fórmico con N^1-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N^5-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)pentandiamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con N^1-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N^5-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)pentandiamida (1:1);

compuesto de ácido fórmico con N^1-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N^4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)succinamida (1:1);

1807

1816

compuesto de ácido fórmico con N^1-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N^4-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)succinamida (1:1);

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)pentanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)-3-fenilpropanamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[4-(dimetilamino)but-1-inil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida o ELAN158095;

1-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(trifluoroacetil)-1H-indol-6-carboxamida;

clorhidrato de N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-3-{[isopentil(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida;

clorhidrato de N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-3-{[isopentil(metil)amino]metil}-5-metilbenzamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-4-(dipropilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;

1807
1817

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(4R)-6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino}-2-hidroxipropil)-4-(2-metoxietil)benzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[4-(dimetilamino)butil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida o ELAN158113;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[6-etil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]amino}-2-hidroxipropil)acetamida;

N-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[6-etil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]amino}-2-hidroxipropil)acetamida;

2,6-dicloro-*N*-((1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)pirimidin-4-carboxamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(1S)-7-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-hidroxipropil)acetamida o ELAN158143;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(1R)-7-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-hidroxipropil)acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-

1809
1818

1H-isotiocromen-4-il)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-[(1S,2R)-3-{[1-(3-bromofenil)ciclopropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]acetamida;;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[1-(3-etilfenil)-1H-tetraazol-5-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

3-(alilsulfinil)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)benzamida;

3-[3'-(acetilamino)-1,1'-bifenil-3-il]-3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}propanoato de metilo;

3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-[3-(5-formiltien-2-il)fenil]propanoato de metilo;

3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-(2'-acetil-1,1'-bifenil-3-il)propanoato de metilo;

3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-[3'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-3-il]propanoato de metilo;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3'-metoxi-1,1'-bifenil-3-il)ciclopropil]amino}propil)acetamida;

N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({1-[3'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-3-il]ciclopropil}amino)propil]acetamida;

1819

N-[(1S,2R)-3-{[1-(2'-acetil-1,1'-bifenil-3-il)ciclopropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]acetamida;

N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({1-[3-(5-formiltien-2-il)fenil]ciclopropil}amino)-2-hidroxipropil]acetamida;

N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-(9H-fluoren-9-ilamino)-2-hidroxipropil]acetamida;

3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo;

3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-(3-cianofenil)propanoato de metilo;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[3-(dimetilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3'-(hidroximetil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

3'-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2'-etoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1877
1820

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-3'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4'-propoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4'-(dimetilamino)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2'-propoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3'-propoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3'-etoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4'-etoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4'-isopropoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4'-(hidroximetil)-5-(1,3-

1872

1821

tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

4'-butoxi-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4'-metoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

4'-butil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

3'-butoxi-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3'-isopropil-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

3'-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2'-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

1875

1872

2'-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4'-hidroxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

4'-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1,1'-bifenil-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1H-pirrol-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-5-(1,3-tiazol-2-il)benzamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)pirimidin-4-carboxamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)acetamida;

3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-(3-bromofenil)propanoato de metilo;

2-cloro-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-carboxamida;

1814
1823

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-(dipropilamino)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-carboxamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2,6-bis(dipropilamino)pirimidin-4-carboxamida;

3-{[(2R,3S)-3-(acetilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}-3-(3-bromofenil)propanoato de metilo;

clorhidrato de N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)acetamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

251. Un compuesto el cual es:

N'-[(1S,2S)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-etinil-N,N-dipropilisoftalmida;

N'-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(1E)-prop-1-en-1-il]bencil}amino)propil]-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N,N-dipropilisoftalmida;

metil (3-{[((2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-{[3-[(dipropilamino)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoil]amino}-2-hidroxibutil)amino]metil}fenil)metilcarbamato;

N'-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(metilsulfonil)amino]bencil}amino)propil]-5-(1,3-oxazol-

1825
1824

2-il)-N,N-dipropilisoftalmida;

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-N,N-dipropilpiridina-3,5-dicarboxamida;

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N,N-dipropilpiridina-3,5-dicarboxamida 1-óxido;

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etinilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-etinil-N,N-dipropilisoftalmida;

N^4-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-isopropilbencil)amino]propil}-6-metil-N^2,N^2-dipropilpiridina-2,4-dicarboxamida;

N'-[(1S,2R)-3-{[(2-tert-butilpirimidina-4-il)metil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(2-etilpirimidina-4-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-[(isobutilamino)carbonil]-3-(metilsulfonil)propil]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-1-fenilpropil)amino]propil}-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N'-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-5-ilamino)propil]-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N'-((1S,2S)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

1876

1825

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-2-oxo-1-metil-2-(metilamino)etil]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N'-[(1S,2R)-3-{[(1S)-1-bencil-2-oxo-2-(metilamino)etil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-{oxo[3-(trifluorometil)fenil]metil}glicinamida;

2-{[2-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-2-oxoetil]tio}-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-[oxo(metilamino)metil]-3-(metiltio)propil]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R)-1-(hidroximetil)-2-oxo-2-(metilamino)etil]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N'-[(1S,2R)-3-({(1S)-1-[amino(oxo)metil]-3-metilbutil}amino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N'-[(1S,2R)-3-[(2-amino-2-oxo-1-metiletil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

tert-butil (1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato;

Tert-butil (1S,2R)-3-(ciclopropilamino)-1-(3,5-

1826

difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbonato;

Tert-butil (1S,2R)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropilcarbamato;

Tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-oxo-2-(isobutilamino)-1-metiletil]amino}propil)carbamato;

bencilo (1S,2R)-1-bencil-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropilcarbamato;

(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}butan-2-ol hidrocloruro;

tert-butil [(1S,2R)-3-{[(1S)-2-(bencilamino)-2-oxo-1-metiletil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]carbamato;

N^2-[(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]-N^1-bencil-L-alaninamida bis(trifluoroacetato) (sal);

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)carbamato;

(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)ciclopropil]amino}butan-2-ol bis(trifluoroacetato) (sal);

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}propil)carbamato;

(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[1-(3-isobutilisoxazol-5-il)ciclopropil]amino}butan-2-ol bis(trifluoroacetato) (sal);

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[(2-etilpirimidina-4-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)carbamato;

(2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-{[(2-

1827

etilpirimidina-4-il)metil]amino}butan-2-ol bis(trifluoroacetato) (sal);

tert-butil {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-il)amino]propil}carbamato;

tert-butil [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-5-ilamino)propil]carbamato;

tert-butil {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-1-fenilpropil)amino]propil}carbamato;

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-[oxo(isobutilamino)metil]-3-(metiltio)propil]amino}propil)carbamato;

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S)-1-[(isobutilamino)carbonil]-3-(metilsulfonil)propil]amino}propil)carbamato;

tert-butil {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dioxido-3,4-dihidro-1,2-benzoxatiin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}carbamato;

tert-butil {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazin-4-il)amino]-2-hidroxipropil}carbamato;

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)carbamato;

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etinilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)carbamato;

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-metilfenil)ciclopropil]amino}propil)carbamato;

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-(3-

1819

1828

yodofenil)ciclopropil]amino}propil)carbamato;

tert-butil [(1S,2R)-3-{[3-(ciclopropilamino)bencil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]carbamato;

metil 3-({[(2R,3S)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}metil)benzoato;

metil [3-({[(2R,3S)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil]carbamato;

metil [3-({[(2R,3S)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil]metilcarbamato;

tert-butil [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({3-[(dimetilamino)sulfonil]bencil}amino)-2-hidroxipropil]carbamato;

tert-butil [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({3-[(metilsulfonil)amino]bencil}amino)propil]carbamato;

tert-butil [(1S,2R)-3-[(3-cianobencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]carbamato;

3-({[(2R,3S)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil dimetilcarbamato;

tert-butil [(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil][3-(etiltio)bencil]carbamato;

tert-butil {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-2-hidroxipropil}carbamato;

tert-butil {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-2-hidroxipropil}carbamato;

1820

1829

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}propil)carbamato;

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}propil)carbamato;

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3S)-2-oxazepan-3-il]amino}propil)carbamato;

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3R)-2-oxazepan-3-il]amino}propil)carbamato;

tert-butil [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(5S)-3-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]carbamato;

tert-butil [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-({[(5R)-3-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}amino)-2-hidroxipropil]carbamato;

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxipropil)carbamato;

tert-butil {(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-naftilmetil)amino]propil}carbamato;

tert-butil ((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-oxo-2-(isobutilamino)-1,1-dimetiletil]amino}propil)carbamato;

tert-butil [(1S,2R)-3-[(benciloxi)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]carbamato;

tert-butil 4-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]piperidinaa-1-carboxilato trifluoroacetato;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-fluoro-1-naftamida;

N-[(1S,2R)-1-bencil-3-(2-butiril-1-etilhidrazina)-2-

1821
1830

hidroxipropil]-2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida;

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-hexil-N,5-dimetilisoftalamida;

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibenzoil)amino]propil}-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,3-dimetil-N^2,N^2-dipropilciclopropano-1,2-dicarboxamida;

tert-butil 2-[({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)carbonil]-1-metil-1H-imidazol-4-ilcarbamato;

N^5-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2-dimetil-N^1,N^1-dipropilpentanodiamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-morfolin-4-iletil)amino]propil}-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanamida compuesto con metil hidroperóxido (1:2);

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-4-fluoro-1-naftamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(4-isopropilbencil)propil]propanamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)-1-(3-metoxibencil)propil]propanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(3,5-diclorobencil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentanodiamida;

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalmida;

1831

N^1-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-2-hidroxi-1-(4-metoxibencil)propil]-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(4-isopropilbencil)-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}but-3-inil)propanamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^5,N^5-dipropilpentanodiamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalmida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(1-naftilmetil)propil]-5-metil-N^3,N^3-dipropilisoftalmida;

N^1-((1S)-1-{(1R)-1-hidroxi-2-[(3-metoxibencil)amino]etil}-3-metilbutil)-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-(isopentilamino)propil]-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida;

N^1-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(1-naftilmetil)propil]-N^3,N^3-dipropilbenceno-1,3,5-tricarboxamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-{[(2-metoxietil)(propil)amino]sulfonil}propanamida hidrocloruro;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(4,5-dimetil-2-furoil)-5-metilbenzamida;

3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-

1823

1832

(isopentilamino)-1-(4-metilbencil)propil]propanamida;

1 3-[(dipropilamino)sulfonil]-N-{(1S,2R)-1-(3-fluoro-5-hidroxibencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}-5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanamida;

N-[(1S,2R)-3-amino-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-(isopentilsulfonil)propanamida trifluoroacetato;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-5-metilbenzamida;

4-amino-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida bis(trifluoroacetato);

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(piridina-4-ilmetil)tio]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,1,3-benzoxadiazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metil-1,2,3-thiadiazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-[(piridina-2-iltio)metil]-2-furamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida;

1824
1833

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,8-dimetilquinolina-3-carboxamida;

2-(3-clorofenoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida;

2-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1H-tetrazol-1-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[5-(2-metilfenil)-2H-tetrazol-2-il]acetamida;

3-(1,3-benzoxazol-2-iltio)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-6-metilquinolina-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-propilpirazina-2-carboxamida 4-óxido;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-indol-3-carboxamida;

1825
1834

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)tio]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-feniltiofeno-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metoxitiofeno-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,3'-bitiofeno-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-morfolin-4-il-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-3-carboxamida;

4-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,6-dimetilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-furamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzamida;

4-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1876
1835

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}nicotinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxiquinolina-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-hidroxinicotinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

7-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxiquinolina-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metilisoxazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metilisoxazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metoxi-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,5-dimetil-3-furamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-hidroxi-2-(metiltio)pirimidinae-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-1,3-oxazol-4-

1836

carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tiofeno-3-carboxamida;

6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metoxibenzamida;

4-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-piperidina-1-ilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metilpirimidina-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}quinolina-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina-7-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1828

1837

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-hidroxi-4-metilpiridina-2-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4,N^4-difenilsuccinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[etil(metil)amino]-4-hidroxipirimidina-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,8-dihidroxiquinolina-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzofuran-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-etil-1H-indol-2-carboxamida;

2-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,5-dimetiltiofeno-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxiquinoxalina-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-indazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida;

4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metilquinolina-2-carboxamida;

+829
1838

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2,N^2-dimetilftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tiofeno-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-furamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-3-furamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-6-neopentilpiridina-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-7-metoxi-1-benzotiofeno-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-7-metoxi-1-benzofuran-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,4-dihidroxibenzamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-fenilsuccinamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-piridina-3-ilsuccinamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1830

1839

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-(2,6-dimetilfenil)succinamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^4-metilsuccinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4-metoxifenoxi)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-7-metoxiquinolina-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[metil(metilsulfonil)amino]benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(pirrolidina-3-ilsulfonil)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(4-metil-1,2,3-thiadiazol-5-il)isoxazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-metil-1,2,3-thiadiazol-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^5-(1,3-tiazol-2-il)pentanodiamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

A31

1840

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)tio]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(piperidina-1-ilmetil)-2-furamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fluoro-4-morfolin-4-ilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3,5-bis(metiltio)isotiazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-5-(propionilamino)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}pirazina-2-carboxamida 4-óxido;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-1-piridina-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

~~1832~~

1841

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metoxipirazina-2-carboxamida 4-óxido;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxi-3-propilhexanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1H-benzimidazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-(propionilamino)benzamida;

5-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-benzofuran-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-piridina-3-il-1,3-tiazol-4-carboxamida;

8-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxiquinolina-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,6-naftiridina-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,2-dimetil-4-oxocromano-6-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(morfolin-4-

1842

ilmetil)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4,7-dimetoxi-1-benzofuran-5-carboxamida;

3-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-fenilisotiazol-4-carboxamida;

2-(2,1,3-benzotiadiazol-4-iloxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metoxi-4-(metiltio)benzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)tio]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metoxi-1-benzofuran-2-carboxamida;

5-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-morfolin-4-ilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metoxi-1H-pirrol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3;5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-5-(2-thienil)-3-furamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1834

1843

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metoxitiofeno-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N'-(3,5-dimetilpirazina-2-il)succinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3,4-dimetoxifenil)tio]acetamida;

6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida;

N-(2-acetil-3-thienil)-N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N'-[2-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]succinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-metoxifenil)tiofeno-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[5-(metilsulfinil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-4-oxobutanamida;

2-(acetilamino)-5-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}tiofeno-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-propiltetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida;

1835
1849

4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-7,7-dimetil-7,8-dihidro-5H-piranoo[4,3-b]piridina-2-carboxamida;

2-(2-clorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1,2,5-thiadiazol-3-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(fenoximetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-piridina-3-ilbenzamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metil-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-etil-3-(2-thienil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

4-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,6-

1836
1845

dimetilfenoxi)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-fenil-1,2,3-thiadiazol-5-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)tiofeno-3-carboxamida;

5-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxibenzamida;

4-(acetilamino)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida trifluoroacetato;

N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[1-etil-2-(4-metilpentanoil)hidrazino]-2-hidroxipropil}-2-[(metilsulfonil)amino]-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzamida;

N'-[(1S,2R)-3-{[(1R)-3-ciclohexil-1-fenilpropil]amino}-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida;

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3,N^3-dipropil-5-piridina-3-ilisoftalamida hidrocloruro;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-fluoro-1-naftamida;

N-ciclohexil-N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N,5-dimetilisoftalamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-1H-imidazol-2-

1837

1846

carboxamida;

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3-[oxo(fenil)metil]-?-alaninamida

N^1-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^2-[imino(fenil)metil]glicinamida

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-(2-propilpentanimidoil)-?-alaninamida

6-(4-bencilpiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-iodobencil)amino]propil}nicotinamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(3-metoxifenil)sulfonil]propanamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidinae-2-carboxamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N'-(5-fenil-1,3,4-thiadiazol-2-il)succinamida

N-(5-ciclopropil-1,3,4-thiadiazol-2-il)-N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

1838

1847

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}thieno[2,3-b]quinolina-2-carboxamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-5-oxo-2-fenilprolinamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-metil-4H,6H-pirrolo[1,2-a][4,1]benzoxazepina-4-carboxamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(7-hidroxi-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-il)tio]acetamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-6-carboxamida 1,1-dióxido

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}thieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carboxamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-[oxo(fenoxi)metil]prolinamida

7239
1848

6-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carboxamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(2,5-dioxopirrolidina-1-il)fenoxi]acetamida

N^2-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^1-fenilpirrolidina-1,2-dicarboxamida

2-(1,3-benzotiazol-2-ilmetoxi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazina-1-carboxamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}indolizina-2-carboxamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-fenilbutanamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)acetamida

1840
1849

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-hidroxifenil)-4-oxobutanamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-metoxifenil)-4-oxobutanamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3',4'-dihidro-1'H-spiro[1,3-dioxolano-2,2'-naftaleno]-8'-carboxamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3',4'-dihidro-1'H-spiro[1,3-dioxolano-2,2'-naftaleno]-7'-carboxamida

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[mercapto(metiltio)metil]-D-alaninamida

N^2-[(4-clorofenil)(oxo)metil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}glicinamida

N^2-[(4-tert-butilfenil)(oxo)metil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}glicinamida

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[oxo(piridina-3-il)metil]glicinamida

1844
1850

2-{[2-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-2-oxoetil]tio}-N-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]acetamida

N^2-[(4-clorofenil)(oxo)metil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-D-alaninamida

N^2-[(3,4-diclorofenil)(oxo)metil]-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}glicinamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5a,9a-dihidrodibenzo[b,d]furan-2-il)-4-oxobutanamida

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-{oxo[4-(trifluorometil)fenil]metil}glicinamida

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[(2,6-difluorofenil)(oxo)metil]glicinamida

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[oxo(4-metoxifenil)metil]glicinamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzamida

1842

1851

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(feniletinil)nicotinamida

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^3-[oxo(1H-1,2,4-triazol-5-il)metil]-?-alaninamida

2-{[2-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-2-oxoetil]tio}-N-(piridina-4-ilmetil)acetamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[(metoximetil)tio]benzamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-4-oxobutanamida

4-(4-bencil-1,4-diazepan-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,5-dimetil-1-(piridina-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida

N-[(dimetilamino)sulfonil]glicil-N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}glicinamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-hidroxi-1-[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]prolinamida

(2S,3S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-metil-5-oxo-2-piridina-3-ilpirrolidina-3-carboxamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2,5-dioxopirrolidina-1-il)benzamida

N-(2-ciano-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzoten-3-il)-N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}succinamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-il)acetamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-1-(2-furilmetil)-5-oxopirrolidinae-3-carboxamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)butanamida

1844

1853

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2,1,3-benzoxadiazol-5-carboxamida 1-óxido

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-piridina-3-ilpiperidina-1-il)propanamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-(2-propil-1H-imidazol-1-il)butanamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4a,9a-dihidro-9H-carbazol-9-carboxamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-6-metil-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[1-metil-5-(pirrolidina-1-ilcarbonil)-1H-pirrol-3-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(2-oxo-2-pirrolidina-1-iletoxi)fenil]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-{[3-(hidroximetil)piperidina-1-

1845
1854

il]carbonil}fenil)amino]propil}-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[3-(metiltio)-1-oxopropil]-N^2-pentilglicinamida

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N^2-[3-(metilsulfonil)-1-oxopropil]-N^2-pentilglicinamida

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(fenilsulfonil)propanamida

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(7-oxabiciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)amino]propil}-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[(3R)-2-oxo-1-propilazepan-3-il]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida

N'-[(1S,2R)-3-[(1-acetilpiperidina-4-il)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N,5-dimetilisoftalamida

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-5-metilisoftalamida

N-bencil-N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N,5-dimetilisoftalamida

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[2-(2-hidroxietil)piperidina-1-il]carbonil}-5-metilbenzamida

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N,5-dimetil-N-(2-feniletil)isoftalamida

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(3-formil-2-furil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(5-formil-2-thienil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N,5-dimetil-N-(2-piridina-2-iletil)isoftalamida

N'-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-({[1-(metilsulfonil)piperidina-4-il]metil}amino)propil]-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dietilpiperidina-1,3-dicarboxamida

N^1-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N^3,N^3-dipropilpiperidina-1,3-

1856

dicarboxamida

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[3-(5-formil-4-metil-2-thienil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida

N'-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[3-(1-fenilvinil)bencil]amino}propil)-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida

N'-[(1S,2R)-3-[(3-bicyclo[2.2.1]hept-2-ilbencil)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-5-metil-N,N-dipropilisoftalmida

etil 3-[3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil]propanoato

etil 4-[3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil]butanoato

metil (2R)-3-[3-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)fenil]-2-metilpropanoato

etil 3'-({[(2R,3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-({3-[(dipropilamino)carbonil]-5-metilbenzoil}amino)-2-hidroxibutil]amino}metil)bifenil-2-carboxilato

2-{1-[2-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}amino)-2-

1848
1857

oxoetil]ciclopentil}-N,N-dipropilacetamida

N-2--[(benciloxi)carbonil]-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato;

N-2--[(benciloxi)carbonil]-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-metilbutil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida;

N-2--[(benciloxi)carbonil]-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-(ciclopropilamino)-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato;

N-2--[(benciloxi)carbonil]-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato;

N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-L-alaninamida trifluoroacetato;

N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D-alaninamida trifluoroacetato;

N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato;

N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato;

1849

1858

N-1--{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-metoxibencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N-1--{(1S,2R)-1-(3,5diflurobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrothien-3-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato;

N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[(3S)-tetrahidrotiofen-3-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato;

N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[tetrahidropirano-4-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato;

N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-diflourobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[1-(metilsulfonil)piperidina-4-iloxi]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato;

N-2--{[1-acetilpiperidina-4-iloxi]carbonil}-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato;

N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--{[[(3R)-5-oxopirrolidina-3-il]metil]carbonil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato;

N-1--{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-metoxibencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2--[(benciloxi)carbonil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N-2--[(benciloxi)carbonil]-N-1--{(1S,2R)-1-(3,5-

1850
1859

difluorobencil)-2-hidroxi-3-{[2-(3-metoxifenil)etil]amino}propil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato;

N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2~-{[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]carbonil}-D-leucinamida trifluoracetato;

N-1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2~-[(benciloxi)carbonil]-L-leucinamida hidrocloruro;

N-2~-[(benciloxi)carbonil]-N-1~-((1S)-1-{(1R)-2-[etil(isobutilsulfonil)amino]-1-hidroxietil}-3-metilbutil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D.L-alaninamida;

N-2~-[(benciloxi)carbonil]-N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-5~,N-5~-dipropil-L-glutamamida trifluoroacetato;

N-2~-[(benciloxi)carbonil]-N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-5~,N-5~-dipropil-D-glutamamida;

N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2~-[(1H-pirazol-4-il)carbonil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N-2~-[(6-cloropiridina-3-il)carbonil]-N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N-2~-[(piridina-2-il)carbonil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N-1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

F851

1860

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~2~-(2-metilbenzoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~2~-(3-metilbenzoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~2~-(4-metilbenzoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N~2~-(3-clorobenzoil)-N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~2~-(4-metoxibenzoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~2~-(4-trifluorometilbenzoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N~2~-(ciclohexilcarbonil)-N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N~2~-(benzoil)-N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida;

N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~2~-(fenilacetil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida;

N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~2~-(3-fenilpropanoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato;

1852

1864

N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2--(ciclopropilacetil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2--[(metilsulfonil)acetil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida trifluoroacetato;

N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2--[(metiltio)acetil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2--(4-hidroxi-4-oxobutanoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2--[4-(metilamino)-4-oxobutanoil]-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2--(4-metoxi-4-oxobutanoil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N-(metilsulfonil)glicil-N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida hidrocloruro;

N-2--acetil-N-1--{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(fenilsulfonil)-D,L-alaninamida hidrocloruro;

(2S)-2-(4-metoxi-4-oxobutanoil)amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidina-1-ilpentanamida hidrocloruro;

(2R)-2-{[(benciloxi)carbonil]amino}-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-

1853 1862

5-piperidina-1-ilpentanamida hidrocloruro;

(2R)-2-(3-etoxi-3-oxopropanoil)amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidina-1-ilpentanamida hidrocloruro;

N~1~-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-metoxibencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~2~-(4-metoxi-4-oxobutanoil)-N~5~,N~5~-dipropil-D-glutamamida hidrocloruro;

(2R)-2-(4-metoxi-4-oxobutanoil)amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidina-1-ilpentanamida hidrocloruro;

(2R)-2-(5-metoxi-5-oxopentanoil)amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidina-1-ilpentanamida hidrocloruro;

N~2~-[(5-clorotieno-2-il)sulfonil]-N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida;

N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-N~2~-(fenilsulfonil)-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida;

N~2~-[(bencilamino)carbonil]-N~1~-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(1-propilbutil)sulfonil]-D,L-alaninamida;

4-({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)-3-[(isopentilsulfonil)metil]-4-oxobutanoico ácido hidrocloruro;

metil 4-({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)-3-[(isopentilsulfonil)metil]-4-oxobutanoato hidrocloruro;

N~1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-

1854
1863

[(isopentilsulfonil)metil]succinamida hidrocloruro;

N-1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-[(isopentilsulfonil)metil]-N-4~-metilsuccinamida hidrocloruro;

N-1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-[(isopentilsulfonil)metil]-N-4~,N-4~-dimetilsuccinamida hidrocloruro;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-{[(1-propilbutil)sulfonil]metil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(etilsulfonil)-2-{[(isobutilsulfonil)amino]metil}propanamida hidrocloruro;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(etiltio)-2-{[(isobutilsulfonil)amino]metil}propanamida hidrocloruro;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-[(isopentilsulfonil)amino]-4-(metilsulfonil)butanamida hidrocloruro;

N-1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N-2~-(isopentilsulfonil)-L-metioninamida hidrocloruro;

S-{3-({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)-2-[(isopentilsulfonil)metil]-3-oxopropil} etanetioato hidrocloruro;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-3-[(1-propilbutil)sulfonil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-

(fenilsulfonil)butanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-4-(isopentilsulfonil)butanamida hidrocloruro;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-4-(isopentilsulfonil)-2-fenoxibutanamida hidrocloruro;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-4-(isopentilsulfonil)-2-(3-metoxifenoxi)butanamida hidrocloruro;

3-[1-[({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]-3-(isopentilsulfonil)propoxi]benzoic ácido trifluoroacetato;

metil 3-[1-[({(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}amino)carbonil]-3-(isopentilsulfonil)propoxi]benzoato hidrocloruro;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-4-(fenilsulfonil)butanamida hidrocloruro;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-hidroxi-4-(feniltio)butanamida hidrocloruro;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-metoxi-4-(fenilsulfonil)butanamida hidrocloruro;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-metoxi-4-(feniltio)butanamida hidrocloruro;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-4-(fenilsulfonil)-2-propoxibutanamida hidrocloruro;

1847
1856
1865.

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-(benciloxi)-4-(fenilsulfonil)butanamida hidrocloruro;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N~2~-[(benciloxi)carbonil]-D,L-metioninamida hidrocloruro;

(2S)-2-amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidina-1-ilpentanamida dihidrocloruro;

(2S)-2-(2-etoxi-2-oxoetanil)amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidina-1-ilpentanamida dihidrocloruro;

(2R)-2-amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidina-1-ilpentanamida dihidrocloruro;

(2R)-2-(2-etoxi-2-oxoetanil)amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidina-1-ilpentanamida dihidrocloruro;

(2R)-2-(4-etoxi-4-oxobutanil)amino-N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-5-oxo-5-piperidina-1-ilpentanamida ditrifluoroacetato;

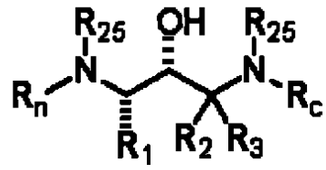
N~1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N~2~-[(benciloxi)carbonil]-L-aspartamida hidrocloruro;

N~1~-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-N~2~-[(tertbutiloxi)carbonil]-L-aspartamida hidrocloruro; o una sal farmacéutica permitida.

1874
1857
1866

Resumen

Se revelan compuestos de la fórmula



donde las variables R_N, RC, R_1, R_{25}, R_2 y R_3 son tal como se definen en la presente. Estos compuestos tienen actividad como inhibidores de la beta-secretasa y, en consecuencia, son útiles para el tratamiento de varios trastornos como el mal de Alzheimer.

1858

1867

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
- Descripción de la invención.	( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )

Firma Responsable:

Fecha:

SUPERINTENDENCIA DE COMERCIO
Radicacion : 04042905 00000000 Folios: 1874
Fecha (AMD): 2004-05-10 18:10:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Fulos
1859 hasta 1868
Extracto publicación

1864

1868

P.B.5818 - Patentlaan 2
2280 HV Rijswijk (ZH)
Tel. (070) 3 40 20 40
FAX (070) 3 40 30 16

Europäisches Patentamt	European Patent Office	Office européen des brevets
Generaldirektion 1	Directorate General 1	Direction générale 1

SARUSSI, Steven, J.
McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff
300 South Wacker Drive
Suite 3200
Chicago, IL 60606
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

epoline® Customer Services
Tel.: +31 (0)70 340 45 00

Date
19.03.04

Reference	Application No./Patent No.
	02793909.9 - 2101 PCT/US0236072
Applicant/Proprietor	
Elan Pharmaceuticals, Inc., et al	

Entry into the European phase before the European Patent Office

These notes describe the procedural steps required for entry into the European phase before the European Patent Office (EPO). You are advised to read them carefully: failure to take the necessary action in time can lead to your application being deemed withdrawn.

1. The above-mentioned international patent application has been given European application No. **02793909.9**.

2. Applicants without a residence or their principal place of business in an EPC contracting state may themselves initiate European processing of their international applications, provided they do so before expiry of the 31st month from the priority date (see also point 6 below).

   During the European phase before the EPO as designated or elected Office, however, such applicants must be represented by a professional representative (Arts. 133(2) and 134(1), (7) EPC).

   Procedural acts performed after expiry of the 31st month by a professional representative who acted during the international phase but is not authorised to act before the EPO have no legal effect and therefore lead to loss of rights. :

   Please note that a professional representative authorised to act before the EPO and who acted for the applicant during the international phase does not automatically become the representative for the European phase. Applicants are therefore strongly advised to appoint in good time any representative they wish to initiate the European phase for them; otherwise, the EPO has to send all communications direct to the applicant.

3. Applicants with a residence or their principal place of business in an EPC contracting state are not obliged to appoint, for the European phase before the EPO as designated or elected Office, a professional representative authorised to act before the EPO.
   However, in view of the complexity of the procedure it is recommended that they do so.

4. Applicants and professional representatives are also strongly advised to initiate the European phase using EPO Form 1200 (available free of charge from the EPO). This however is not compulsory.

1865

1869

5. To enter the European phase before the EPO, the following acts must be performed.
(N.B.: Failure validly to do so will entail loss of rights or other adverse legal consequences.)

5.1 If the EPO is acting as designated or elected Office (Arts. 22(1)(3) and 39(1) PCT respectively), applicants must, within 31 months from the date of filing or (where applicable) the earliest priority date:

a) Supply a translation of the international application into an EPO official language, if the International Bureau did not publish the application in such a language (Art. 22(1) PCT and Rule 107(1)(a) EPC).
If the translation is not filed in time, the international application is deemed withdrawn before the EPO (Rule 108(1) EPC).
This loss of rights is deemed not to have occurred if the translation is then filed within a two-month grace period as from notification of an EPO communication, provided a surcharge is paid at the same time (Rule 108(3) EPC).

b) Pay the national basic fee (EUR 125,00) and, where a supplementary European search report has to be drawn up, the search fee (EUR 690,00 ; Rule 107(1)(c) and (e) EPC).

c) If the time limit under Article 79(2) EPC expires before the 31-month time limit, pay the designation fee (EUR 75,00) for each contracting state designated (Rule 107(1)(d) EPC).

d) If the time limit under Article 94(2) EPC expires before the 31-month time limit, file the written request for examination and pay the examination fee (EUR 1430,00 ; Rule 107(1)(f) EPC).

e) Pay the third-year renewal fee (EUR 380,00) if it falls due before expiry of the 31-month time limit (Rule 107(1)(g) EPC).

If the fees under (b) to (d) above are not paid in time, or the written request for examination is not filed in time, the international application is deemed withdrawn before the EPO, or the contracting-state designation(s) in question is (are) deemed withdrawn (Rule 108(1) and (2) EPC). However, the fees may still be validly paid within a two-month grace period as from notification of an EPO communication, provided the necessary surcharges are paid at the same time (Rule 108(3) EPC). For the renewal fee under (e) above, the grace period is six months from the fee's due date (Article 86(2) EPC).

5.2 If the application documents on which the European grant procedure is to be based comprise more than ten claims, a claims fee is payable within the 31-month time limit under Rule 107(1) EPC for the eleventh and each subsequent claim (Rule 110(1) EPC). The fee can however still be paid within a one-month grace period as from notification of an EPO communication pointing out the failure to pay (Rule 110(2) EPC).

6. If the applicant had a representative during the application's international phase, the present notes will be sent to the representative, asking him to inform the applicant accordingly.

All subsequent communications will be sent to the applicant, or - if the EPO is informed of his appointment in time - to the applicant's European representative.

1866

1870

7. For more details about time limits and procedural acts before the EPO as designated and elected Office, see the EPO brochure

   How to get a European patent
   Guide for applicants - Part 2
   PCT procedure before the EPO - "Euro-PCT"

   This brochure, the list of professional representatives before the EPO, Form 1200 and details of the latest fees are now all available on the Internet under

   http://www.european-patent-office.org

RECEIVING SECTION

1867

1871

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
LAURA MICHELSEN NIÑO
Apoderado
ELAN PHÁRMACEUTICALS INC.
Y.PHARMACIA & UPJOHN CO.

Oficio N° 05567

ASUNTO:

Radicación N°	04-042905
Solicitud internacional	PCT/US02/36072
Fecha inicio fase nacional	30/06/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene la dirección del solicitante (Art. 27-b) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 2004

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia