OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05054176 00000003 Folios: 345
Fecha (AMD): 2006-01-27 10:32:19
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE:

1. [ ] Corrección de Error Material. [X] Modificación a una Solicitud.

2. **SOLICITANTE (71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED.
Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN GB.
Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA
Lugar de Constitución: INGLATERRA.
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

3. **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10. Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

4. **Número de expediente:** 05-054.176

5. **Descripción de la corrección o modificación solicitada** Me permito modificar el Capitulo Descriptivo, para corregir errores en los nombre de algunos compuestos descritos en los ejemplos. Aclaro al Despacho que no se añadió materia nueva.

6. **Comprobante de pago No.** 06-520 **Fecha** Enero 4 de 2006

7. **Anexos**

[X] Comprobante de pago de la tasa.

[ ] Poderes, si fuere el caso.

[ ] Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8.

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

500 E

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05054176 00000003
Fecha (AMD): 2006-01-27 18:32:19 Folios: 345
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 520
FECHA : ENERO 4 DE 2006

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36765275	03/01/2006	2,945,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	REMTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		95,000.00
		TOTAL :	$	95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

DERIVADOS DE HIDR XIETILAMINA PARA EL TRATAMIENT DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a compuestos de hidroxietilamina novedosos que tienen actividad inhibidora de Asp2 (β-secretasa, BACE1 o Memapsina); procedimientos para su preparación; composiciones que los contienen; y su uso en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de β-amiloide o depósitos de β-amiloide, particularmente la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno cerebral degenerativo en el cual la deposición extracelular de Aβ en forma de placas seniles representa una marca distintiva patológica de la enfermedad (Selkoe, D.J. (2001), *Physiological Reviews*, **81**: 741-766). La presencia de placas seniles va acompañada de una respuesta inflamatoria prominente y pérdida neuronal. El β-amiloide (Aβ) existe en formas fibrilares solubles e insolubles, y se ha identificado una forma fibrilar específica como la especie neurotóxica predominante (Vassar, R. y Citron, M. (2000), *Neuron* **27**: 419-422). Además, se ha reportado que la demencia se correlaciona más estrechamente con la concentración de amiloide soluble que con la carga de la placa (Naslund, J. y otros (2000), *J. Am. Med. Assoc.* **12**: 1571-1577; Younkin, S. (2001) *Nat. Med.* **1**: 8-19). Se sabe que el Aß es producido por la descomposición de la

proteína precursora de beta-amiloide (también conocida como APP) efectuada por una enzima aspartil proteasa conocida como Asp2 (también conocida como ß-secretasa, BACE1 o Memapsina) (De Strooper, B. y Konig, G. (1999), *Nature* **402**: 471-472).

Por lo tanto, se ha propuesto que la inhibición de la enzima Asp2 reduciría el procesamiento de APP y consecuentemente reduciría la concentración de los péptidos Aß encontrados en el cerebro. Por lo tanto, también se considera que la inhibición de la enzima Asp2 sería un blanco terapéutico efectivo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La APP es degradada por una variedad de enzimas proteolíticas (De Strooper, B. y Konig, G. (1999), *Nature* **402**: 471-472). Las enzimas clave de la ruta amiloidogénica son Asp2 (ß-secretasa) y γ-secretasa; ambas son proteinasas aspárticas y la descomposición de APP efectuada por estas enzimas genera Aß. Se ha mostrado que la ruta de α-secretasa, no amiloidogénica, que impide la formación de Aß, es catalizada por varias proteinasas, siendo el mejor candidato ADAM10, una desintegrina y metaloproteinasa. Se ha afirmado que Asp1 muestra actividad tanto α-secretasa como ß-secretasa *in vitro*. El patrón de expresión de Asp1 y Asp2 es muy diferente, siendo expresada altamente Asp2 en el páncreas y cerebro, mientras que la expresión Asp1 ocurre en muchos otros tejidos periféricos. El ratón Asp2 knockout indica que la falta de Asp2 suprime la producción de Aß y también muestra que en este modelo de animal la Asp1 endógena no puede sustituir la deficiencia de Asp2 (Luo, Y. y otros (2001), *Nat Neurosci* **4**: 231-

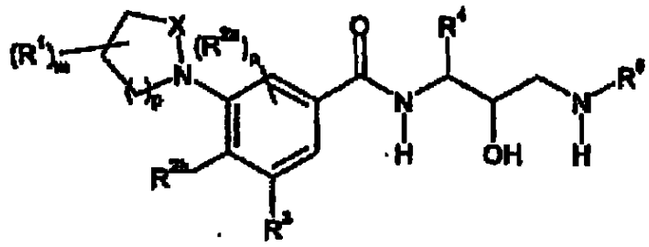
232; Cai, H. y otros (2001), *Nat Neurosci*, 4: 233-234; Roberds, S.L. y otros (2001), *Hum. Mol. Genet.* 10: 1317-1324).

Para que un agente sea terapéuticamente útil en el tratamiento de la enfermedad Alzheimer, es preferible que dicho agente sea un inhibidor potente de la enzima Asp2, pero idealmente también debe ser selectivo de Asp2 sobre otras enzimas de la familia de aspartil proteinasa, por ejemplo la catepsina D (Connor, G.E. (1998) "Cathepsin D" en "Handbook of Proteolytic Enzymes", Barrett, A. J., Rawlings, N. D., & Woesner, J. F. (Eds) Academic Press Londres, p. 828-836).

WO 01/70672, WO 20/02512, WO 02/02505, WO 02/02506 y WO 03/40096 (Elan Pharmaceuticals Inc.), describen una serie de compuestos de hidroxietilamina que tienen actividad ß-secretasa, lo que significa que son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los autores de la presente han encontrado una serie novedosa de compuestos que son inhibidores potentes de la enzima Asp2, indicando así el potencial de estos compuestos como efectivos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

De esta manera, de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se provee un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

R^1 representa alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, halógeno, alcoxi de C_{1-6}, amino, ciano, hidroxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{2a} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-3}, alcoxi de C_{1-3} o halógeno;

m y n representan, independientemente, 0, 1 ó 2;

X representa CO, SO o SO_2;

p representa un entero de 1 a 3;

R^{2b} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, halógeno, alcoxi de C_{1-6}, amino, ciano, hidroxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^3 representa halógeno, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquil(C_{1-6})-arilo, -alquil(C_{1-6})-heteroarilo, -alquil(C_{1-6})-heterociclilo, -alquenil(C_{2-6})-arilo, -alquenil(C_{2-6})-heteroarilo, -alquenil(C_{2-6})-heterociclilo, cicloalquilo de C_{3-6}, -alquil(C_{1-6})-cicloalquilo de C_{3-6}, ciano, azido, nitro, $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^{11}SO_2R^{12}$, $-OR^{13}$, $-SO_2R^{14}$, $-SR^{15}$, $-C{\equiv}CR^{16}$, -alquil(C_{1-6})-$(CF_2)_qCF_3$, $-CONR^{17}R^{18}$, $COOR^{19}$, -alquil(C_{1-6})-$NR^{20}R^{21}$ o -alquil(C_{1-6})-N_3, o R^3 y R^{2b} junto con el grupo fenilo al que están unidos, forman un anillo naftilo, o heterocíclico o heteroarilo benzofusionado, sustituido

opcionalmente con uno o dos grupos alquilo de C_{1-6};

R^4 representa –alquinilo de C_{2-6}, -alquil(C_{1-6})-arilo, -alquil(C_{1-6})-heteroarilo o –alquil(C_{1-6})-heterociclilo;

R^5 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-10}, cicloalquilo de C_{3-10}, cicloalquenilo de C_{3-10}, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquil(C_{1-6})-cicloalquilo de C_{3-10}, -cicloalquil(C_{3-10})-alquilo de C_{1-10}, -cicloalquil(C_{3-10})-alquil(C_{1-6})-arilo, -cicloalquil(C_{3-10})-arilo, -alquil(C_{1-6})-aril-heteroarilo, -C(R^aR^b)-CONH-alquilo de C_{1-6}, -C(R^cR^d)-CONH-cicloalquilo de C_{3-10}, -alquil(C_{1-6})-S-alquilo de C_{1-6}, -alquil(C_{1-6})-NR^eR^f, -alquil(C_{1-6})-arilo, -alquil(C_{1-6})-heteroarilo, -alquil(C_{1-6})-heterociclil-alquil(C_{1-6})-alcoxi(C_{1-6})-arilo, -alquil(C_{1-6})-alcoxi(C_{1-6})-heteroarilo o –alquil(C_{1-6})-alcoxi(C_{1-6})-heterociclilo;

R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} y R^{21}, representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, cicloalquilo de C_{3-8}, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquil(C_{1-6})-cicloalquilo de C_{3-8}, -alquil(C_{1-6})-arilo, -alquil(C_{1-6})-heteroarilo, -alquil(C_{1-6})-heterociclilo o –CO-alquilo de C_{1-6};

R^{11}, R^{12}, R^a, R^c, R^e y R^f representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-8};

R^b y R^d representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-8} o -alquil(C_{1-6})-SO_2-alquilo de C_{1-6};

q representa 1 a 3;

en donde dichos grupos alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2 ó 3) halógeno, alquilo

8
594

de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, alquenoxi de C_{2-6}, cicloalquilo de C_{3-8}, amino, ciano o hidroxi; y en donde dichos grupos cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 ó 3) alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, halógeno, haloalquilo de C_{1-6}, $-OCF_3$, oxo, alcoxi de C_{1-6}, -alcoxi(C_{1-6})-CN, amino, ciano, nitro, $-NR^{22}COR^{23}$, $-CONR^{22}R^{23}$, $-COOR^{22}$, $-SO_2R^{22}$, -alquil(C_{1-6})-$NR^{22}R^{23}$ (en donde R^{22} y R^{23} representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6}), -alquil(C_{1-6})-alcoxi de C_{1-6}, -alcanol de C_{1-6} o hidroxi;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto particular de la presente invención, se provee un compuesto de fórmula (I) como se describe arriba, en donde:

X representa CO o SO_2; y

R^{2a} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-3} o halógeno; y

R^3 y R^{2b}, junto con el grupo fenilo al que están unidos, forman un anillo heterocíclico o heteroarilo benzofusionado no sustituido; y

R^4 representa –alquil(C_{1-6})-arilo, -alquil(C_{1-6})-heteroarilo o –alquil(C_{1-6})-heterociclilo; y

R^5 representa hidrógeno, -alquilo de C_{1-10}, -cicloalquilo de C_{3-8}, -cicloalquenilo de C_{3-8}, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -alquil(C_{1-6})-cicloalquilo de C_{3-8}, -alquil(C_{1-6})-aril-heteroarilo, $-C(R^aR^b)$-CONH-alquilo de C_{1-6}, $-C(R^cR^d)$-CONH-cicloalquilo de C_{3-8}, -alquil(C_{1-6})-S-alquilo de C_{1-6}, -alquil(C_{1-6})-NR^eR^f, -alquil(C_{1-6})-arilo, -alquil(C_{1-6})-heteroarilo, -alquil(C_{1-6})-heterociclilo, -alquil(C_{1-6})-alcoxi(C_{1-6})-arilo, -alquil(C_{1-6})-alcoxi(C_{1-6})-heteroarilo o –alquil(C_{1-6})-alcoxi(C_{1-6})-

heterociclilo; y

dichos grupos alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2 ó 3) halógeno, alcoxi de C_{1-6}, amino, ciano o hidroxi; y

en donde dichos grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 ó 3) alquilo de C_{1-6}, halógeno, $-OCF_3$, oxo, alcoxi de C_{1-6}, amino, ciano, nitro, $-NR^{22}COR^{23}$, $-alquil(C_{1-6})-NR^{22}R^{23}$ (en donde R^{22} y R^{23} representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6}), $-alquil(C_{1-6})$-alcoxi de C_{1-6}, -alcanol de C_{1-6} o hidroxi.

Las referencias a alquilo incluyen referencias a isómeros alifáticos de cadena recta y ramificada del alquilo correspondiente. Se apreciará que se deben interpretar similarmente las referencias a alquenilo y alquenoxi. También se apreciará que cuando un grupo alquenilo o alquenoxi esté unido a un átomo de O, N o S, el doble enlace no está en la posición alfa con respecto a dicho átomo O, N o S.

Las referencias a cicloalquilo incluyen referencias a todos los isómeros alicíclicos (incluyendo los ramificados) del alquilo correspondiente. Cuando un grupo cicloalquilo está sustituido con dos o más grupos alquilo de C_{1-6}, dichos grupos cicloalquilo, junto con cualesquiera de dos grupos alquilo, pueden formar un grupo cicloalquilo de puente, que incluye biciclohéptilo, adamantilo, biciclooctilo y similares.

Las referencias a "arilo" incluyen referencias a anillos aromáticos

596

monocíclicos carbocíclicos (por ejemplo fenilo) y anillos aromáticos carbocíclicos bicíclicos (por ejemplo naftilo), o anillos carbocíclicos benzofusionados (por ejemplo cicloalquilo de C_{3-8} fusionado con un anillo de fenilo, tal como por ejemplo dihidroindenilo o tetrahidronaftalenilo).

Las referencias a "heteroarilo" incluyen referencias a anillos aromáticos heterocíclicos mono- y bicíclicos que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos monocíclicos incluyen, por ejemplo, tienilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, tetrazolilo y similares. Los ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos incluyen, por ejemplo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo y similares.

Las referencias a "heterociclilo" incluyen referencias a un anillo monocíclico no aromático de 5-7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de anillos no aromáticos heterocíclicos incluyen por ejemplo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, oxatianilo, ditianilo, dioxanilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, oxatiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo y similares.

Las referencias a "anillo heterocíclico o heteroarilo

benzofusionado" incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, dihidroindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrocromeno, benzotriazolilo, tetrahidroquinoxalinilo y similares.

Preferiblemente, m es 0 ó 1, de preferencia 0. Cuando m representa 1, R^1 es preferiblemente arilo (por ejemplo fenilo).

Preferiblemente, n es 0 ó 1, de preferencia 1.

Cuando n representa 1, R^{2a} es preferiblemente alcoxi de C_{1-3} (por ejemplo metoxi) o halógeno (por ejemplo flúor), de preferencia halógeno (por ejemplo flúor).

Cuando n representa 1, R^{2a} está preferiblemente en la posición *orto* del anillo fenilo.

Cuando X representa SO_2, p es preferiblemente 2 ó 3, de preferencia 2, y cuando X representa CO, p es preferiblemente 1 ó 2, de preferencia 1.

Preferiblemente, R^{2b} es:

hidrógeno;

halógeno (por ejemplo cloro o flúor);

alquilo de C_{1-6} (por ejemplo metilo);

alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo metoxi); o

heterociclilo (por ejemplo pirrolidinilo) sustituido opcionalmente con un grupo oxo (por ejemplo, 2-oxopirrolidin-1-ilo).

12
598

Muy preferiblemente, R^{2b} es hidrógeno o halógeno (por ejemplo flúor), de preferencia hidrógeno.

Preferiblemente, R^3 representa:

alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, *sec*-butilo o *t*-butilo), sustituido opcionalmente con uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 ó 3) hidroxi, halógeno (por ejemplo flúor) o alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo metoxi o etoxi);

alquenilo de C_{2-6} (por ejemplo propenilo);

cicloalquilo de C_{3-6} (por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo);

ciano;

heterociclilo (por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo o isotiazolidinilo) sustituido opcionalmente con uno o dos grupos oxo;

$-NR^7R^8$;

$-OR^{13}$;

$-SR^{15}$; o

$-CONR^{17}R^{18}$.

También preferiblemente, R^3 y R^{2b} junto con el grupo fenilo al que están unidos, representan indolilo, indazolilo, dihidroindolilo, benzofuranilo, dihidrocromenilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo o tetrahidroquinoxalinilo, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo o pentilo). Muy preferiblemente, R^3 y R^{2b} junto con el grupo fenilo al que están unidos, representan un grupo benzoimidazolilo o indolilo

599

sustituido con un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo etilo).

Muy preferiblemente, R^3 representa:

alquilo de C_{1-6} (por ejemplo n-propilo);

$-NR^7R^8$;

cicloalquilo de C_{3-8} (por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo);

$-OR^{13}$; o

$-CONR^{17}R^{18}$.

Preferiblemente, R^7 y R^8 representan independientemente:

hidrógeno;

alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, pentilo, i-propilo, i-butilo, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_3$ o $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$);

cicloalquilo de C_{3-8} (por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo);

arilo (por ejemplo fenilo);

-alquil(C_{1-6})-cicloalquilo de C_{3-8} (por ejemplo $-CH_2$-ciclopropilo);

-alquil(C_{1-6})-arilo (por ejemplo $-CH_2$-fenilo o $-(CH_2)_2$-fenilo); o

-CO-alquilo de C_{1-6} (por ejemplo $-COCH_3$).

Muy preferiblemente, R^7 representa hidrógeno y R^8 representa alquilo de C_{1-6} (particularmente etilo o isopropilo, especialmente etilo).

Preferiblemente, R^{13} representa alquilo de C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, *sec*-butilo o *t*-butilo o pentilo), sustituido opcionalmente con un grupo hidroxi o alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo metoxi); de preferencia, R^{13} representa etilo o i-propilo.

Preferiblemente, R^{15} representa alquilo de C_{1-6} (por ejemplo metilo o etilo).

Preferiblemente, R^{17} y R^{18} representan alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, ambos representan propilo, o uno representa propilo y el otro representa metilo).

Preferiblemente, R^4 representa –alquil(C_{1-6})-arilo (por ejemplo bencilo) o –alquil(C_{1-6})-heteroarilo (por ejemplo –CH_2-piridinilo, -CH_2-tiazolilo, -CH_2-furanilo, -CH_2-tienilo o –CH_2-pirazolilo), sustituido opcionalmente con uno o dos átomos de halógeno (por ejemplo cloro o flúor). Muy preferiblemente, R^4 representa –alquil(C_{1-6})-arilo (por ejemplo bencilo) sustituido opcionalmente con uno o dos átomos de halógeno (por ejemplo cloro o flúor); de preferencia, R^4 representa bencilo no sustituido.

Preferiblemente, R^5 representa:

-alquilo de C_{1-10} (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo) sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo metilo), alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo metoxi o –$OCH_2CH(CH_3)_2$) o alquenoxi de C_{2-6} (por ejemplo –$OCH_2C(CH_3)=CH_2$);

-cicloalquilo de C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclohéptilo, adamantilo o biciclooctilo), sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo o propilo) o halógeno (por ejemplo flúor);

-alquil(C_{1-6})-cicloalquilo de C_{3-10} (por ejemplo –CH_2-ciclohexilo o –CH_2-ciclopropilo);

-arilo (por ejemplo fenilo, dihidroindenilo o tetrahidronaftalenilo) sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxi o alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo metoxi);

-alquil(C_{1-6})-arilo (por ejemplo bencilo, -etil-fenilo, -etil-naftilo, -propil-fenilo, -C(H)(Me)-fenilo, -C(H)(Et)-fenilo, -C(Me)(Me)-bencilo o –C(Me)(Me)-fenilo), sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno (por ejemplo cloro, bromo o flúor), hidroxi, $-OCF_3$, haloalquilo de C_{1-6} (por ejemplo $–CH_2CF_3$ o $–CF_3$), alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, *sec*-butilo o *t*-butilo), alquenilo de C_{2-6} (por ejemplo etenilo), alquinilo de C_{2-6}, alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o metiletoxi), ciano, nitro, $-COOR^{22}$ (por ejemplo COOH o COOMe), $-SO_2R^{22}$ (por ejemplo $–SO_2Me$), $-NR^{22}COR^{23}$ (por ejemplo $NHCOCH_3$), -alquil(C_{1-6})-$NR^{22}R^{23}$ (por ejemplo $–CH_2N(CH_3)_2$), -alquil(C_{1-6})-alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo $–CH_2OC(CH_3)_3$), -alcanol de C_{1-6} (por ejemplo $–CH_2OH$) o –alcoxi(C_{1-6})-CN (por ejemplo OCH_2CN);

-alquil(C_{1-6})-heteroarilo (por ejemplo, $-CH_2$-furanilo, $-CH_2$-quinolinilo, $-CH_2$-tiofenilo, $-CH_2$-indolilo, $-CH_2$-benzoimidazolilo, $-CH_2$-imidazolilo, $-CH_2$-benzofuranilo, $-CH_2$-tiazolilo, $-CH_2$-piridinilo, $-CH_2$-benzotiazolilo, $-CH_2$-pirazolilo, $-CH_2$-isoxazolilo, $-CH_2$-oxazolilo, $-CH_2$-pirrolilo, $-CH_2$-dihidrobenzofuranilo, $-CH_2$-dihidrobenzodioxinilo o $–CH_2$-dihidrocromenilo), sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, *sec*-butilo o *t*-butilo), alquenilo de C_{2-6} (por ejemplo, etenilo o propenilo), alquinilo de C_{2-6},

halógeno (por ejemplo, bromo o cloro), haloalquilo de C_{1-6} (por ejemplo, fluoroetilo o trifluorometilo), ciano, alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo, metoxi), -$CONR^{22}R^{23}$ (por ejemplo –CONHMe) o –$COOR^{22}$ (por ejemplo, -COOMe);

-heterociclilo (por ejemplo, tetrahidropiranilo o tetrahidrotiopiranilo);

-alquil(C_{1-6})-heterociclilo (por ejemplo, -CH_2-tetrahidropiranilo);

-cicloalquil(C_{3-10})-alquilo de C_{1-10} (por ejemplo, -ciclobutil-isopropilo, -ciclobutil-etilo, -ciclobutil-propilo, -ciclopropil-etilo, -ciclopropil-propilo, -ciclopropil-isopropilo, -ciclopropil-t-butilo, -ciclopropil-$CH_2CH(CH_3)_2$, -ciclopropil-$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, -ciclopropil-$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ o-ciclopropil-$(CH_2)_3CH(CH_3)_2$);

-cicloalquil(C_{3-10})-alquil(C_{1-6})-arilo (por ejemplo –ciclopropil-CH_2-fenilo) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo cloro);

-cicloalquil(C_{3-10})-arilo (por ejemplo, -ciclopropil-fenilo) sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno (por ejemplo cloro, bromo o flúor), hidroxi, -OCF_3, haloalquilo de C_{1-6} (por ejemplo, -CH_2CF_3 o-CF_3), alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, *sec*-butilo o *t*-butilo), alquenilo de C_{2-6} (por ejemplo etenilo), alquinilo de C_{2-6}, alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o metiletoxi), ciano, nitro, -$COOR^{22}$ (por ejemplo, COOH o COOMe), -SO_2R^{22} (por ejemplo, -SO_2Me), -$NR^{22}COR^{23}$ (por ejemplo $NHCOCH_3$), -alquil(C_{1-6})-$NR^{22}R^{23}$ (por ejemplo –$CH_2N(CH_3)_2$), -alquil(C_{1-6})-alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo –

603

$CH_2OC(CH_3)_3$), -alcanol de C_{1-6} (por ejemplo $-CH_2OH$) o -alcoxi(C_{1-6})-CN (por ejemplo OCH_2CN);

-$C(R^aR^b)$-CONH-alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, -$C(R^aR^b)$-CONH-i-butilo);

-$C(R^cR^d)$-CONH-cicloalquilo de C_{3-10} (por ejemplo, $C(R^cR^d)$-CONH-ciclohexilo);

-alquil(C_{1-6})-S-alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, -propil-S-metilo o -dimetiletil-S-isobutilo); o

-alquil(C_{1-6})-NR^eR^f (por ejemplo, -dimetilpropil-NR^eR^f).

Muy preferiblemente, R^5 representa:

-cicloalquilo de C_{3-10} (por ejemplo ciclohexilo);

-alquil(C_{1-6})-arilo (por ejemplo, bencilo) sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o flúor), $-OCF_3$ o haloalquilo de C_{1-6} (por ejemplo $-CF_3$);

-alquil(C_{1-6})-heteroarilo (por ejemplo, $-CH_2$-tienilo, $-CH_2$-pirazolilo o $-CH_2$-isoxazolilo) sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, propilo o butilo) o haloalquilo de C_{1-6} (por ejemplo CH_2CF_3); o

-heterociclilo (por ejemplo, tetrahidropiranilo).

Preferiblemente, q representa 1 ó 2.

Preferiblemente, R^a representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6} (metilo)

Preferiblemente, R^b y R^d representan independientemente alquilo

18
604

de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo o butilo) o –alquil(C_{1-6})-SO_2-alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, -CH_2CH_2-SO_2CH_3) sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxi.

Preferiblemente, R^c representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6} (metilo).

Preferiblemente, R^e y R^f representan ambos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo metilo).

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención incluyen los de los ejemplos E1-E744 mostrados más abajo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos muy preferidos de acuerdo con la invención incluyen:

ácido fórmico – 5-ciclopentil-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-*N*-[(1S,2R)-3-{[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluorobenzamida (1:1);

ácido fórmico – 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]-5-[(1-metiletil)amino]benzamida (1:1);

ácido fórmico – 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-*N*-[(1*S*,2*R*)-3-{[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-5-[(1-metiletil)amino]benzamida (1:1);

ácido fórmico – 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-*N*-{(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-

19
605

amino]propil}-5-[(1-metiletil)amino]benzamida (1:1);

ácido fórmico – N-((1S,2R)-1-bencil-3-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)-bencil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida (1:1);

3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino]-propil]benzamida;

ácido fórmico – 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-{[(5-etil-3-tienil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]benzamida (1:1); y

ácido fórmico – 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[({3-[(trifluorometil)oxi]-fenil}metil)amino]propil}benzamida (1:1);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido de los mismos. Se apreciará que para usar en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para el experto en la materia e incluyen las que se describen en *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, benzoatos, citratos, nitratos, succinatos, lactatos, tartratos, fumaratos, maleatos, 1-hidroxi-2-naftoatos, palmoatos, metanosulfonatos, p-

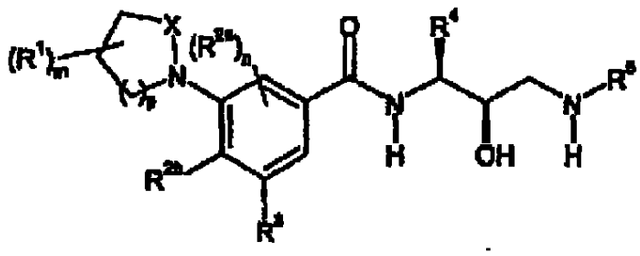
toluenosulfonatos, naftalenosulfonatos, formiatos o trifluoroacetatos. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

La presente invención también incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de fórmula (I). Como se usa aquí, el término "profármaco" significa un compuesto que es convertido en el cuerpo, por ejemplo por hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene los efectos medicinales. Profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", vol. 14, de la serie A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., "Bioreversible Carriers in Drug Design", American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, y en D. Fleisher, S. Ramon y H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19(2) 115-130, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia. Los ésteres pueden ser activos por sí solos o pueden ser hidrolizables bajo las condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos éster farmacéuticamente aceptables hidrolizables *in vivo*, que son adecuados incluyen los que se rompen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el ácido original o sal.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina y, si son cristalinos, pueden estar solvatados opcionalmente, por ejemplo como el hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo hidratos), así como

compuestos que contienen cantidades variables de solventes (por ejemplo agua).

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo diasterómeros y enantiómeros), y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y sus mezclas, incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas se pueden separar una de otra mediante los métodos usuales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualquier forma tautomérica y mezclas de las mismas. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) están en forma de un solo enantiómero de fórmula (Ia):

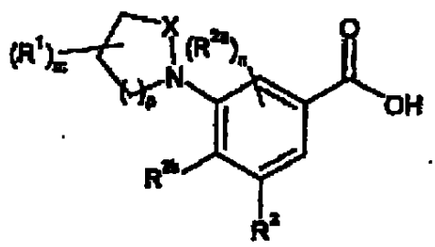


(Ia)

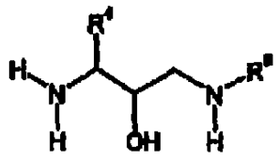
Los compuestos de fórmula (I) y las sales y solvatos de los mismos se pueden preparar con los métodos descritos más adelante, que constituyen un aspecto adicional de esta invención.

Un procedimiento de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de fórmula (I), comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



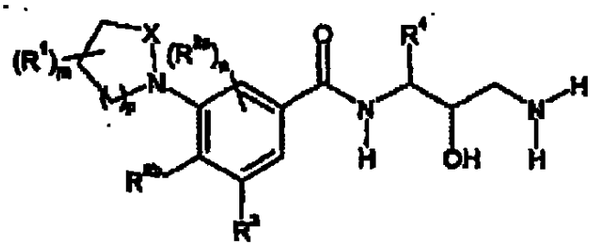
o un derivado activado y opcionalmente protegido del mismo, en donde R^1, m, X, p, R^{2a}, n, R^{2b} y R^3 son como se define arriba, con un compuesto de fórmula (III),



(III)

en donde R^4 y R^5 son como se define arriba; o

(b) preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende la aminación reductiva de un compuesto de fórmula (IV),



(IV)

en donde R^1, m, X, p, R^{2a}, n, R^{2b}, R^3 y R^4 son como se define arriba, con un aldehído o cetona apropiada; o

(c) desproteger un compuesto de fórmula (I), que está protegido;

y opcionalmente, después:

609

(d) interconversión de los compuestos de fórmula (I) con otros compuestos de fórmula (I).

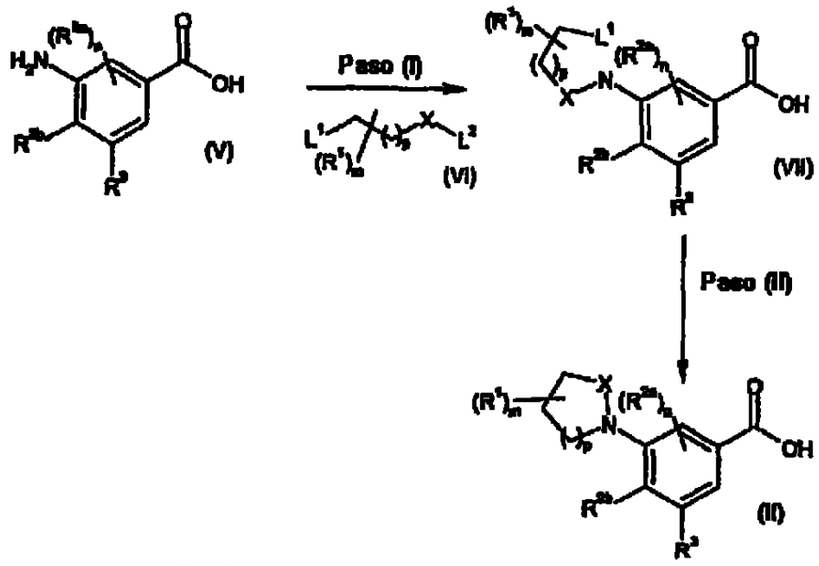
El procedimiento (a) comprende normalmente el uso de carbodiimida soluble en agua, HOBT y una base adecuada tal como alquilamina terciaria o piridina, en un solvente adecuado como DMF, a una temperatura adecuada, por ejemplo entre 0°C y la temperatura ambiente.

El procedimiento (b) comprende normalmente el uso de borohidrurotriacetato de sodio en presencia de un solvente adecuado tal como etanol y diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo entre 0°C y la temperatura ambiente.

En el procedimiento (c), los ejemplos de grupos protectores y los medios para su remoción se pueden encontrar en T.W. Greene y P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 3ª ed. 1999). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen arilsulfonilo (por ejemplo tosilo), acilo (por ejemplo acetilo), carbamoilo (por ejemplo benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo bencilo), que pueden ser removidos por hidrólisis o hidrogenólisis según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo (-$COCF_3$), que puede ser removido por hidrólisis catalizada con una base. Los grupos protectores de hidroxi adecuados serían los grupos basados en sililo tales como t-butildimetilsililo, que puede ser removido usando los métodos estándares, por ejemplo usando un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o una fuente de fluoruro tal como fluoruro de tetra-n-butilamonio.

El procedimiento (d) se puede realizar usando interconversiones convencionales tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática, hidrólisis de éster, formación o remoción de enlace amida y sulfonilación. Un ejemplo de dicha reacción de interconversión puede incluir la interconversión de un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 representa un grupo que contiene alquenilo de C_{2-6}, a un compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R^3 representa un grupo que contiene alquilo de C_{1-6}, usando condiciones reductivas o hidrogenación estándar. Un ejemplo adicional de dicha reacción de interconversión puede incluir la interconversión de un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 representa –alquil(C_{1-6})-N_3, a un compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R^3 representa –alquil(C_{1-6})-NH_2, usando hidrogenación estándar o condiciones reductivas. Un ejemplo más de dicha reacción de interconversión puede incluir la interconversión de un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 representa un grupo nitro, a un compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde R^3 representa NH_2, usando hidrogenación estándar o condiciones reductivas.

Los compuestos de fórmula (II), o sus derivados activados y opcionalmente protegidos, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

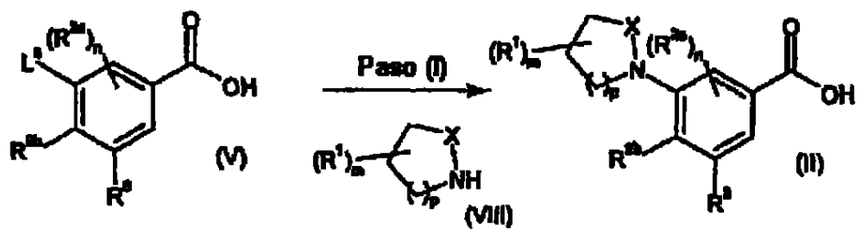


en donde R^{2a}, n, R^{2b}, R^3, p, X, R^1 y m son como se define arriba, y L^1 y L^2 representan independientemente un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (por ejemplo yodo, cloro o bromo).

El paso (i) comprende normalmente el uso de un solvente adecuado, tal como diclorometano, y una base adecuada como trietilamina.

El paso (ii) comprende normalmente el uso de hidruro de sodio en presencia de un solvente adecuado como tetrahidrofurano, bajo nitrógeno.

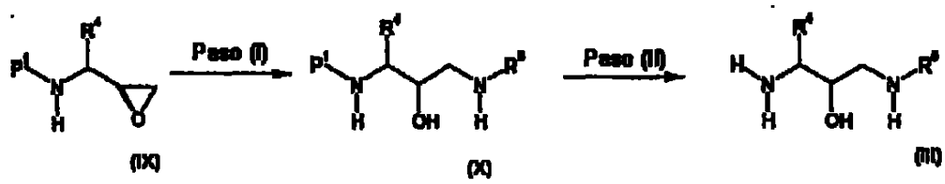
Los compuestos de fórmula (II), o los derivados activados y opcionalmente protegidos de los mismos, también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:



en donde R^{2a}, n, R^{2b}, R^3, p, X, R^1 y m son como se define arriba, y L^3 representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (por ejemplo yodo, cloro o bromo).

El paso (i) comprende normalmente el uso de carbonato de cesio, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y un catalizador adecuado, tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), bajo condiciones adecuadas, tales como reflujo bajo argón en presencia de un solvente adecuado como dioxano.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:



en donde R^4 y R^5 son como se define arriba y P^1 representa un grupo protector de amina adecuado, tal como t-butoxicarbonilo.

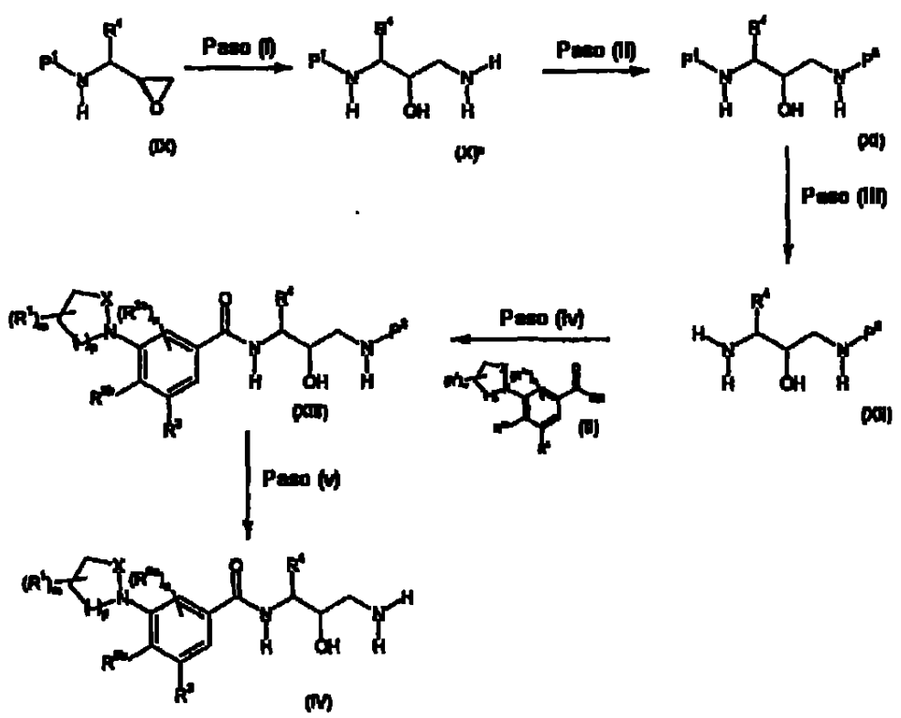
El paso (i) comprende normalmente la reacción de un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula NH_2R^5 en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo etanol, a una temperatura adecuada, por

24
613

ejemplo a reflujo.

El paso (ii) comprende normalmente el uso de reacciones de desprotección adecuadas como se describe arriba para el procedimiento (c), por ejemplo cuando P^1 representa t-butoxicarbonilo, la desprotección comprende normalmente el uso de ácido trifluoroacético en presencia de un solvente adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo entre 0°C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:



en donde R^1, m, X, p, R^{2a}, n, R^{2b}, R^3, R^4 y P^1 son como se define arriba, y P^2 representa un grupo protector de amina adecuado diferente de P^1,

tal como –$COOCH_2$-fenilo.

El paso (i) comprende normalmente la reacción de un compuesto de fórmula (IX) en amoniaco acuoso, en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo etanol, a una temperatura adecuada, por ejemplo a reflujo.

Cuando P^2 representa –$COOCH_2$-fenilo, el paso (ii) comprende normalmente el uso de $ClCOOCH_2$-fenilo en presencia de una base adecuada, por ejemplo trietilamina, un solvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida, a una temperatura adecuada, por ejemplo entre 0°C y la temperatura ambiente.

El paso (iii) comprende normalmente el uso de reacciones de desprotección adecuadas como se describe arriba para el procedimiento (c); por ejemplo, cuando P^1 representa t-butoxicarbonilo, la desprotección comprende normalmente el uso de ácido trifluoroacético en presencia de un solvente adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo entre 0°C y la temperatura ambiente.

El paso (iv) comprende normalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (II) en presencia de carbodiimida soluble en agua y HOBT.

El paso (iv) comprende normalmente el uso de reacciones de desprotección adecuadas como se describe arriba para el procedimiento (c); por ejemplo, cuando P^2 representa –$COOCH_2$-fenilo, la desprotección comprende normalmente el uso de un catalizador adecuado, por ejemplo paladio, en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo agua y etanol, y

615

en presencia de una fuente de hidrógeno adecuada, por ejemplo formiato de amonio, a una temperatura adecuada, por ejemplo 60°C.

Los compuestos de fórmula (V) están disponibles comercialmente, o se pueden preparar por interconversión de compuestos disponibles comercialmente de fórmula (V).

Los compuestos de fórmula (VI), (VIII) y (IX) son conocidos, o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos conocidos.

Como un aspecto adicional de la invención, se provee aquí un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un agente farmacéutico, particularmente en el tratamiento de pacientes con enfermedades caracterizadas por concentración elevada de ß-amiloide o depósitos de ß-amiloide.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con enfermedades caracterizadas por concentración elevada de ß-amiloide o depósitos de ß-amiloide.

En un aspecto adicional o alternativo, se provee un método de tratamiento de un sujeto humano o animal con una enfermedad caracterizada por concentración elevada de ß-amiloide o depósitos ß-amiloides, dicho método comprendiendo administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

25
616

Como un aspecto adicional de la invención, se provee aquí una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de ß-amiloide o depósitos de ß-amiloide.

Será apreciado por el experto en la materia que al referirse aquí al tratamiento este se extiende a la profilaxis y también al tratamiento de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de ß-amiloide o depósitos de ß-amiloide.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular para su administración por cualquier vía conveniente y, por lo tanto, la invención también incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas para usar en la terapia de enfermedades caracterizadas por concentración elevada de ß-amiloide o depósitos de ß-amiloide, que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, si fuera conveniente junto con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

Será apreciará que las enfermedades caracterizadas por concentración elevada de ß-amiloide o depósitos ß-amiloides incluyen la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo ligero, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con ß-amiloidosis de tipo Dutch, angiopatía cerebral ß-amiloide y varios tipos de demencias degenerativas, tales como las asociadas con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva,

degeneración basal cortical y la enfermedad de Alzheimer de tipo de cuerpo difuso de Lewis.

Muy preferiblemente, la enfermedad caracterizada por concentración elevada de ß-amiloide o depósitos de ß-amiloide, es la enfermedad de Alzheimer.

También se provee un procedimiento para preparar dicha formulación farmacéutica que comprende mezclar los ingredientes.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos. Ejemplos adecuados de estos otros agentes terapéuticos pueden ser los inhibidores de acetilcolina esterasa (tales como tetrahidroaminoacridina, clorhidrato de donepezilo y rivastigmina), inhibidores de gamma secretasa, agentes antiinflamatorios (tales como inhibidores de ciclooxigenasa II), antioxidantes (tales como vitamina E y ginkolidesor), estatinas o inhibidores de p-glicoproteína (P-gp) (tales como ciclosporina A, verapamilo, tamoxifeno, quinidina, vitamina E-TGPS, ritonavir, acetato de megestrol, progesterona, rapamicina, 10,11-metanodibenzosuberano, fenotiazinas, derivados de acridina tales como GF120918, FK506, VX-710, LY335979, PSC-833, GF-102 y 918).

Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar ya sea de forma secuencial o simultánea por cualquier vía conveniente.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular por ejemplo para administración oral, inhalación, intranasal, bucal, enteral,

parenteral, tópica, sublingual, intratecal o rectal, preferiblemente para administración oral.

Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, celulosa o polivinilpirrolidona; rellenos, por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol; lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de papa, croscarmelosa de sodio o almidón glicolato de sodio; o agentes de mojado tales como laurilsulfato de sodio. Las tabletas se pueden recubrir de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Las preparaciones orales líquidas pueden estar en la forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elíxires, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservadores, por ejemplo,

p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, saborizantes, agentes colorantes o edulcorantes (por ejemplo manitol), según sea apropiado. Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de la manera convencional.

Los compuestos también se pueden formular como supositorios, por ejemplo conteniendo bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden formular para administración parenteral por inyección de bolo o infusión continua, y se pueden presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo como ampolletas, frascos, infusiones de volumen pequeño o jeringas preparadas, o en recipientes de dosis múltiples con un conservador. Las composiciones pueden tomar formas tales como soluciones, suspensiones o emulsiones, en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, amortiguadores, agentes antimicrobianos o agentes ajustadores de tonicidad. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución antes de usar con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos. La presentación sólida seca se puede preparar cargando asépticamente un polvo estéril en recipientes estériles individuales, o cargando asépticamente una solución estéril en cada recipiente y secando por congelación.

Cuando los compuestos de la invención se administran

3/4
620

tópicamente, se pueden presentar como una crema, ungüento o parche.

La composición puede contener de 0.1% a 99% en peso, de preferencia de 10% a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración.

La dosis del compuesto usado en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados varía como es usual según la seriedad de los trastornos, el peso del paciente y otros factores similares. Sin embargo, como una guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0.05 a 3,000 mg, y dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día (de preferencia una o dos veces); y dicha terapia se puede prolongar varias semanas, meses o años.

Todas las publicaciones citadas en esta especificación, que incluyen sin limitación, patentes y solicitudes de patente, se incorporan aquí como referencia como si se indicara específica e individualmente que cada publicación individual es incorporada en la presente como referencia.

EJEMPLOS

Preparación de Intermediarios

Descripción 1

Ester metílico de ácido 3-amino-5-nitro-benzoico (D1)

A una solución de ácido 3-amino-5-nitro-benzoico (65 g, 357

mmol, 1 eq.) en MeOH (650 ml), a 0°C, se le agregó a gotas $SOCl_2$ (39 ml, 536 mmol, 1.5 eq.). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 16 h. Se agregó a gotas una porción más de $SOCl_2$ (10 ml, 137 mmol, 0.4 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, a 50°C durante 2 h, y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo sólido se trituró con AcOEt/iso-hexano, para dar el éster metílico de ácido 3-amino-5-nitro-benzoico (D1) (55 g, 78%) como un sólido amarillo claro.

Descripción 2

Ester metílico del ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-nitro-benzoico (D2)

A una solución del éster metílico del ácido 3-amino-5-nitro-benzoico (D1) (38 g, 194 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (350 ml), se le agregó NEt_3 (32 ml, 230 mmol, 1.2 eq.), seguido por cloruro de 4-clorobutirilo (24.7 ml, 220 mmol, 1.13 eq.), gota a gota durante 20 min. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 30 min. La fase orgánica se lavó entonces con una solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con iso-hexano y Et_2O, para dar el éster metílico del ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5nitro-benzoico D2 (56 g, 96%), como un sólido pardo.

26
622

Descripción 3

Ester metílico del ácido 3-(5-cloro-pentanoilamino)-5-nitro-benzoico (D3)

Se agregó durante 2 min cloruro de 5-clorovalerilo (2.64 g, 17 mmol, 1.1 eq.) en CH_2Cl_2 (5 ml) a una solución agitada de éster metílico de ácido 3-amino-5-nitro-benzoico (D1) (3 g, 15.3 mmol, 1 eq.) y NEt_3 (2.6 ml, 18 mmol, 1.2 eq.) en CH_2Cl_2 (30 ml). La mezcla resultante se agitó 1 h a temperatura ambiente y después se lavó con una solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con CH_2Cl_2 para dar el éster metílico del ácido 3-(5-cloro-pentanoilamino)-5-nitro-benzoico D3 (6 g, 112%), como un aceite pardo.

Descripción 4a

Ester metílico del ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D4a)

Se cargó un matraz con éster metílico del ácido 3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B27) (5 g, 19 mmol, 1 eq.), paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 750 mg, 7.5% p/p), NH_4COOH (11.9 g, 190 mmol, 10 eq.) H_2O (30 ml) y MeOH (60 ml). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1.5 h, se enfrió a temperatura ambiente y el catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite. La mayor parte del MeOH se removió al vacío y el residuo se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. La fase orgánica

combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar un sólido blanquecino. Después, el catalizador se lavó tres veces con DMF y la fase orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se combinó con el material obtenido previamente y se trituró con Et_2O, para dar el éster metílico del ácido amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D4a) (3.9 g, 88%) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Descripción 4a (Procedimiento alternativo)

Ester metílico del ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D4a)

A una solución del ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D6) (2.2 g, 10 mmol, 1 eq.) en MeOH/Et_2O (1:1, 20 ml), se le agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (2.3 g, 12 mmol, 1.2 eq.), DMAP (112 mg, 1 mmol, 0.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h; después se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O, para dar el éster metílico del ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D4a) (1.6 g, 68%) como un sólido blanco.

38
624

Descripción 4b

Ester metílico del ácido 3-amino-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (D4b)

El compuesto de la descripción 4b se preparó de manera análoga a la descripción 4a, a partir de éster metílico del ácido 3-nitro-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (B82).

Descripción 5

Acido 3-bromo-5-nitro-benzoico (D5)

A una solución de ácido 3-amino-5-nitro-benzoico (17.6 g, 96.6 mmol, 1 eq.) en solución acuosa de HBr al 48% (180 ml), a 0°C, se le agregó en porciones $NaNO_2$ (8.67 g, 126 mmol, 1.3 eq.) durante 20 min. La temperatura se mantuvo por debajo de 8°C durante esta adición. La mezcla resultante se agregó entonces a una suspensión de CuBr (9.7 g, 67.6 mmol, 0.7 eq.) en solución acuosa de HBr al 48% (50 ml), a 65°C durante 40 min. La temperatura se mantuvo por arriba de 60°C durante la adición. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 45 min, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 1L de agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con Et_2O. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico (D5) (21 g, 885) como un sólido pardo. $[M-H]^-$ = 245.7, t.r. = 2.82 min.

39
625

Descripción 6

Acido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D6)

A una solución de ácido 3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A27) (4 g, 16 mmol, 1 eq.) en MeOH/H_2O (9:1, 40 ml), se le agregó paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 800 mg, 0.1 eq. p/p). La mezcla resultante se agitó 6 h a presión atmosférica bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se removió por filtración a través de una almohadilla de celite y el solvente se removió al vacío. El residuo se secó a 60°C al vacío durante 16 h, para dar el ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D6) (3.34 g, 15.2 mmol, 95%) como un sólido pardo claro. $[M-H]^-$ = 218.8, t.r. = 1.86 min.

Descripción 7

Acido 3-bromo-5-yodo-benzoico (D7)

El compuesto de la descripción 7 está disponible comercialmente de Avocado Research Chemicals Ltd.

Descripción 8a

Ester metílico del ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico (D8a)

A una solución de ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico (D7) (14.6 g, 44.7 mmol, 1 eq.) en MeOH (150 ml), a 0 °C, se le agregó $SOCl_2$ (3.9 ml, 53.6 mmol, 1.2 eq.). La solución resultante se puso en reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt y se lavó dos veces con una solución acuosa de NaOH 2N y después

95
626

con salmuera; se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico (D8a) (14.8 g, 97%), como un sólido pardo claro.

Descripción 8b

Ester *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico (D8b)

A una solución de ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico (D7) (50 g, 153 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (500 ml), se le agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (30.8 g, 160 mmol, 1.05 eq.), DMAP (14 g, 114 mmol, 0.75 eq.) y *ter*-butanol (90 ml, 917 mmol, 6 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Entonces se agregó DMAP (4.67 g, 38 mmol, 0.25 eq.) y la solución se agitó durante otras 24 h; después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y se lavó secuencialmente con una solución acuosa de HCl 2N, una solución acuosa de NaOH 1 N y salmuera; se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico (D8b) (50.6 g, 86%), como un sólido pardo.

Descripción 8b (Procedimiento alternativo)

Ester *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico (D8b)

A una solución de ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico (D7) (50 g, 153 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (500 ml), se le agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (30.8 g, 160 mmol, 1.05 eq.), DMAP (14

627

g, 114 mmol, 0.75 eq.) y *ter*-butanol (90 ml, 917 mmol, 6 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y después se le agregó DMAP (4.67 g, 38 mmol, 0.25 eq.), y la solución se agitó durante otras 24 h; después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt y se lavó secuencialmente con una solución acuosa de HCl 2N, una solución acuosa 1N de NaOH y salmuera; se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico (D8b) (50.6 g, 86%) como un sólido pardo.

Descripción 9a

Ester metílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D9a)

Un matraz se cargó, bajo nitrógeno, con éster metílico del ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico (D8a) (14.8 g, 43.4 mmol, 1 eq.), Cs_2CO_3 (21 g, 65 mmol, 1.5 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (794 mg, 0.87 mmol, 0.02 eq.), Xantphos (1.5 g, 2.6 mmol, 0.06 eq.) y dioxano (150 ml). Se le agregó pirrolidin-2-ona (5 ml, 5.54 mmol, 1.5 eq.) por medio de una jeringa y la mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 5 días; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre H_2O y AcOEt y la fase acuosa se volvió a extraer con AcOEt. La solución orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar un residuo sólido. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 4/1 a 1/1), dio el éster

92
628

metílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D9a) (6.4 g, 50%) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 299.9, t.r. = 2.95 min.

Descripción 9a (Procedimiento alternativo)

Ester metílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D9a)

A una solución de éster metílico del ácido 3-bromo-5-(4-cloro-butanoilamino)-benzoico (D13) (530 mg, 1.6 mmol, 1 eq.) en THF (5 ml), a temperatura ambiente, se le agregó NaH (60% en aceite mineral, 64 mg, 1.7 mmol, 1.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después se le agregó H_2O y la mezcla resultante se diluyó con AcOEt. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D9a) (361 mg, 76%), como un sólido amarillo. $[M-H]^-$ = 296.3, t.r. = 2.49.

Descripción 9b

Ester *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D9b)

Un matraz se cargó, bajo nitrógeno, con éster *ter*-butílico del ácido bromo-5-yodo-benzoico (D8b) (11.5 g, 30 mmol, 1 eq.), Cs_2CO_3 (13.7 g, 42 mmol, 1.5 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (549 mg, 0.6 mmol, 0.02 eq.), Xantphos (1.04 g, 1.8 mmol, 0.06 eq.) y dioxano (100 ml). Entonces

se le agregó pirrolidin-2-ona (2.5 ml, 33 mmol, 1.1 eq.) por medio de una jeringa y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 60 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre H_2O y AcOEt y la fase acuosa se volvió a extraer con AcOEt. La solución orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar un residuo sólido que se trituró con Et_2O para dar el éster *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D9b) (6.63 g, 65%), como un sólido blanquecino. El filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 4/1 a 1/1), dio 1.46 g (14%) más del éster *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D9b), como un sólido blanco. $[M+H-tBu)]^+$ = 285.9, t.r. = 3.46 min.

Descripción 10

Ester *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (D10)

Un matraz se cargó, bajo nitrógeno, con éster *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico (D8b) (6.42 g, 16.7 mmol, 1 eq.), Cs_2CO_3 (7.6 g, 23.4 mmol, 1.4 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (307 mg, 0.33 mmol, 0.02 eq.), Xantphos (578 mg, 1 mmol, 0.06 eq.) y dioxano (120 ml). Entonces se le agregó δ-valerolactama (1.9 ml, 20 mmol, 1.2 eq.) por medio de una jeringa y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 40 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se

44
630

dividió entre H_2O y AcOEt y la fase acuosa se volvió a extraer con AcOEt. La solución orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 3/1 a 1/1) dio el éster *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (D10) (4 g, 68%) como un sólido blanco. t.r. = 2.88 min.

Descripción 11

Ester metílico del ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico (D11)

A una solución de ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico (D5) (22.3 g, 90.6 mmol, 1 eq.) en MeOH (300 ml), a 0°C, se le agregó $SOCl_2$ (7.9 ml, 108 mmol, 1.2 eq.), gota a gota. La solución resultante se agitó a reflujo durante 4 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó dos veces con una solución acuosa de NaOH 2N y una vez con salmuera; se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico (D11) (22.1 g, 94%) como un sólido pardo claro; t.r. = 3.18 min.

Descripción 11 (Procedimiento alternativo)

Ester metílico del ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico (D11)

A una solución enfriada con hielo de ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico (D5) (2.5 g, 10 mmol, 1 eq.) en MeOH (25 ml), se le agregó $SOCl_2$ (1 ml, 15 mmol, 1.5 eq.), gota a gota. La solución resultante se dejó calentar a

95
631

temperatura ambiente y después se agitó a 60°C durante 3 h; se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico (D11) (2.6 g, 100%) como un sólido amarillo; t.r. = 3.22 min.

Descripción 12

Ester metílico del ácido 3-amino-5-bromo-benzoico (D12)

A una solución de éster metílico del ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico (D11) (12.1 g, 46.5 mmol, 1 eq.) en MeOH (200 ml), se le agregó $SnCl_2$ (44 g, 233 mmol, 5 eq.). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt enfriado con hielo y H_2O. La fase acuosa se basificó con una solución acuosa de NaOH 2N, hasta que apareció un precipitado blanco; después lentamente con una solución acuosa 12.5N de NaOH, hasta que desapareció el precipitado. La temperatura se mantuvo a menos de 10 °C durante esta adición. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-amino-5-bromo-benzoico (D12) (9.9 g, 93%) como un sólido pardo.

96/632

Descripción 13

Ester metílico del ácido 3-bromo-5-(4-cloro-butanoilamino)-benzoico (D13)

A una solución de éster metílico del ácido 3-amino-5-bromo-benzoico (D12) (460 mg, 2.0 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (10 ml), a temperatura ambiente, se le agregó NEt_3 (306 µl, 2.2 mmol, 1.1 eq.) y después cloruro de 4-clorobutirilo (247, µl, 2.2 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y entonces se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-bromo-5-(4-cloro-butanoilamino)-benzoico (D13) (530 mg, 79 %) como un aceite amarillo claro; t.r. = 2.88 s.

Descripción 14

Ester metílico del ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-nitro-benzoico (D14)

A una solución de éster metílico del ácido 3-amino-5-nitro-benzoico (D1) (45 g, 229 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (450 ml), se le agregó piridina (18.5 ml, 229 mmol, 1 eq.), DMAP (100 mg, 0.8 mmol, cantidad catalítica) y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (28 ml, 230 mmol, 1 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 40 h, entonces se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se diluyó con una solución acuosa de HCl 2N. El sólido resultante se filtró para dar éster metílico del ácido 3-(3-cloro-propano-1-

sulfonilamino)-5-nitro-benzoico (23 g, 32%). El filtrado se separó y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con AcOEt e iso-hexano, para dar 50 g (65%) más de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-nitro-benzoico (D14), como un sólido pardo claro. $[M-H]^-$ = 334.9, t.r. = 3.11 min.

Descripción 15

Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-nitro-benzoico (D15)

A una solución de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-nitro-benzoico (D14) (73g, 217 mmol, 1 eq.) en EtOH (600 ml), se le agregó Et_3N (60 ml, 430 mmol, 2 eq.) y la mezcla resultante se puso en reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con iso-hexano y AcOEt, para dar el éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-nitro-benzoico (D15) (58 g, 88%) como un sólido pardo claro. $[M+H+NH_3]^+$ = 318.0, t.r. = 2.78 min.

634

Descripción 15 (Procedimiento alternativo)

Éster metílico del ácido 3-(1,1-Dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-nitro-benzoico (D15)

Un matraz de 50 ml se cargó bajo nitrógeno con éster metílico del ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico (D11) (1 g, 3.8 mmol, 1 eq.), Cs_2CO_3 (536 mg, 4.4 mmol, 1.2 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (5 mg, 0.0055 mmol, 0.0154 eq.), Xantphos (10 mg, 0.014 mmol, 0.04 eq.) y tolueno (15 ml). Después se le agregó 1,1-dióxido de isotiazolidina (D22a) (536 mg, 4.4 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O y AcOEt. Las capas se separaron, la fase acuosa se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-nitro-benzoico (D15) (187 mg, 16%), como un sólido amarillo. $[M+H+NH_3]^+$ = 318.0, t.r. = 2. 81 min.

Descripción 16

Ester metílico del ácido 3-amino-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (D16)

Un matraz se cargó con éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-nitro-benzoico (D15) (25 g, 83 mmol, 1 eq.), paladio (0) al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 5 g, 10% p/p) y EtOH (500 ml). La suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión

atmosférica) durante 4 h, y el catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite. El catalizador se lavó tres veces con DMF y la capa orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y se volvió a filtrar a través de celite para remover el catalizador residual. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O para dar el éster metílico del ácido 3-amino-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (D16) (18 g, 80%), como un sólido pardo claro. $[M+H]^+$ = 271.0, t.r. = 2.16 min.

Descripción 17

Ester *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (D17)

Un matraz se cargó, bajo nitrógeno, con éster *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico D8b (1 g, 2.6 mmol, 1 eq.), Cs_2CO_3 (1.26 g, 3.9 mmol, 1.5 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (12 mg, 0.013 mmol, 0.005 eq.), Xantphos (22 mg, 0.038 mmol, 0.015 eq.) y tolueno (20 ml). Se agregó entonces 1,1-dióxido de isotiazolidina (D22a) (350 mg, 2.9 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O para dar el éster *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (D17) (350 mg 38%), como un sólido blanco.

70
636

Descripción 18

Ester *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-benzoico (D18)

El compuesto de la descripción 18 se preparó de manera análoga a la descripción 17b, a partir de éster *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico (D8b) (5.2 g, 13.6 mmol) y 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano (D22b), produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (D18) (1.8 g, 34%). $[M+H\text{-}ter\text{-}Bu]^+$ = 335.9, t.r. = 3.26 min.

Descripción 19

Ester metílico del ácido 3-bromo-5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-benzoico (D19)

A una solución de éster metílico del ácido 3-amino-5-bromo-benzoico (D12) (2.3 g, 10 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (30 ml), se le agregó piridina (1.6 ml, 20 mmol, 2 eq.), DMAP (320 mg, 2.5 mmol, 2.5 eq.) y cloruro de 3-clorosulfonilo (1.46 ml, 12 mmol, 1.2 eq.), a gotas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de HCl 2N, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera; se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-bromo-5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-benzoico (D19) (3.36 g, 91%), como un sólido rojo. $[M-H]^-$ = 369.9, t.r. = 3.25 min.

Descripción 20

Cloruro de 4-cloro-1-butanosulfonilo (D20)

A una mezcla de 2,2-dióxido de [1,2]oxatiano (D23) (50 g, 367 mmol, 1 eq.) y $SOCl_2$ (29 ml, 401 mmol, 1.1 eq.), se le agregó DMF (4 ml, 51.6 mmol, 0.14 eq.). La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno a 70 °C durante 3 días. Se le agregó una segunda porción de $SOCl_2$ (10 ml, 137 mmol, 0. 37 eq.). La mezcla se agitó a .70 °C otros 3 días y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con tolueno y después se concentró al vacío. Este procedimiento se repitió y el residuo se secó al vacío durante 16 h, para dar cloruro de 4-cloro-1-butanosulfonilo crudo (D20) (63 g, 90%).

Descripción 21a

3-Cloro-1-propanosulfonamida (D21a)

A una solución enfriada con hielo de cloruro de 3-cloro-1-propanosulfonilo (*Chem. Pharm. Bull*, 40 (1), 75-84, 1999) (30 ml, 250 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (150 ml), se le agregó lentamente una solución acuosa de amoniaco (32%, 30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se le agregó H_2O (20 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 3-cloro-1-propanosulfonamida cruda (D21a) (27 g, 69%), como un sólido blanco [*Chem. Pharm. Bull*, 40 (1), 75-84, 1999].

52
634

Descripción 21b

3-Cloro-1-butanosulfonamida (D21b)

A una solución enfriada con hielo de cloruro de 4-cloro-1-butanosulfonilo (D20) (43 g, 225 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (350 ml), se le agregó lentamente una solución acuosa de amoniaco (25%, 140 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 3-cloro-1-butanosulfonamida cruda (D21b) (31g, 88%).

Descripción 22a

1,1-Dióxido de isotiazolidina (D22a)

A una solución de 3-cloro-1-propanosulfonamida (D21a) (27 g, 170 mmol, 1 eq.) en EtOH (250 ml), a temperatura ambiente, se le agregó NaOEt (11.7 g, 170 mmol, 1 eq.). La mezcla resultante se puso en reflujo durante 5 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido residual se extrajo exhaustivamente con CH_2Cl_2 y el extracto se concentró al vacío, para dar el 1,1-dióxido de isotiazolidina (D22a) (20 g, 100%).

Descripción 22b

1,1-Dióxido de [1,2]tiazinano (D22b)

A una solución de 3-cloro-1-butanosulfonamida (D21b) (31 g,

639

200 mmol, 1 eq.) en EtOH (500 ml), a temperatura ambiente, se le agregó NaOEt (14.9 g, 220 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se puso en reflujo durante 5 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido residual se extrajo exhaustivamente con CH_2Cl_2 y el extracto se concentró al vacío. El sólido residual se trituró con Et_2O para dar el 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano como un sólido pardo claro (D22b) (18.7 g, 69%).

Descripción 23

Acido 4-cloro-3,5-dinitrobenzoico (D23)

El compuesto de la descripción 23 está disponible comercialmente de Sigma-Aldrich Company.

Descripción 24

Acido 4-metoxi-3,5-dinitro-benzoico (D24)

A una solución de KOH (1.12 g, 20 mmol, 1 eq.) en MeOH (20 ml) a 0°C, se le agregó en porciones ácido 4-cloro-3,5-dinitrobenzoico (D23) (4.93 g, 20 mmol, 1 eq.). La mezcla resultante se puso en reflujo 1 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó una segunda porción de KOH (1.12 g, 20 mmol, 1 eq.), y la mezcla se puso en reflujo 90 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O. La fase acuosa se acidificó a pH 1 y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar ácido 4-metoxi-3,5-dinitro-benzoico crudo (D24) (4.49 g, 93%) como un sólido pardo claro.

54/640

Descripción 25

Ester metílico del ácido 4-metoxi-3,5-dinitro-benzoico (D25)

A una solución de ácido 4-metoxi-3,5-dinitro-benzoico crudo (D24) (4.43 g, 17.3 mmol, 1 eq.) en MeOH (60 ml), se le agregó H_2SO_4 concentrado (4 ml). La mezcla resultante se puso en reflujo 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre H_2O y AcOEt. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 85/15), dio el éster metílico del ácido 4-metoxi-3,5-dinitro-benzoico (D25) (2.84 g, 65%) como un sólido blanquecino.

Se prepararon los compuestos de las siguientes descripciones de forma análoga a la descripción 25, a partir de materias primas disponibles comercialmente:

Descripción	Materia prima
Ester metílico del ácido 4-cloro-3,5-dinitro-benzoico (D25a)	D24a
Ester metílico del ácido 3-amino-4-cloro-benzoico (D27c)	D26

Descripción 27a

Ester metílico del ácido 3,5-diamino-4-cloro-benzoico (D27a)

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-3,5-dinitro-benzoico (D25a) (2.6 g, 10 mmol, 1 eq.) y $SnCl_2$ (18.95 g, 100 mmol, 10 eq.) en MeOH (80 ml) se puso en reflujo 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se

concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y solución acuosa de NaOH 2N. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O/iso-hexano 1:1, para dar el éster metílico del ácido 3,5-diamino-4-cloro-benzoico (D27a) (1.56 g, 78%), como un sólido anaranjado claro.

Se prepararon los siguientes compuestos de forma análoga a la descripción 27a (usando 5 equivalentes de $SnCl_2$ para nitroarilos y 10 equivalentes para bis-nitroarilos), a partir de la materia prima indicada en el cuadro siguiente:

Descripción	Materia prima
Ester metílico del ácido 3,5-diamino-4-metoxi-benzoico (D27b)	D25b

Descripción 28c

Ester metílico del ácido 4-cloro-3-(4-cloro-butanoilamino)-benzoico (D28c)

Se agregó cloruro de 4-clorobutirilo (2.82 g, 20 mmol, 2.0 eq.) en CH_2Cl_2 (5 ml) durante 2 minutos, a una solución agitada de éster metílico del ácido 3-amino-4-cloro-benzoico (D27c) (1.66 g, 10 mmol, 1 eq.) y NEt_3 (2.22 g, 22 mmol, 2.2 eq.) en CH_2Cl_2 (40 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se lavó después con solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con CH_2Cl_2, para dar el éster metílico del ácido 4-cloro-3-(4-cloro-butanoilamino)-benzoico (D28c) (1.81 g, 48%) como un sólido rosa claro.

576
642

Se prepararon los siguientes compuestos de forma análoga al procedimiento descrito en D28c, a partir de la materia prima indicada en el cuadro siguiente:

Descripción	Precursor
Ester metílico del ácido 4-cloro-3,5-bis-(4-cloro-butanoilamino)-benzoico (D28a)	D27a
Ester metílico del ácido 3,5-bis-(4-cloro-butanoilamino)-4-metoxi-benzoico (D28b)	D27b

Descripción 30

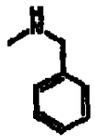
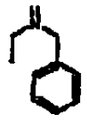
Ester *ter*-butílico del ácido (bencil-etil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D30)

Se cargó un matraz bajo nitrógeno con éster *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D9b) (4.6 g, 13 mmol, 1 eq.), *ter*-butóxido de sodio (1.9 g, 19.5 mmol, 1.5 eq.), tris (dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (395 mg, 0.65 mmol, 0.05 eq.), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (341 mg, 0.97 mmol, 0.075 eq.) y tolueno (100 ml). Se agregó después mediante jeringa N-etilbencilamina (2.9 ml, 19.5 mmol, 1.5 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 2 h, se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O y AcOEt. Las capas se separaron, la fase acuosa se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 1/2), dio el éster *ter*-butílico del ácido (bencil-etil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico

(D30) (3 g, 60%) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 395.0, t.r. = 3.70 min.

Descripciones 31-35 (D31-D35)

Se prepararon los compuestos 31-35 de forma análoga a D30, a partir del bromuro de arilo adecuado y los materiales de partida de amina enlistados en el cuadro siguiente:

Descripción	Bromuro de arilo	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
Ester *ter*-butílico del ácido (bencil-metil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D31)	D9b		381.1	3.59
Ester *ter*-butílico del ácido (bencil-metil-amino)-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (D32)	D10		395.2	3.51
Ester *ter*-butílico del ácido (bencil-etil-amino)-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (D33)	D10			
Ester *ter*-butílico del ácido (bencil-metil-amino)-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (D34)	D17		417.1	3.51
Ester *ter*-butílico del ácido (bencil-etil-amino)-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-benzoico (D35)	D18		445.2	3.82

58
644

Descripción 36

Acido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D36)

A una solución de ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D6) (280 mg, 1.25 mmol, 1 eq.) en una mezcla de solución acuosa de HCl 2N (2.5 ml) y MeOH (5 ml), a 0°C, se le agregó en porciones durante 20 minutos NaN_3 (190 mg, 2.75 mmol, 2.2 eq.). Se le agregó H_2O (5 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 1 h, se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con AcOEt (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar un producto crudo que se trituró con Et_2O/MeOH para dar ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D36) (110 mg, 40%), como un sólido canela claro.

Descripción 37

Ester *ter*-butílico del ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D37)

Se calentó a reflujo ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D36) (400 mg, 1.72 mmol, 1 eq.) en una mezcla de MeOH (20 ml) y H_2SO_4 concentrado (4 gotas) durante 7 h. La solución se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D37) (300 mg, 74%) como un sólido pardo claro.

Descripción 37 (Procedimiento alternativo)

Ester *ter*-butílico del ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D37)

Se disolvió éster metílico del ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D4a) (1.50 g, 6.4 mmol, 1 eq.) en una mezcla de solución acuosa de HCl 2N (25 ml) y MeOH (50 ml) a 0°C, y se trató en porciones con NaN_3 (950 mg, 13.8 mmol, 2.2 eq.) durante 20 minutos. Se le agregó H_2O (50 ml), y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 45 minutos; se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con Et_2O (300 ml). Las dos capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D37) (1.0 g, 67%) como un sólido canela.

Descripción 38

Ester metílico del ácido 3-(3-benciloxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D38)

Una solución del éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzoico (D37) (300 mg, 1.28 mmol, 1 eq.), 3-benciloxipropan-1-ol (0.28 ml, 1.79 mmol, 1.4 eq.) y trifenilfosfina (470 mg, 1.79 mmol, 1.4 eq.) en THF (10 ml), a temperatura ambiente, se trató gota a gota con DEAD (0.282 ml, 1.79 mmol, 1.4 eq.). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y se concentró después al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (acetato de

646

etilo/iso-hexano: 1/4 a 1/1), dio éster metílico del ácido 3-(3-benciloxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D38).

Descripción 39

Se preparó el compuesto de la descripción 39 de forma análoga a la descripción 38, a partir del compuesto de la descripción 37, usando el alcohol adecuado indicado en el cuadro siguiente:

Descripción	Alcohol
Ester metílico del ácido 3-(2-benciloxi-etoxi)-5-(2-pirrolidin-1-il)-benzoico (D39)	

Descripción 40

Acido 3-(2-benciloxi-etoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D40)

Se preparó el compuesto de la descripción 40 por saponificación del compuesto de la descripción 39, de acuerdo con procedimientos conocidos.

Descripción 41

Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-hidroxi-benzoico (D41)

1-[3-Amino-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-fenil]-propan-1-ona (D16) (1.0 g, 3.7 mmol, 1 eq.) disuelta en una mezcla de solución acuosa de HCl 2N (15 ml) y MeOH (30 ml), se agitó a 0°C y se trató en porciones con

nitrito de sodio (550 mg, 8.0 mmol, 2.2 eq.) durante 20 minutos. Se le agregó H_2O (50 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 45 minutos; se enfrió y se diluyó con Et_2O (300 ml). Las dos capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-hidroxi-benzoico crudo (D41) (800 mg, 80%) como un aceite pardo.

Descripción 41 (Procedimiento alternativo)

Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-hidroxi-benzoico (D41)

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-benciloxi-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (D54) (4.5 g, 12.5 mmol, 1 eq.), NH_4COOH (7.7 g, 125 mmol, 10 eq.) y Pd al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 1.0 g, 11% p/p) en MeOH (150 ml) y H_2O (10 ml), se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción fría se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró al vacío. Se le agregó H_2O (100 ml) al filtrado, que se extrajo después con AcOEt (150 ml). La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de Et_2O para dar el éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-hidroxi-benzoico (D41) (2.6 g, 77%), como un sólido blanco.

Descripción 42

Ester dimetílico del ácido 5-hidroxi-isoftálico (D42)

El compuesto de la descripción 42 está disponible comercialmente de Sigma-Aldrich Company.

Descripción 43

Ester dimetílico del ácido 5-etoxi-isoftálico (D43)

Se agregaron K_2CO_3 (31.6 g, 223 mmol, 2.23 eq.) y yodoetano (17.8 ml, 230 mmol, 2.3 eq.) a una solución de éster dimetílico del ácido 5-hidroxi-isoftálico (D42) (21 g, 100 mmol, 1 eq.) en acetona (500 ml), a temperatura ambiente. La solución resultante se puso a reflujo 16 h, se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre H_2O y AcOEt. La fase acuosa se extrajo con AcOEt, y la capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa de NaOH 2N y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster dimetílico del ácido 5-etoxi-isoftálico (D43) (23 g, 96%) como un sólido blanco. t.r. = 3.13 min.

Descripción 44

Ester dimetílico del ácido 5-benciloxi-isoftálico (D44)

Se agregaron K_2CO_3 (21 g, 153 mmol, 2 eq.) y bromuro de bencilo (11 ml, 92 mmol, 1.2 eq.) a una solución de éster dimetílico del ácido 5-hidroxi-isoftálico (D42) (16.1 g, 76.7 mmol, 1 eq.) en acetona (400 ml), a temperatura ambiente. La solución resultante se puso en reflujo 18 h, se

enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre H_2O y AcOEt. La fase acuosa se extrajo con AcOEt, y la capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de NaOH 2N y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster dimetílico del ácido 5-benciloxi-isoftálico (D44) (24.2 g, 105%) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 301.0, t.r. = 3.50 min.

Descripción 45

Ester monometílico del ácido 5-etoxi-isoftálico (D45)

A una solución del éster dimetílico del ácido 5-etoxi-isoftálico (D43) (22 g, 92.4 mmol, 1 eq.) en MeOH (440 ml), se le agregó solución acuosa de NaOH 1N (87.8 ml, 87.8 mmol, 0.95 eq.), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mayor parte del MeOH se removió al vacío, y el residuo se dividió entre AcOEt y solución acuosa de NaOH 1N. La capa acuosa se extrajo con AcOEt, se acidificó a pH 1 y se volvió a extraer con AcOEt. El segundo extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster monometílico del ácido 5-etoxi-isoftálico (D45) (17 g, 82%) como un sólido blanco. $[M+H+NH_3]^+$ 242.0, t.r. = 2.79 min.

Descripción 46

Ester monometílico del ácido 5-benciloxi-isoftálico (D46)

A una solución de éster dimetílico del ácido 5-benciloxi-isoftálico

(D44) (24 g, 80 mmol, 1 eq.) en MeOH (300 ml) se le agregó solución acuosa de NaOH 1N (76 ml, 76 mmol, 0.95 eq.), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se agregó una segunda porción de solución acuosa de NaOH 1N (15 ml, 15 mmol, 0.2 eq.), y la solución se agitó durante otras 6 h. La mayor parte del MeOH se removió al vacío, y el residuo se dividió entre AcOEt y solución acuosa de NaOH 1N. La capa acuosa se extrajo con AcOEt, se acidificó a pH 1 y se volvió a extraer con AcOEt. El segundo extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O, para dar el éster monometílico del ácido 5-benciloxi-isoftálico (D46) (15.5 g, 68%) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 2.86.0, t.r. = 3.32 min.

Descripción 47

Ester metílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-5-etoxi-benzoico (D47)

Se agregaron NEt_3 (14.2 ml, 102 mmol, 1.3 eq.) y difenilfosforil azida (22 ml, 102 mmol, 1.3 eq.) a una suspensión de éster monometílico del ácido 5-etoxi-isoftálico (D45) (17.6 g, 78.6 mmol, 1 eq.) en tolueno (250 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 h. Se agregó alcohol bencílico (12 ml, 118 mmol, 1.5 eq.), y la mezcla resultante se puso a reflujo 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (300 ml), y la solución resultante se lavó con solución acuosa de HCl 2N (100 ml), seguida de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se

secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O, para dar el éster metílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-5-etoxi-benzoico (D47) (15 g, 62%) como un sólido blanco. $[M-H]^-$ = 328.1, t.r. = 3.46 min.

Descripción 48

Ester metílico del ácido 3-benciloxi-5-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-benzoico (D48)

Se agregaron NEt_3 (8.2 g, 81 mmol, 1.5 eq.) y difenilfosforil azida (22.3 g, 81 mmol, 1.5 eq.) a una suspensión de éster monometílico del ácido 5-benciloxi-isoftálico (D46) (15.5 g, 54.2 mmol, 1 eq.) en tolueno (120 ml), y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 3 h. Se agregó 2-trimetilsililetanol (12.7 g, 108 mmol, 2 eq.), y la mezcla resultante se puso en reflujo 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (300 ml), y la solución resultante se lavó con solución acuosa de HCl 2N (100 ml), seguida de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml); se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O e iso-hexano, para dar el éster metílico del ácido 3-benciloxi-5-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-benzoico (D48) (8.5 g, 40%) como un sólido blanco.

Descripción 49

Ester metílico del ácido 3-amino-5-etoxi-benzoico (D49)

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-benciloxicarbonilamino-

5-etoxi-benzoico (D47) (15 g, 45.5 mmol, 1 eq.), paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 1.5 g, 5% p/p) y NH_4COOH (15 g, 455 mmol, 10 eq.), H_2O (50 ml) y MeOH (200 ml), se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el catalizador se filtró a través de una almohadilla de celite. La mayor parte del MeOH se removió al vacío, y el residuo se dividió entre solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y AcOEt. La fase acuosa se volvió a extraer con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-amino-5-etoxi-benzoico (D49) (8.8 g, 99%) como un sólido verde claro, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 196.1, t.r. = 2.49 min.

Descripción 50

Clorhidrato de éster metílico del ácido 3-amino-5-benciloxi-benzoico (D50)

Se trató éster metílico del ácido 3-benciloxi-5-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-benzoico (D48) (8.5 g, 21.2 mmol, 1 eq.) en THF (40 ml) con fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (40 ml, 40 mmol, 1.9 eq.), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró después al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (200 ml) y se lavó con H_2O (200 ml), se secó después sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en Et_2O/EtOAc y se trató con HCl 2N en Et_2O para dar, después de filtración, clorhidrato de éster metílico del ácido 3-amino-5-benciloxi-benzoico (D50) (5.0 g, 80%) como un sólido blanco.

97
653

Descripción 51

Ester metílico del ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-etoxi-benzoico (D51)

Se suspendió éster metílico del ácido 3-amino-5-etoxi-benzoico (D49) (4.0 g, 20.5 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (40 ml), y se trató a temperatura ambiente con NEt_3 (2.32 g, 23 mmol, 1.1 eq.). La solución resultante se enfrió a 0°C, y se le agregó gota a gota cloruro de 4-clorobutirilo (3.1 g, 22 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 h, y después se dejó calentando a temperatura ambiente. La solución se lavó con solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-etoxi-benzoico (D51) (7.0 g, 115%) como un aceite pardo.

Descripción 52

Ester metílico del ácido 3-benciloxi-5-(3-cloro-propan-1-sulfonilamino)-benzoico (D52)

Una suspensión de clorhidrato de éster metílico del ácido 3-amino-5-benciloxi-benzoico (D50) (5.0 g, 17 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (100 ml) se trató gota a gota con DMAP (400 mg, 3.2 mmol) y piridina (3.5 g, 44 mmol, 2.6 eq.), seguido de cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (3.54 g, 20 mmol, 1.2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h y se concentró después al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (200 ml), y la solución resultante se lavó con solución acuosa de HCl 2N (100 ml) seguido

58
654

de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-benciloxi-5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-benzoico (D52) (6.0 g, 97%) como un sólido rosa claro. $[M+H]^+$ = 366.1, t.r. = 2.34 min.

Descripción 53

Ester metílico del ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-etoxi-benzoico (D53)

Una suspensión de éster metílico del ácido 3-amino-5-etoxi-benzoico (D49) (4.0 g, 20.5 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (100 ml) se trató gota a gota con DMAP (400 mg, 3.2 mmol) y piridina (1.74 g, 22 mmol, 1.1 eq.) seguido de cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (3.89 g, 22 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 16 h y se concentró después al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (200 ml), y la solución resultante se lavó con solución acuosa de HCl 2N (100 ml) seguido de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se secó después sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-etoxi-benzoico (D53) (6.7 g, 98%) como un sólido anaranjado claro.

Descripción 54

Ester metílico del ácido 3-benciloxi-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (D54)

Una solución de éster metílico del ácido 3-benciloxi-5-(3-cloro-

propano-1-sulfonilamino)-benzoico (D52) (6.0 g, 17 mmol, 1 eq.) en EtOH (80 ml), se trató con NEt_3 (3.4 g, 34 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se puso a reflujo 8 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-benciloxi-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (D54) (4.5 g, 74%) como un sólido rosa claro.

Descripción 55

Ester dimetílico del ácido 5-dimetiltiocarbamoiloxi-isoftálico (D55)

A una solución de éster dimetílico del ácido 5-hidroxi-isoftálico (D42) (21 g, 100 mmol, 1 eq.) en DMF (300 ml) a temperatura ambiente, se le agregó DABCO (14.6 g, 130 mmol, 1.3 eq.) seguido de cloruro de dimetiltiocarbamoilo (14.8 g, 120 mmol, 1.2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a 60°C durante 2 h, se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y H_2O, y la fase acuosa se volvió a extraer con AcOEt. La solución orgánica combinada se lavó secuencialmente con solución de ácido cítrico acuoso al 5%, solución acuosa de NaOH 2N y salmuera, se secó después sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster dimetílico del ácido 5-dimetiltiocarbamoiloxi-isoftálico (D55) (23.5 g, 79%) como un aceite amarillo claro. $[M+H]^+$ = 298.0, t.r. = 3.06 min.

70
656

Descripción 56

Ester dimetílico del ácido 5-dimetilcarbamoilsulfanil-isoftálico (D56)

Se agitó éster dimetílico del ácido 5-dimetiltiocarbamoiloxi-isoftálico (D55) (15.5 g, 52.2 mmol, 1 eq.) a 200°C durante 24 h bajo nitrógeno, y se enfrió después a temperatura ambiente. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 4/1, después 3/1), dio éster dimetílico del ácido 5-dimetilcarbamoilsulfanil-isoftálico (D56) (7.0 g, 45%), y se recuperó éster dimetílico del ácido 5-dimetiltiocarbamoiloxi-isoftálico (D55) (2.77 g, 18%), ambos como sólidos blancos. $[M+H]^+ = 298.0$, t.r. = 2.92 min.

Descripción 57

Ester monometílico del ácido 5-dimetilcarbamoilsulfanil-isoftálico (D57)

A una solución de éster dimetílico del ácido 5-dimetilcarbamoilsulfanil-isoftálico (D56) (6 g, 20.2 mmol, 1 eq.) en THF (100 ml) a temperatura ambiente, se le agregó solución acuosa de NaOH 2N (9.6 ml, 19.2 mmol, 0.95 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 11 h, y se dividió después entre AcOEt y H_2O. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Después de acidificación a pH 1, la fase acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró después al vacío, para dar el éster monometílico del

ácido 5-dimetilcarbamoilsulfanil-isoftálico (D57) (4.54 g, 79%) como un sólido blanco.

Descripción 58

Ester metílico del ácido *ter*-butoxicarbonilamino-dimetilcarbamoil-sulfanil-benzoico (D58)

A una solución de éster monometílico del ácido 5-dimetilcarbamoilsulfanil-isoftálico crudo (D57) (4.56 g, 16.1 mmol, 1 eq.) en tolueno (100 ml), se le agregó trietilamina (6.7 ml, 48 mmol, 3 eq.) y difenilfosforilazida (5.2 ml, 24 mmol, 1.5 eq.). La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno a 80°C durante 3 h, y después se le agregó *ter*-butanol (4.6 ml, 48 mmol, 3 eq.). La solución se agitó a 80°C durante otras 16 h, y se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en AcOEt, y la solución resultante se lavó secuencialmente con solución acuosa de NaOH 2N, solución acuosa de HCl 2N y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 3/1 a 6/4), dio éster metílico del ácido *ter*-butoxicarbonilamino-dimetilcarbamoilsulfanil-benzoico (D58) (2.24 g, 40%) como un sólido blanco.

Descripción 59

Acido 3-*ter*-butoxicarbonilamino-5-mercapto-benzoico (D59)

A una solución de éster metílico del ácido *ter*-

butoxicarbonilamino-dimetilcarbamoilsulfanil-benzoico (D58) (2.24 g, 6.3 mmol, 1 eq.) en MeOH (30 ml) y H_2O (23 ml), se le agregó solución acuosa de NaOH 2N (7 ml, 14 mmol, 2.2 eq.). La mezcla resultante se puso a reflujo 3 h, y se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y solución acuosa de NaOH 1N. La fase acuosa se acidificó a pH 1 y se extrajo dos veces con AcOEt. Las soluciones orgánicas combinadas se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró después al vacío, para dar ácido 3-*ter*-butoxicarbonilamino-5-mercapto-benzoico (D59) (1.54 g, 90%) como un sólido blanco.

Descripción 60

Ester metílico del ácido 3-*ter*-butoxicarbonilamino-5-metilsulfanil-benzoico (D60)

A una solución de ácido 3-*ter*-butoxicarbonilamino-5-mercapto-benzoico (D59) (0.68 g, 2.52 mmol, 1 eq.) en acetona (15 ml), se le agregó K_2CO_3 (3.5 g, 25.3 mmol, 10 eq.) y yodometano (473 µl, 7.59 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y H_2O. La capa orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se seco sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 85/15), dio éster metílico del ácido 3-*ter*-butoxicarbonilamino-5-metilsulfanil-benzoico (D60) (0.47 g, 63%) como un sólido blanco. $[M-H]^-$ = 296.1, t.r. = 3.51 min.

659

Descripción 61

Ester etílico del ácido 3-*ter*-butoxicarbonilamino-5-etilsulfanil-benzoico (D61)

El compuesto de la descripción 61 se obtuvo a partir de 0.68 g (2.53 mmol) de éster metílico del ácido 3-*ter*-butoxicarbonilamino-5-metilsulfanil-benzoico (D59) y yodoetano, usando el procedimiento de la descripción 60, que dio el compuesto del título (D61) (0.58 g, 71%) como un sólido blanco. $[M-H]^-$ = 324.2, t.r.=3.79 min.

Descripción 62

Clorhidrato de éster metílico del ácido 3-amino-5-metilsulfanil-benzoico (D62)

Se disolvió éster metílico del ácido 3-*ter*-butoxicarbonilamino-5-metilsulfanil-benzoico (D60) (0.54 g, 1.82 mmol, 1 eq.) en dioxano (2 ml), y se le agregó HCl 4M en dioxano (16 mmol, 4 ml, 8.8 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, dejando que la sal clorhidrato de la amina se precipitara. Este precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó, dando clorhidrato de éster metílico del ácido 3-amino-5-metilsulfanil-benzoico (D62) (0.224 g, 52%). $[M+H]^+$ = 198.1, t.r. = 2.68 min.

74
660

Descripción 63

Clorhidrato de éster etílico del ácido 3-amino-5-etilsulfanil-benzoico (D63)

El compuesto de la descripción 63 se preparó a partir de 0.57 g (1.75 mmol) de clorhidrato de éster etílico del ácido 3-*ter*-butoxicarbonilamino-5-etilsulfanil-benzoico (D61), de forma análoga a la descripción 62, que dio 0.335 g (73%) de clorhidrato de éster etílico del ácido 3-amino-5-etilsulfanil-benzoico (D63) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 226.1, t.r. = 3.13 min.

Descripción 64

Ester metílico del ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-metilsulfanil-benzoico (D64)

A una solución de clorhidrato de éster metílico del ácido 3-amino-5-metilsulfanil-benzoico (D62) (0.13 g, 0.556 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 seco (2 ml) a 0°C, se le agregó NEt_3 (193 ml, 1.39 mmol, 2.5 eq.) y después cloruro de 4-clorobutirilo (69 ml, 0.612 mmol, 1.1 eq.), gota a gota, durante 2 minutos. La solución resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se diluyó después con AcOEt, se lavó secuencialmente con solución acuosa de HCl 2N, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-metilsulfanil-benzoico (D64) (173 mg, 103%) como cristales amarillos claros: $[M+H]^+$ = 302.0, t.r. = 3.20 min.

75
661

Descripción 65

Ester etílico del ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-etilsulfanil-benzoico (D65)

El compuesto de la descripción 65 se preparó a partir de 140 mg (0.535 mmol) de clorhidrato de éster etílico del ácido 3-amino-5-etilsulfanil-benzoico (D63), de forma análoga a la descripción 64, lo cual dio 182 mg (103%) de éster etílico del ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-etilsulfanil-benzoico (D65), como cristales amarillos claros. $[M+H]^+$ = 330.0, t.r. = 3.51 min..

Descripción 66

Ester metílico del ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-metilsulfanil-benzoico (D66)

A una solución de clorhidrato de éster metílico del ácido 3-amino-5-metilsulfanil-benzoico (D62) (130 mg, 0.556 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (2 ml), se le agregó gota a gota piridina (142 ml, 1.75 mmol, 3 eq.), DMAP (6.8 mg, 0.056 mmol, 0.1 eq.) y después cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (71 µl, 0.584 mmol, 1.05 eq.) durante 2 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con AcOEt, se lavó secuencialmente con solución acuosa de HCl 2N, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, para dar clorhidrato de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-metilsulfanil-benzoico (D66) (196 mg, 104%) como cristales pardos claros.

76
662

$[M-H]^-$ = 336.0, t.r. = 3.20 min.

Descripción 67

Ester etílico del ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-etilsulfanil-benzoico (D67)

El compuesto de la descripción 67 se preparó a partir de 140 mg (0.6 mmol) de clorhidrato de éster etílico del ácido 3-amino-5-etilsulfanil-benzoico (D63), de forma análoga a la descripción 66, lo cual dio 200 mg (102%) de éster etílico del ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-etilsulfanil-benzoico crudo (D67), como cristales pardos claros. $[M-H]^-$ = 364.0, t.r. = 3.49 min.

Descripción 68

Ester *ter*-butílico del ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-(E/Z)-propenil-benzoico (D68)

A una solución de éster *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (D10) (500 mg, 1.4 mmol, 1 eq.) en DME (14 ml) y H_2O (4 ml), se le agregó tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (81 mg, 0.07 mmol, 0.05 eq.), y la suspensión se agitó durante 10 minutos. Se agregaron complejo de 2,4,6-triprofenilciclotriboroxano-piridina (394 mg, 1.4 mmol, 1 eq.) y K_2CO_3 (193 mg, 1.4 mmol, 1 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La

663

purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 4/1), dio éster *ter*-butílico del ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-(E/Z)-propenil-benzoico (D68) (480 mg, 100%) de aducto como un aceite amarillo claro. $[M+H]^+$ = 316.2, t.r. = 3.41 min.

Descripciones 69-72

Los compuestos de las descripciones 69-72 se prepararon de forma análoga a la descripción 68, a partir del bromuro de arilo adecuado indicado en el cuadro siguiente, usando el complejo de 2,4,6-trialquenilciclotriboroxano-piridina adecuado, como es descrito por F. Kerins y D. F. O'Shea en *J. Org. Chem*, **2002**, 67, 4968-4971:

Descripción	Bromuro de arilo	$[M+H]^+$	t.r. (min)
Ester *ter*-butílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]-tiazinan-2-il)-5-(E/Z)-propenil-benzoico (D69)	D18	(-*t*Bu) 296.1	3.61
Ester metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-vinil-benzoico (D70)	D9a		
Ester metílico del ácido 3-isopropenil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D71)	D9a	260.0	2.96
Ester metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-(E/Z)-propenil-benzoico (D72)	D9a	260.0	2.97

Descripción 73

Ester metílico del ácido 3-ciclopent-2-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico; éster metílico del ácido 3-ciclopent-3-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico; y éster metílico del ácido 3-ciclopent-1-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D73)

38
664

A una solución de éster metílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D9a) (686 mg, 2.3 mmol, 1 eq.) en DMF (3 ml), se le agregó ciclopenteno (409 µl, 4.6 mmol, 2 eq.), acetato de paladio(II) (26 mg, 0.12 mmol, 0.05 eq.), tri(o-tolil)fosfina (71 mg, 0.23 mmol, 0.1 eq.) y trietilamina (969 µl, 7 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 125°C durante 16 h, se enfrió después a temperatura ambiente y se dividió entre H_2O y Et_2O. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, para dar una mezcla de éster metílico del ácido 3-ciclopent-2-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico, éster metílico del ácido 3-ciclopent-3-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico y éster metílico del ácido 3-ciclopent-1-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D73) (562 mg, 85%) como un aceite pardo.

Descripción 74

Ester metílico del ácido 3-ciclohex-2-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico; éster metílico del ácido 3-ciclohex-3-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico; y éster metílico del ácido 3-ciclohex-1-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D74)

Los compuestos de la descripción 74 se prepararon de forma análoga a la descripción 73, a partir de 686 mg (mmol) de éster metílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D9a) y ciclohexeno, lo cual dio 207 mg (30%) de éster metílico del ácido 3-ciclohex-2-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico, éster metílico del ácido 3-ciclohex-3-enil-5-(2-oxo-

79
665

pirrolidin-1-il)-benzoico y éster metílico del ácido 3-ciclohex-1-enil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D74), después de purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/EtOAc: 5/1).

Descripción 75

Ester *ter*-butílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-benzoico (D75)

A una solución de éster *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (D17) (376 mg, 1 mmol, 1 eq.) en DME (5 ml) y H_2O (5 ml), se le agregó K_2CO_3 (345 mg, 2.5 mmol, 2.5 eq.), CuI (8 mg, 0.04 mmol, 0.04 eq.), trifenilfosfina (21 mg, 0.08 mmol, 0.08 eq.) y paladio al 10% sobre carbón (21 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq.), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó 2-metil-3-butin-2-ol (254 µl, 2.5 mmol, 2.5 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 h y se enfrió después a temperatura ambiente. El catalizador se removió mediante filtración a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 2N, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 4/1 a 2/1), dio éster *ter*-butílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-benzoico (D75) (142 mg, 37%) como un aceite incoloro, que se solidificó en reposo.

80
666

Descripción 76

Ester *ter*-butílico del ácido 3-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D76)

Se preparó el compuesto de la descripción 76 usando un procedimiento análogo al descrito para la descripción 75, a partir de 390 mg de éster *ter*-butílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D9b), lo cual dio 300 mg (76%) de éster *ter*-butílico del ácido 3-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D76) como una espuma blanca.

Descripción 77

Ester monometílico del ácido 5-nitro-isoftálico (D77)

El compuesto de la descripción 77 está disponible comercialmente de Sigma-Aldrich Company.

Descripción 78

Ester 3-metílico - éster 1-*ter*-butílico del ácido 5-nitro-isoftálico (D78)

Una mezcla de éster monometílico del ácido 5-nitro-isoftálico (D77) (5.0 g, 22.2 mmol, 1 eq.), *ter*-BuOH (8.2 g, 111 mmol, 5 eq.), clorhidrato de EDAC (4.8 g, 25 mmol, 1.1 eq.) y DMAP (205 mg, 1.68 mmol, 0.07 eq.) disueltos en CH_2Cl_2 (50 ml), se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó después con CH_2Cl_2 (50 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 2N (50 ml) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), se secó

sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster 3-metílico - éster 1-*ter*-butílico del ácido 5-nitro-isoftálico (D78) (5.3 g, 85%) como un aceite amarillo claro.

Descripción 79

Ester 3-metílico - éster 1-*ter*-butílico del ácido 5-amino-isoftálico (D79)

Una mezcla de éster 3-metílico - éster 1-*ter*-butílico del ácido 5-nitro-isoftálico (D78) (5.3 g, 19 mmol, 1 eq.), NH_4COOH (11.9 g, 190 mmol, 10 eq.) y paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 0.75 g, 7% p/p) en EtOH (50 ml) y H_2O (25 ml), se calentó a 50°C durante 30 minutos. Se le agregó MeOH (20 ml), y la solución resultante se calentó a 50°C durante otra hora, se enfrió después a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (150 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con iso-hexano, para dar el éster 3-metílico - éster-1-*ter*-butílico del ácido 5-amino-isoftálico (D79) (3.4 g, 71%) como un sólido blanco.

Descripción 80

Ester 3-metílico - éster 1-*ter*-butílico del ácido 5-(4-cloro-butanoilamino)-isoftálico (D80)

Una suspensión de éster 3-metílico - éster 1-*ter*-butílico del ácido

5-amino-isoftálico (D79) (3.4 g, 13.5 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (25 ml), se trató con NEt_3 (2.32 g, 23 mmol, 1.1 eq.) y se enfrió a 0°C. Se le agregó gota a gota cloruro de 4-clorobutirilo (1.6 g, 15.7 mmol, 1.1 eq.), y la solución resultante se agitó a 0°C durante 3 h y se dejó después calentando a temperatura ambiente y se lavó con solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con iso-hexano y Et_2O, para dar el éster 3-metílico - éster 1-*ter*-butílico del ácido 5-(4-cloro-butanoilamino)-isoftálico (D80) (4.5 g, 94%) como un sólido blanco.

Descripción 81

Ester 3-metílico - éster 1-*ter*-butílico del ácido 5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-isoftálico (D81)

A una solución de éster 3-metílico - éster 1-*ter*-butílico del ácido 5-amino-isoftálico (D79) (5.0 g, 20 mmol, 1 eq.), DMAP (0.3 g, 2.46 mmol, 0.12 eq.) y piridina (1.64 g, 20 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (80 ml), se le agregó gota a gota cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (2.4 ml, 20 mmol, 1 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 16 h y se diluyó después con AcOEt (150 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 2N y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster 3-metílico - éster 1-*ter*-butílico del ácido 5-(3-cloro-propan-1-sulfonilamino)-isoftálico (D81) (7.8 g, 99%) como un sólido anaranjado claro.

669

Descripción 82

Ester 3-metílico - éster 1-*ter*-butílico del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-isoftálico (D82)

Una mezcla de éster 3-metílico - éster 1-*ter*-butílico del ácido 5-(3-cloro-propan-1-sulfonilamino)-isoftálico (D81) (7.8 g, 20 mmol, 1 eq.) y NEt_3 (4.0 g, 40 mmol, 2 eq.) en EtOH (100 ml) se puso a reflujo 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt, y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 2N y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster 3-metílico - éster 1-*ter*-butílico del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-isoftálico (D82) (4.4 g, 62%) como un sólido blanco.

Descripción 83

Ester monometílico del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-isoftálico (D83)

Una suspensión de éster 3-metílico - éster 1-*ter*-butílico del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-isoftálico (D82) (4.4 g, 12.4 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con TFA (10 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se le agregó tolueno (10 ml), y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O, para dar el éster monometílico del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-isoftálico (D83) (3.6 g, 97%) como un sólido blanco.

8/4
670

Descripción 84

Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-hidroximetil-benzoico (D84)

Una solución de éster monometílico del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-isoftálico (D83) (500 mg, 1.67 mmol, 1 eq.) en THF (30 ml) se trató con BH_3-Me_2S (solución 2M en THF, 1.0 ml, 2 mmol, 1.2 eq.), y la mezcla se puso a reflujo 30 minutos y se enfrió después a temperatura ambiente. Se le agregó gota a gota MeOH (5 ml), y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt (100 ml), y la solución resultante se lavó con solución acuosa de HCl 2N (100 ml) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-hidroximetil-benzoico (D84) (450 mg, 95%) como un aceite incoloro claro.

Descripción 85

Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metanosulfoniloximetil-benzoico (D85)

Una solución de ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6isotiazolindin-2-il)-5-etoximetil-benzoico (D84) (400 mg, 1.4 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (20 ml) se trató con NEt_3 (303 mg, 3.0 mmol, 2.1 eq.) y anhídrido metanosulfónico (261 mg, 1.5 mmol, 1.1 eq.), y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se lavó después con solución acuosa de HCl 2N (30 ml) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al

vacío. El residuo se trituró en Et_2O, para dar el éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metanosulfoniloximetil-benzoico (D85) (390 mg, 77%) como un sólido blanco.

Descripción 86

Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-formil-benzoico (D86)

Una solución de éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-hidroximetil-benzoico (D84) (500 mg, 1.8 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (20 ml) se trató con MnO_2 (763 mg, 8.8 mmol, 4.9 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se le agregó una segunda porción de MnO_2 (500 mg, 5.8 mmol, 3.2 eq.), y la mezcla se agitó durante 3 h cuando se agregó una tercera porción de MnO_2 (300 mg, 3.5 mmol, 1.9 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h y se filtró después a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-formil-benzoico (D86) (450 mg, 88%) como un sólido ceroso amarillo.

Descripción 87

Ester metílico del ácido 5-nitro-N,N-dipropil-isoftalámico (D87)

Una suspensión de éster monometílico del ácido 5-nitro-isoftálico (D77) (1.0 g, 4.44 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (40 ml) se trató con $(COCl)_2$ (655 mg, 5.2 mmol, 1.2 eq.), seguido de unas cuantas gotas de DMS. La mezcla

resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se le agregó dipropilamina (1.65 g, 15 mmol, 3.4 eq.), y la solución resultante se agitó durante otros 30 minutos. La solución se lavó después con solución acuosa de HCl 2N (50 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 5-nitro-N,N-dipropil-isoftalámico (D87) (1.5 g, 110%) como un aceite amarillo claro.

Descripción 88

Ester metílico del ácido 5-amino-N,N-dipropil-isoftalámico (D88)

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-nitro-N,N-dipropil-isoftalámico (D87) (1.5 g, 4.9 mmol, 1 eq.), NH_4COOH (3.0 g, 49 mmol, 10 eq.), Pd al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 250 mg, 0.082 equivalentes p/p), EtOH (20 ml) y H_2O (10 ml), se calentó a 50°C durante 90 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (200 ml), y la solución resultante se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturado (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 5-amino-N,N-dipropil-isoftalámico (D88) (1.2 g, 88%) como un sólido ceroso blanco.

Descripción 89

Ester metílico del ácido 5-(4-cloro-butanoilamino)-N,N-dipropil-isoftalámico (D89)

Una solución de éster metílico del ácido 5-amino-N,N-dipropil-isoftalámico (D88) (1.2 g, 4.3 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (10 ml), se trató con NEt_3 (525 mg, 5.2 mmol, 1.2 eq.). La solución se enfrió a 0°C, y se le agregó gota a gota cloruro de 4-clorobutirilo (733 mg, 5.0 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se dejó después calentando a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución se lavó con solución acuosa de HCl 2N (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 5-(4-cloro-butanoilamino)-N,N-dipropil-isoftalámico (D89) (1.7 g, 104%) como un aceite incoloro.

Descripción 90

Ester metílico del ácido 5-(5-cloro-pentanoilamino)-N,N-dipropil-isoftalámico (D90)

El compuesto de la descripción 90 se preparó de forma análoga a la descripción 89, a partir de éster metílico del ácido 5-amino-N,N-dipropil-isoftalámico (D88) y cloruro de 5-clorovalerilo.

Descripción 91

Ester metílico del ácido 5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-N,N-dipropil-isoftalámico (D91)

Una solución de éster metílico del ácido 5-amino-N,N-dipropil-isoftalámico (D88) (1.4 g, 5.0 mmol, 1 eq.), DMAP (100 mg) y piridina (392 mg, 5.0 mmol, 1.1 eq.) en CH_2Cl_2 (20 ml), se trató gota a gota con cloruro de 3-cloropropan-1-sulfonilo (946 mg, 5.3 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, y se diluyó después con AcOEt (100 ml). La solución resultante se lavó con solución acuosa de HCl 2N (50 ml) seguido de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O, para dar el éster metílico del ácido 5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-N,N-dipropil-isoftalámico (D91) (1.8 g, 86%) como un sólido rosa.

Descripción 92

Ester metílico del ácido 5-(4-cloro-butano-1-sulfonilamino)-N,N-dipropil-isoftalámico (D92)

El compuesto de la descripción 92 se preparó de forma análoga a la descripción 91, a partir de éster metílico del ácido 5-amino-N,N-dipropil-isoftalámico (D88) y cloruro de 4-cloro-butano-1-sulfonilo.

95
675

Descripción 93

Ester metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-hexanoico (D93)

El compuesto de la descripción 93 se obtuvo de acuerdo con Alker, D.; Hamblett, G.; Harwood, L. M.; Robertson, S. M.; David, J.; Williams, C. E. *Tetrahedron*, **54** (22), 1998,6089-6098.

Descripción 94

Ester metílico del ácido (2S,3R)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-hexanoico (D94)

Ester metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-hexanoico (D93) (2.88 g, 10.25 mmol, 1 eq.), paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 2 g, 35% p/p), HCOOH (5 ml, en exceso) en MeOH (50 ml), se agitaron a 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró después al vacío. El residuo se disolvió en dioxano/agua (1/1, 50 ml), y después se agregaron $NaHCO_3$ (10 g, en exceso) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (3.37 g, 15 mmol, 1.5 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró después al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl 2N y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH: 99/1), dio éster

676

metílico del ácido (2S,3R)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-hexanoico (D94) (1.88 g, 70%) como una goma incolora.

Descripción 95

Acido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-4-metilsulfanil-butírico (D95)

El compuesto de la descripción 95 está disponible comercialmente de Sigma-Aldrich Company.

Descripción 96

Ester *ter*-butílico del ácido ((S)-1-isobutilcarbamoil-3-metilsulfanil-propil)-carbámico (D96)

Acido (S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-4-metilsulfanil-butírico (D95) (2.0 g, 8.0 mmol, 1 eq.), clorhidrato de EDAC (1.84 g, 9.6 mmol, 1.2 eq.), HOBT (1.47 g, 9.6 mmol, 1.2 eq.), 4-etilmorfolina (1.76 g, 16 mmol, 2 eq.) e iso-butilamina (952 ml, 9.6 mmol, 1.2 eq.) en CH_2Cl_2 (10 ml), se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 2N, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster *ter*-butílico del ácido ((S)-1-isobutilcarbamoil-3-metilsulfanil-propil)-carbámico (D96) (2.38 g, 98%) como un aceite incoloro.

92
677

Descripción 97

Ester etílico del ácido (3-metoxi-fenil)-acético (D97)

El compuesto de la descripción 97 está disponible comercialmente de Sigma-Aldrich Company.

Descripción 98

Ester etílico del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (D98)

A una solución de éster etílico del ácido (3-metoxi-fenil)-acético (D97) (19.72 g, 0.101 m, 1 eq.) en THF (200 ml), se le agregó NaH (8.8 g, 0.222 moles, 2.2 eq.) y después yodometano (26 ml, 0.4 moles, 4 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y se dividió después entre AcOEt y una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster etílico del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (D98) (20.85 g, 98%) como un aceite anaranjado.

Descripción 99

Acido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (D99)

A una solución de éster etílico del ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (D98) (20.95 g, 94 mmol, 1 eq.) en EtOH (200 ml), se le agregó solución acuosa de NaOH 2N (90 ml, 180 mmol, 1.9 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 16 h, y se enfrió después a temperatura ambiente. La mayor parte del EtOH se removió al vacío, y el residuo se

extrajo con AcOEt y se acidificó después a pH 1. La fase acuosa se extrajo después con AcOEt, y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (D99) (15 g, 82%) como un aceite amarillo.

Descripción 100

Ester bencílico de ácido [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-carbámico (D100)

A una solución de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (D99) (1 g, 5.15 mmol, 1 eq.) en tolueno (20 ml) a temperatura ambiente, se le agregó NEt_3 (1.07 ml, 7.72 mmol, 1.5 eq.) y después difenilfosforilazida (2.2 ml, 10.3 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se calentó después a 80°C durante 2 h, se le agregó después alcohol bencílico (1.61 ml, 15.45 mmol, 3 eq.) y la solución se calentó durante otras 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc y una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado. Las dos capas se separaron, la fase acuosa se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 9/1), dio éster bencílico de ácido [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-carbámico (D100) (1 g, 65%) como una goma amarilla.

Descripción 101

Ester *ter*-butílico del ácido ((S)-(S)-1-oxiranil-2-fenil-etil)-carbámico (D101)

El compuesto de la descripción 101 está disponible comercialmente de Chirex (ref. 1819W94, lote #9924382).

Descripción 102

Ester *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-3-amino-1-bencil-2-hidroxi-propil)-carbámico (D102)

A una solución de éster *ter*-butílico del ácido ((S)-(S)-1-oxiranil-2-fenil-etil)-carbámico (D101) (25 g, 95.1 mmol, 1 eq.)) en MeOH (350 ml), se le agregó amoníaco acuoso (32% p/p, 180 ml, 3.2 moles, 3.3 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró después al vacío, para dar el éster *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-3-amino-1-bencil-2-hidroxi-propil)-carbámico (D102) (25.2 g, 95%) como un sólido blanco.

Descripción 103

Ester bencílico de ácido ((2R,3S)-3-*ter*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-carbámico (D103)

Una solución de éster *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-3-amino-1-bencil-2-hidroxi-propil)-carbámico (D102) (25.6 g, 91.4 mmol, 1 eq.) en DMF (250 ml) a 0°C se trató con NEt_3 (15 ml, 108 mmol, 1.2 eq.), y después se le

98
680

agregó gota a gota cloroformiato de bencilo (14 ml, 98 mmol, 1.1 eq.) en DMF (50 ml). La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 16 h, y se concentró después al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El precipitado resultante se diluyó con H_2O y se filtró, para dar el éster bencílico de ácido ((2R,3S)-3-*ter*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-carbámico (D103) (31.5 g, 83%) como un sólido blanco.

Descripción 104

Ester bencílico de ácido ((2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-carbámico (D104)

Una solución de éster bencílico de ácido ((2R,3S)-3-*ter*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-carbámico (D103) (31.5 g, 76.1 mmol, 1 eq.) en THF (300 ml), se trató con solución de HCl 4N en dioxano (40 ml, 160 mmol, 2.1 eq.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró después al vacío. El residuo se trituró con Et_2O/iso-hexano, para dar clorhidrato de éster bencílico de ácido ((2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-carbámico (D104) (22.1 g, 83%) como un sólido blanco.

9/6
681

Descripción 105

Ester bencílico de ácido [(2R,3S)-2-hidroxi-3-(1-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-fenil]-metanoil}-amino)-4-fenil-butil]-carbámico (D105)

A una suspensión de ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzoico (A13) (530 mg, 1.82 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (20 ml), se le agregó HOBT (300 mg, 2.2 mmol, 1.2 eq.) y clorhidrato de EDAC (420 mg, 2.2 mmol, 1.2 eq.). Después de agitación durante 5 minutos, se le agregó clorhidrato de ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzoico (D104) (570 mg, 1.82 mmol, 1 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó después con CH_2Cl_2 (20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster bencílico de ácido [(2R,3S)-2-hidroxi-3-({1-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-fenil]-metanoil}-amino)-4-fenil-butil]-carbámico (D105) (510 mg, 48%) como un sólido blanco.

Descripción 106

Ester bencílico de ácido [(2R,3S)-3-({1-[3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-metanoil}-amino)-2-hidroxi-4-fenil-butil]-carbámico (D106)

El compuesto de la descripción 106 se preparó de forma análoga a la descripción 105, a partir de clorhidrato de ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzoico (D104) y ácido 3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A31).

682

Descripción 107

Ester bencílico de ácido [(2R,3S)-3-({1-[3-isopropilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-metanoil}-amino)-2-hidroxi-4-fenil-butil]-carbámico (D107)

El compuesto de la descripción 107 se preparó de forma análoga a la descripción 105, a partir de clorhidrato de ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-isopropilamino-benzoico (A44) y éster bencílico de ácido ((2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-carbámico (D104).

Descripciones 108-119

Se prepararon los siguientes compuestos (D108-D119) a partir del compuesto de la descripción 104, de forma análoga al procedimiento de la descripción 105, usando el ácido adecuado.

Descripción	Acido
[(2R,3S)-3-({[3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)fenil]carbonil}amino)-2-hidroxi-4-fenilbutilcarbamato de fenilmetilo (D108)	A73
[(2R,3S)-3-({[3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorofenil]carbonil}amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D109)	A119
[(2R,3S)-3-({[3-Ciclopentil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]carbonil}amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D110)	A107
[(2R,3S)-2-Hidroxi-3-({[3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]carbonil}amino)-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D111)	A12
{(2R,3S)-3-[({3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil}carbamato de fenilmetilo (D112)	A168
[(2R,3S)-3-({[3-Ciclopentil-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)fenil]carbonil}amino)-2-hidroxi-4-fenilbutilcarbamato de fenilmetilo (D113)	A126

683

Descripción	Acido
[(2R,3S)-3-({[3-(Etiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]carbonil}amino)-2-hidroxi-4-fenilbutilcarbamato de fenilmetilo (D114)	A11
[(2R,3S)-3-({[3-(1,1-Dioxido-2-isotiazolindinil)-5-(etiloxi)fenil]carbonil}amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D115)	A18
{(2R,3S)-3-[({3-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-5-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil}carbamato de fenilmetilo (D116)	A19
[(2R,3S)-3-({[3-Ciclopentil-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)fenil]carbonil}amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D117)	A169
[(2R,3S)-3-({[3-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-5-etilamino)fenil]carbonil}amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D118)	A70
[(2R,3S)-3-({[3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)fenil]carbonil}amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]carbamato de fenilmetilo (D119)	A170

Descripciones 120-131

Se prepararon los siguientes compuestos (D120-D131), de forma análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 182, usando el precursor adecuado:

Descripción	Precursor
N-[(1S,2R)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (D120)	D108
N-[(1S,2R)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida (D121)	D109
N-[(1S,2R)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (D122)	D110
N-[(1S,2R)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil benzamida (D123)	D111
N-[(1S,2R)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (D124)	D112

Descripción	Precursor
N-[(1S,2R)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)benzamida (D125)	D113
N-[(1S,2R)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (D126)	D114
N-[(1S,2R)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)benzamida (D127)	D115
N-[(1S,2R)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (D128)	D116
N-[(1S,2R)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzamida (D129)	D117
N-[(1S,2R)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)benzamida (D130)	D118
N-[(1S,2R)-3-Amino-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)benzamida (D131)	D119

Descripción 132

3-Nitro-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D132)

Se preparó 3-nitro-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D132) a partir de 3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (D11), de forma análoga a la descripción 68 (D68). Sin ion molecular. t.r. = 3.42 min.

Descripción 133

3-Amino-5-propilbenzoato de metilo (D133)

Se preparó 3-amino-5-propilbenzoato de metilo (D133) a partir de 3-nitro-5-[(1E/Z)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D132), de forma análoga a la que se describe para el éster 116 (B116).

Descripción 134

3-[(3-Buten-1-ilsulfonil)amino]-5-propilbenzoato de metilo (D134)

A una solución de 3-amino-5-propilbenzoato de metilo (D133) (2.49 g, 12.9 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (25 ml), se agregaron piridina (1.13 ml, 14 mmol, 1.1 eq.), cloruro de 2-propen-1-sulfonilo (2 g, 12.9 mmol, 1 eq.) y DMAP (350 mg, 2.9 mmol, 0.2 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La solución se diluyó con AcOEt, y la fase orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 4:1), dio 3-[(3-buten-1-ilsulfonil)amino]-5-propilbenzoato de metilo (D134) (1.3 g, 32%) como un aceite incoloro. $[M-H]^-$ = 310.0, t.r. = 3.39 min.

Descripción 135

3-[(3-Buten-1-ilsulfonil)(2-propen-1-il)amino]-5-propilbenzoato de metilo (D135)

A una solución de 3-[(3-buten-1-ilsulfonil)amino]-5-propilbenzoato de metilo (D134) (1.3 g, 4.2 mmol, 1 eq.), 2-propen-1-ol (280 µl, 4.2 mmol, 1 eq.) y trifenilfosfina (1.28 g, 4.9 mmol, 1.15 eq.) en tolueno (20 ml), a temperatura ambiente, se le agregó lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (964 ml, 4.9 mmol, 1.15 eq.). La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, y se concentró después al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre

686

gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 4:1), dio 3-[(3-buten-1-ilsulfonil)(2-propen-1-il)amino]-5-propilbenzoato de metilo (D135) (1.1 g, 75%) como un aceite amarillo. $[M+H]^+$ = 352.1, t.r. = 3.63 min.

Descripción 136

Acido 2-fluoro-3,5-dinitrobenzoico (D136)

Una solución acuosa de HNO_3 al 70% (80 ml) se agregó gota a gota a H_2SO_4 (160 ml). La temperatura se mantuvo abajo de 10°C usando un baño de hielo. Se le agregó en porciones ácido 2-fluorobenzoico (14 g, 0.1 moles, 1 eq.) durante 5 minutos, y después la suspensión incolora se calentó lentamente a 90°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora, y después a 100°C durante 3 h. La solución se enfrió entonces a temperatura ambiente y se vació cuidadosamente en hielo (1 l) diluido con H_2O (1.5 l). La fase acuosa se extrajo tres veces con AcOEt, y la capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O para dar ácido 2-fluoro-3,5-dinitrobenzoico (D136) (13.6 g, 59%), como un sólido amarillo claro, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. Sin ion molecular, t.r. = 2.06 min.

Descripción 137

2-Fluoro-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D137)

Se preparó 2-fluoro-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D137) de forma análoga a la descripción 25 (D25), a partir de ácido 2-fluoro-3,5-

dinitrobenzoico (D136).

Descripción 138

3-Amino-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D138)

A una solución de 2-fluoro-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D137) (24.4 g, 0.1 moles, 1 eq.) en AcOH (1 l), se le agregó hierro (27.5 g, 0.5 moles, 5 eq.), y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 1 hora. La temperatura se mantuvo abajo de 35°C con un poco de enfriamiento usando un baño de hielo durante ese período. Se agregó tolueno (200 ml), y la suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite. La solución restante se concentró al vacío, y el residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las dos capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 3-amino-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D138) (17 g, 79%), como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M-H]^-$ = 212.9, t.r. = 2.68 min.

Descripción 139

3-[(4-Clorobutanoil)amino]-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D139)

A una solución de 3-amino-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D138) (12 g, 56 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (150 ml) a temperatura ambiente, se le agregó NEt_3 (11.7 ml, 84 mmol, 1.5 eq.) y cloruro de 4-clorobutanoilo (6.9

ml, 61.6 mmol, 1.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 2 h, se lavó después con una solución acuosa de HCl 2N y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt:4/1), dio 3-[(4-clorobutanoil)amino]-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D139) (16.2 g, 91%), como un sólido amarillo. $[M+H]^+$ = 319.1, t.r. = 3.12 min.

Descripción 140

2-Fluoro-5-nitro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D140)

A una solución de 3-[(4-clorobutanoil)amino]-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D139) (8.5 g, 26.7 mmol, 1 eq.) en THF (100 ml), se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1.17 g, 29.4 mmol, 1.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h y se diluyó después con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt:2/1), dio 2-fluoro-5-nitro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil) benzoato de metilo (D140) (3.3 g, 43%) como un sólido amarillo. $[M+H]^+$ = 283.1, t.r. = 2.53 min.

689

Descripción 141

3-{Bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D141)

A una solución de 3-amino-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D138) (500 mg, 2.34 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (50 ml), se le agregó NEt_3 (840 µl, 6.0 mmol, 2.6 eq.), después cloruro de 3-cloro-1-propanosulfonilo (624 µl, 5.0 mmol, 2.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La fase orgánica se lavó después con una solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 3-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D141) (900 mg, 78%) como una espuma parda que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. Sin ion molecular, t.r. = 3.51 min.

Descripción 142

3-{Bis[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D142)

El 3-{bis[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D142) se obtuvo a partir de 3-amino-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D138), de forma análoga a la descrita para 3-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D141), usando cloruro de 4-cloro-1-butanosulfonilo (D20) en lugar de cloruro de 3-cloro-1-propanosulfonilo. $[M+H+NH_3]^+$ = 540.1, t.r. = 3.62 min.

690

Descripción 143

Acido 3-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoico (D143)

A una solución de 3-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo crudo (D141) (900 mg, 1.81 mmol, 1 eq.) en MeOH (25 ml), se le agregó una solución de MeOH acuoso 2N (15 ml, 30 mmol, en exceso), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mayor parte del MeOH se removió al vacío, y el residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa de HCl 2N. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O/iso-hexano, para dar ácido 3-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoico (D143) (600 mg, 97%) como un sólido canela claro, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. Sin ion molecular, t.r. = 3.05 min.

Descripción 144

Acido 3-{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoico (D144)

El ácido 3-{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoico (D144) se obtuvo a partir de 3-{bis[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D142) de forma análoga al procedimiento descrito para ácido 3-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoico (D143).

Descripción 145

3-{[(3-Cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D145)

El 3-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D145) se preparó de forma análoga a la descripción 25, a partir de ácido 3-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoico (D143). $[M-H]^-$ = 353.0, t.r. = 3.05 min.

Descripción 146

3-{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D146)

El 3-{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D146) se preparó de forma análoga a la descripción 25, a partir de ácido 3-{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoico (D144). $[M+H+NH_3]^+$ = 386.1, t.r. = 3.13 min.

Descripción 147

3-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D147)

A una solución de 3-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D145) (300 mg, 0.85 mmol, 1 eq.) en EtOH (30 ml), se le agregó NEt_3 (280 µl, 2 mmol, 2.3 eq.), y la solución resultante se puso a reflujo 1.5 h, se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró al

vacío. El residuo se disolvió en AcOEt, y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con AcOEt/Et_2O, para dar 3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D147) (150 mg, 55%) como un sólido canela claro que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H+NH_3]^+$ = 336.3, t.r. = 2.50 min.

Descripción 148

3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-nitro-benzoato de metilo (D148)

El 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D148) se preparó de forma análoga al procedimiento para 3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D147), a partir de 3-{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D146). $[M+H+NH_3]^+$ = 350.1, t.r. = 2.79 min.

Descripción 149

3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-(metiloxi)-5-nitro-benzoato de metilo (D149)

A una solución de 3-{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (D146) (1.5 g, 4.1 mmol, 1 eq.) en MeOH (30 ml) se le agregó NEt_3 (1.2 ml, 8.6 mmol, 2.1 eq.), y la solución resultante se puso a reflujo 1.5 h, se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró al

vacío. El residuo se disolvió en AcOEt, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con AcOEt/Et_2O, para dar 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D149) (1.2 g, 55%), como un sólido pardo claro que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 345.1, t.r. = 2.80 min.

Descripción 150

5-Amino-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D150)

A una solución de 2-fluoro-5-nitro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil) benzoato de metilo (D140) (3.3 g, 11.7 mmol, 1 eq.) en EtOH (100 ml) y H_2O (10 ml), se le agregó NH_4COOH (7.4 g, 117 mmol, 10 eq.) y paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 660 mg, 10% p/p), y la mezcla resultante se puso a reflujo 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El catalizador se removió por filtración a través de una almohadilla de celite, y la mayor parte del solvente se removió al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y H_2O, y las dos capas se separaron. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 5-amino-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D150) (1.85 g, 63%), como un sólido amarillo claro que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 253.0, t.r. = 2.12 min.

694

Descripciones 151-153 (D151-153)

Los siguientes compuestos se obtuvieron del precursor adecuado, de forma análoga al procedimiento descrito para 5-amino-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D150).

Descripción	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
5-Amino-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-2-fluorobenzoato de metilo (D151)	D147	289.1	2.12
5-Amino-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (D152)	D148	303.1	2.33
5-Amino-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-1,2-tiazin-2-il)-2-(metiloxi)benzoato de metilo (D153)	D149	315.1	2.18

Descripción 154

2-Fluoro-5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzoato de metilo (D154)

El 2-fluoro-5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D154) se preparó a partir de 5-amino-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D150), de forma análoga al procedimiento descrito para el éster 35 (B35), usando 4-(metiloxi)benzaldehído en lugar de propionaldehído. $[M+H]^+$ = 373.4, t.r. = 2.85 min.

695

Descripción 155

5-(Etil{[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzoato de metilo (D155)

El 5-(etil{[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D155) se preparó a partir de 2-fluoro-5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-3-(2-oxo-1-pirrolidinil) benzoato de metilo (D154), de forma análoga al procedimiento descrito para el éster 35 (B35), usando acetaldehído en lugar de propionaldehído. $[M+H]^+$ = 401.4, t.r. = 3.11 min.

Descripción 156

5-Bromo-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D156)

A una solución de 5-amino-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzoato de metilo (D150) (650 mg, 2.6 mmol, 1 eq.) en una solución acuosa de HBr al 48% a 0°C se le agregó en porciones $NaNO_2$, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se le agregó CuBr (260 mg, 1.82 mmol, 0.7 eq.) en una solución acuosa de HBr al 48% (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 1 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre H_2O y AcOEt. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 2/1), dio 5-bromo-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D156) (145 mg, 18%), como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 318.1, t.r. =

111
696

2.51 min.

Descripciones 157-158 (D157-158)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito en la descripción 156 (D156), a partir de la anilina apropiada:

Descripción	Precursor	t.r. (min)
5-Bromo-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-2-fluorobenzoato de metilo	D151	2.55
5-Bromo-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo	D152	

Descripciones 159-161 (D159-161)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito en la descripción 68 (D68), a partir del bromuro de arilo apropiado indicado en el cuadro siguiente:

Descripción	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
2-Fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D159)	D156	278.4	2.60
3-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D160)	D157	314.2	2.67
3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D161)	D158		

Descripción 162

4-Metil-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D162)

El 4-metil-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D162) se preparó de

manera análoga a la descripción 25, a partir de ácido 4-metil-3,5-dinitrobenzoico disponible comercialmente. $[M+H]^+$ = 240.2, t.r. = 3.07 min.

Descripción 163

3-Amino-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D163)

A una solución de 4-(metiloxi)-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D25) (5.0 g, 19.5 mmol, 1 eq.) en AcOH (150 ml), a temperatura ambiente, se le agregó en porciones polvo de fierro (9.0 g, 161 mmol, 8.2 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. Se le agregó tolueno (500 ml) y la fase orgánica se filtró a través de una almohadilla de celite y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et_2O/iso-hexano dio 3-amino-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D163) (3.65 g, 83%) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 226.9, t.r. = 2.76 min.

Descripción 164

3-Amino-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D164)

El 3-amino-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D164) se obtuvo de 4-metil-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D162) de manera análoga al procedimiento descrito para 3-amino-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D163). $[M+H]^+$ = 211.0, t.r. = 2.81 min.

13
696

Descripción 165

3-Yodo-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D165).

A una solución de 3-amino-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D163) (370 mg, 1.64 mmol, 1 eq.) en tolueno (20 ml), a 0°C, se le agregó yodo (218 mg, 0.86 mmol, 0.5 eq.) y después nitrito de 1,1-dimetiletilo (200 mg, 1.75 mmol, 1.1 eq.); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h; después se dividió entre AcOEt y salmuera. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice dio 3-yodo-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D165) (280 mg, 51%), como un sólido pardo claro. Sin ion molecular. t.r. = 3.33 min.

Descripción 166

4-(Metiloxi)-3-nitro-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D166)

El 4-(metiloxi)-3-nitro-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D166) se preparó de 3-yodo-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D165) de manera análoga al procedimiento de la descripción 68 (D68). Sin ion molecular. t.r. = 3.46 min.

699

Descripción 167

3-Amino-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D167)

A una solución de 4-(metiloxi)-3-nitro-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D166) (1.0 g, 4.0 mmol, 1 eq.) en AcOH (150 ml), a temperatura ambiente, se le agregó en porciones polvo de fierro (1.4 g, 25 mmol, 6.25 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se le agregó polvo de fierro (1 g, 17.9 mmol, 4.2 eq.) y la mezcla se agitó otra hora. Entonces se agregó nuevamente polvo de fierro (1 g, 17.9 mmol, 4.2 eq.) y la mezcla se agitó a 45°C durante 3 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 14 h. Se le agregó tolueno (200 ml) y la fase orgánica se filtró a través de una almohadilla de celite; después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar 3-amino-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D167) (800 mg, 90%), como un aceite pardo que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 222.1, t.r. = 2.99 min.

Descripción 168

3-[bis[(4-Clorobutil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D168)

A una solución de 3-amino-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-

il]benzoato de metilo (D167) (800 mg, 3.6 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (50 ml), se le agregó NEt_3 (1.5 ml, 10.8 mmol, 3.0 eq.) y después cloruro de 4-cloro-1-butanosulfonilo (D20) (2 g, 10.8 mmol, 3.0 eq.); la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La fase orgánica se lavó entonces con una solución acuosa de HCl 2N y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$; se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 9/1 a 3/1), dio 3-{bis[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D168) (1.0 g, 52%) como un aceite amarillo claro.

Descripción 169

Acido 3-{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoico (D169)

A una solución de 3-{bis[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D168) (1.0 g, 1.88 mmol, 1 eq.) en MeOH (20 ml), se le agregó una solución acuosa de NaOH 2N (10 ml, 20 mmol, exceso) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mayor parte del MeOH se removió al vacío y el residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa de HCl 2N. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O/iso-hexano, para dar ácido 3-{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoico (D169) (470 mg, 69%), como un sólido cremoso claro, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M-H]^-$= 360.0, t.r. =

3.19 min.

Descripción 170

3-[[(4-Clorobutil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-5-[(1*E*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D170)

El 3-[[(4-clorobutil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D170) se preparó de ácido 3-[[(4-clorobutil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoico (D169), de manera análoga a la descripción 25 (D25).

Descripciones 171-172 (D171-172)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de sus precursores correspondientes de manera análoga al procedimiento de la descripción 2 (D2):

Descripción	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
3-[(4-Clorobutanoil)amino]-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D171)	D163	331.0	3.13
3-[(4-Clorobutanoil)amino]-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D172)	D164	315.1	3.02

Descripciones 173-174 (D173-174)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de sus precursores correspondientes de manera análoga al procedimiento de la descripción 14 (D14):

Descripción	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
3-[[(3-Cloropropil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D173)	D163	364.9	3.10
3-[[(3-Cloropropil)sulfonil]amino]-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D174)	D164	349.0	3.12

Descripciones 175-176 (D175-176)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de sus precursores correspondientes de manera análoga al procedimiento de la descripción 14 (D14), usando cloruro de 4-cloro-1-butanosulfonilo (D20) en lugar de cloruro de 3-cloro-1-propanosulfonilo:

Descripción	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
3-[[(4-Clorobutil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D175)	D163		
3-[[(4-Clorobutil)sulfonil]amino]-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D176)	D164	362.8	3.21

Descripciones 177-178 (D177-178)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de sus precursores correspondientes de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 27 (B27):

Descripción	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
4-(Metiloxi)-3-nitro-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D177)	D171	295.1	2.61
4-Metil-3-nitro-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D178)	D172	279.0	2.60

Descripciones 179-182 (D179-182)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de sus precursores correspondientes de manera análoga al procedimiento de la descripción 15 (D15):

Descripción	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
3-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D179)	D173	331.0	2.78
3-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D180)	D174		
3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoato de metilo (D181)	D175	345.0	2.90
3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D182)	D176	329.0	2.93

Descripciones 183-188 (D183-188)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de sus precursores correspondientes de manera análoga al procedimiento de síntesis de la descripción 16 (D16), usando el precursor apropiado indicado en el cuadro siguiente:

Descripción	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
3-Amino-4-(metiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D183)	D177	265.1	2.18
3-Amino-4-metil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D184)	D178	249.1	2.16
3-Amino-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-4-(metiloxi)benzoato de metilo (D185)	D179	301.0	2.25
3-Amino-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-4-metilbenzoato de metilo (D186)	D180	285.0	2.22
3-Amino-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)benzoato de metilo (D187)	D181	315.1	2.40
3-Amino-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-metilbenzoato de metilo (D188)	D182	299.0	2.42

Descripción 189

Ester etílico del ácido 4-((*Z/E*)-but-2-enilamino)-3,5-diyodo-benzoico (D189)

A una solución de éster etílico del ácido 4-amino-3,5-diyodo-benzoico (disponible comercialmente de Maybridge) (72.6 g, 0.17 mmol, 1 eq.), en DMF (450 ml), a 0°C y bajo nitrógeno, se le agregó en porciones NaH (60% en aceite mineral, 7.3 g, 0.18 mmol, 1.05 eq.) durante 2 min. Después de 10 min se le agregó durante 5 min bromuro de crotilo (21.5 ml, 0.21 mmol, 1.2 eq.) en DMF (50 ml), por medio de una cánula; la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min. Se le agregaron 5 ml de EtOH y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con H_2O. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster etílico del ácido 4-((*Z/E*)-but-2-enilamino)-3,5-diyodo-benzoico (D189) (82 g, 100%) como un sólido rosa, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 472.0, t.r. = 4.93 min.

Descripción 190

Ester etílico del ácido 3-etil-7-yodo-1*H*-indol-5-carboxílico (D190)

A una solución de éster etílico del ácido 4-((*Z/E*)-but-2-enilamino)-3,5-diyodo-benzoico (D189) (15 g, 31.8 mmol, 1 eq.) en DMF (150 ml), a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó $Pd(OAc)_2$ (357 mg, 1.6 mmol, 0.05 eq.), NaCOOH (6.5 g, 95.6 mmol, 3 eq.), Na_2CO_3 (8.4 g, 79.6

mmol, 2.5 eq.) y NBu_4Cl (8.0 g, 35.0 mmol, 1.1 eq.). La suspensión resultante se agitó bajo nitrógeno a 80°C durante 30 min; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y H_2O y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 9/1), dio el éster etílico del ácido 3-etil-7-yodo-1*H*-indol-5-carboxílico (D190) (6.3 g, 58%) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 344.0, t.r. = 3.86 min.

Descripción 191

3-Bromo-5-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)benzoato de 1,1-dimetiletilo (D191)

Un matraz bajo nitrógeno se cargó con éster metílico del ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico (D8b) (840 mg, 2.2 mmol, 1.1 eq.), Cs_2CO_3 (900 mg, 2.8 mmol, 1.4 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (92 mg, 0.1 mmol, 0.05 eq.), Xantphos (120 mg, 0.2 mmol, 0.1 eq.) y tolueno (40 ml). Se agregó entonces 5-fenil-2-piperidinona (Koelsch, *J. Am. Chem. Soc.* 1943, (65), 2093; 350 mg, 2 mmol, 1eq.) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2.5 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar un residuo sólido. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 4/1 a 1/1),

dio 3-bromo-5-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)benzoato de 1,1-dimetiletilo (D191) (480 mg, 51%) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 432.2, t.r. = 3.82 min.

Descripción 192

3-(2-Oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de 1,1-dimetiletilo (D192)

El 3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de 1,1-dimetiletilo (D192) se preparó de manera análoga al procedimiento de la descripción 68 (D68), a partir de 3-bromo-5-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)benzoato de 1,1-dimetiletilo (D191). $[M+H]^+$ = 392.3, t.r. = 3.83 min.

Descripción 193

3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (D193)

El 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (D193) se obtuvo de 3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (D11), de manera análoga al procedimiento de la descripción 15 (D15) (procedimiento alternativo), usando 1,1-dióxido de tetrahidro-2*H*-1,2-tiazina (D22b) en lugar de 1,1-dióxido de isotiazolidina (D22a). $[M+H+NH_3]^+$ = 332.2, t.r. = 2.75 min.

Descripción 194

3-Amino-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D194)

El 3-amino-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D194) se obtuvo de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (D193), de manera análoga al procedimiento de la descripción 2 (D2). $[M+H]^+$ = 285.1, t.r. = 2.12 min.

Descripción 195

3-[(4-Clorobutanoil)amino]-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-benzoato de metilo (D195)

El 3-[(4-clorobutanoil)amino]-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-benzoato de metilo (D195) se obtuvo de 3-amino-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D16), de manera análoga al procedimiento de la descripción 13 (D13).

Descripción 196

3-Amino-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D196)

A una solución de 4-metil-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D162) (30 g, 0.125 mmol, 1 eq.) en MeOH (150 ml) y ciclohexeno (300 ml), se le agregó paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 3 g, 5% p/p), y la suspensión resultante se puso en reflujo 7 h; después se enfrió a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla

de celite y la mayor parte del solvente se removió al vacío. El precipitado formado se separó por filtración para dar 3-amino-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D196) (22 g, 84%), como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 211.0, t.r. = 2.81 min.

Descripción 197

4-Nitro-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (D197)

A una suspensión de 3-amino-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (D196) (3.5 g, 16.7 mmol, 1 eq.) en H_2O (100 ml), a 0°C, se le agregó una solución acuosa de HCl al 36% (15 ml), y la suspensión resultante se trató con $NaNO_2$ (1.35 g, 19.6 mmol, 1.2 eq.); después se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1.5 h. El material insoluble se removió por filtración y se le agregaron pequeñas cantidades de urea a los licores madre. La solución resultante se diluyó con H_2O (500 ml) y se trató con H_2SO_4 (17.5 ml); después se calentó a 50°C durante 15 min, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró al vacío. El residuo se trituró con MeOH para dar 4-nitro-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (D197) (0.8 g, 22%), como un sólido cremoso que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 222.1, t.r. = 2.84 min.

Descripción 198

1-Etil-4-nitro-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (D198)

A una solución de 4-nitro-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (D197) (500 mg, 2.3 mmol, 1 eq.) en DMF (10 ml), a temperatura ambiente, se le agregó K_2CO_3 (346 mg, 2.5 mmol, 1.1 eq.) y después yoduro de etilo (200 µl, 2.5 mmol, 1.1 eq.). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después a 40°C durante 30 min; se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre AcOEt y una solución acuosa de HCl 2N. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 2/1), dio 1-etil-4-nitro-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (D198) (200 mg, 35%) como un sólido amarillo claro. $[M+H]^+$ = 250.1, t.r. = 3.11 min.

Descripción 199

4-Amino-1-etil-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (D199)

A una solución de 1-etil-4-nitro-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (D198) (2.2 g, 8.8 mmol, 1 eq.) en MeOH (100 ml) y H_2O (10 ml), se le agregó paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 700 mg, 16% p/p), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 30 min; después se enfrió a temperatura ambiente. El catalizador se removió por filtración a través de una almohadilla de celite y la mayor parte del solvente se removió al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y

710 125

las dos capas se separaron. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con iso-hexano para dar 4-amino-1-etil-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (D199) (1.55 g, 80%), que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 220.1, t.r. = 3.31 min.

Descripción 200

4-[(*E*)-2-(Dimetilamino)etenil]-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D200)

A una solución de 4-metil-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D162) (20 g, 83.3 mmol, 1 eq.) en DMF (30 ml), se le agregó dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (35 ml, exceso), y la solución resultante se agitó a 45°C durante 30 min; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et_2O/iso-hexano dio 4-[(*E*)-2-(dimetilamino)etenil]-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D200) (20 g, 81%) como un sólido rojo oscuro, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Descripción 201

4-Amino-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D201)

A una solución de 4-[(*E*)-2-(dimetilamino)etenil]-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D200) (10 g, 34 mmol, 1 eq.) en MeOH (250 ml), se le agregó paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 1.0 g, 5% p/p), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 7 h. El catalizador se removió por filtración a través de una almohadilla de celite y la

solución se concentró al vacío. El residuo se trituró con AcOEt/iso-hexano para dar 4-amino-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D201) (5 g, 77%) como un sólido rosa oscuro. $[M+H]^+$ = 191.0, t.r. = 1.20 min.

Descripción 202

4-Amino-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D202)

A una solución de 4-amino-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D201) (900 mg, 4.74 mmol, 1 eq.) en DMF (25 ml), a temperatura ambiente, se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral al 60%, 200 mg, 5 mmol, 1.05 eq.), y después de 15 min se le agregó yoduro de etilo (400 µl, 5 mmol, 1.05 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y después la mayor parte del solvente se removió al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 1/1), dio un aceite que se diluyó con Et_2O y se trató con una solución de HCl 4N en Et_2O. El precipitado obtenido se separó por filtración para dar 4-amino-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo, sal clorhidrato (D202) (800 mg, 66%), como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 219.0, t.r. = 2.50 min.

Descripción 203

4-Amino-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D203)

El 4-amino-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D203) se preparó de

manera análoga a la descripción 25 a partir de ácido 4-amino-3,5-dinitrobenzoico, disponible comercialmente. $[M-H]^-$ = 240.1, t.r. = 2.42 min.

Descripción 204

3,4-Diamino-5-nitrobenzoato de metilo (D204)

A una solución de 4-amino-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D203) (3.0 g, 12.4 mmol, 1 eq.) en MeOH (40 ml) y ciclohexano (80 ml), se le agregó paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 2.0 g, 33% p/p), y la mezcla resultante se puso en reflujo 30 min; después se enfrió a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y se lavó con DMF. La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo se trituró con Et_2O/iso-hexano, para dar 3,4-diamino-5-nitrobenzoato de metilo (D204) (2.1 g, 80%), como un sólido rojo que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 212.2, t.r. = 2.46 min.

Descripción 205

4-Amino-3-(etilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (D205)

A una solución de 3,4-diamino-5-nitrobenzoato de metilo (D204) (1.5 g, 7.1 mmol, 1 eq.) en DMF (30 ml), a temperatura ambiente, se le agregó K_2CO_3 (2.2 g, 16.0 mmol, 2.25 eq.) y después yoduro de etilo (1.28 ml, 16.0 mmol, 2.25 eq.). La suspensión resultante se agitó a 60°C durante 2 h y después se le agregó yoduro de etilo (1 ml, 12.5 mmol, 1.8 eq.); la mezcla resultante se agitó otras 6 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se

dividió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O para dar 4-amino-3-(etilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (D205) (0.85 g, 50%), como un sólido rojo que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 240.2, t.r. = 2.95 min.

Descripción 206

1-Etil-4-nitro-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D206)

Se disolvió 4-amino-3-(etilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (D205) (850 mg, 3.55 mmol, 1 eq.) en ácido fórmico (20 ml), y la solución resultante se agitó a 100°C durante 45 min; después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt (200 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaOH 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 1-etil-4-nitro-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D206) (700 mg, 79%) como un sólido pardo, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 250.1, t.r. = 2.41 min.

Descripción 207

4-Amino-1-etil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D207)

A una solución de 1-etil-4-nitro-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D206) (700 mg, 2.81 mmol, 1 eq.) en MeOH (50 ml) y H_2O (5 ml), se le agregó paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 400 mg, 28% p/p)

y NH_4COOH (1.77 g, 28.1 mmol, 10 eq.); la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 30 min y después se enfrió a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y la mayor parte del MeOH se removió al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar 4-amino-1-etil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D207) (500 mg, 81%), como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 220.2, t.r. = 2.17 min.

Descripción 208

4-[(2-Cloroetil)amino]-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D208)

A una solución de 4-cloro-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D25a) (5.0 g, 19.2 mmol, 1 eq.) en MeOH (300 ml), se le agregó clorhidrato de 2-cloroetilamina (4.64 mg, 40 mmol, 2.1 eq.) y NEt_3 (5.5 ml, 40 mmol, 2.1 eq.) y la mezcla resultante se puso en reflujo durante 5 min; después se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte del solvente se evaporó al vacío y el residuo se filtró para dar 4-[(2-cloroetil)amino]-3,5-dinitrobenzoato de metilo (D208) (9 g, 156%) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 304.1, t.r. = 3.06 min.

715/38

Descripción 209

8-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxilato de metilo (D209)

A una solución de 4-[(2-cloroetil)amino]-3,5-dinitrobenzoato de metilo crudo (D208) (9 g, 19.2 mmol, 1 eq.) en MeOH (75 ml) y ciclohexeno (150 ml), se le agregó paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 4.5 g, 25% p/p), y la mezcla resultante se puso en reflujo durante 3 h; después se enfrió a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y la mayor parte del solvente se removió al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa de HCl 2N, y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con AcOEt y la capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 1/1) dio 8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxilato de metilo (D209) (1.5 g, 34%), como un sólido rojo. $[M-H]^-$ = 236.2, t.r. = 2.65 min.

Descripción 210

4-Etil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxilato de metilo (D210)

Se preparó 4-etil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalin-carboxilato de metilo (D210) a partir de 8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxilato de metilo (D209), de manera análoga al procedimiento

descrito para el éster 35 (B35), usando acetaldehído en lugar de propionaldehído. $[M+H]^+$ = 266.3, t.r. = 3.07 min.

Descripción 211

8-Amino-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxilato de metilo (D211)

El 8-amino-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxilato de metilo (D211) se preparó a partir de 4-etil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxilato de metilo (D210), de manera análoga al procedimiento de la descripción 207 (D207). $[M+H]^+$ = 236.2, t.r. = 2.23 min.

Descripción 212

4-Amino-3-nitrobenzoato (D212) de etilo

El 4-amino-3-nitrobenzoato de etilo (D212) se preparó de manera análoga a la descripción 25 a partir de ácido 4-amino-3-nitrobenzoico disponible comercialmente, usando EtOH como solvente en lugar de MeOH.

Descripción 213

4-Amino-3-bromo-5-nitrobenzoato de etilo (D213)

A una solución de 4-amino-3-nitrobenzoato de etilo (D212) (21.0 g, 100 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (500 ml), a temperatura ambiente, se le agregó bromo (6.7 ml, 130 mmol, 1.3 eq.), y la mezcla resultante se puso en reflujo durante 4 h; después se le agregó bromo (2 ml, 40 mmol, 0.4 eq.) y la mezcla

717

resultante se puso en reflujo otras 3 h; después se enfrió a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 10% y dos veces con H_2O; se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 4-amino-3-bromo-5-nitrobenzoato de etilo (D213) (27.1 g, 94%) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Descripción 214

3-Bromo-5-nitro-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de etilo (D214)

A una solución de 4-amino-3-bromo-5-nitrobenzoato de etilo (D213) (27.1 g, 93.1 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (500 ml), a temperatura ambiente, se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (22 ml, 130 mmol, 1.4 eq.) y anhídrido de ácido trifluoroacético (15.8 ml, 111.7 mmol, 1.2 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (22 ml, 130 mmol, 1.4 eq.) y anhídrido de ácido trifluoroacético (15.8 ml, 111.7 mmol, 1.2 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante otras 2 h. Se le agregó H_2O y las dos capas se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa de HCl 2N, H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 9/1 a 3/1), dio 3-bromo-5-nitro-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de etilo (D214) (29.4 g, 82%) como un sólido amarillo.

Descripción 215

3-Bromo-4-[(3-metil-2-buten-1-il)(trifluoroacetil)amino]-5-nitrobenzoato de etilo (D215)

A una solución de 3-bromo-5-nitro-4-[(trifluoroacetil)amino]-benzoato de etilo (D214) (12.0 g, 31.3 mmol, 1 eq.) en CH_3CN (100 ml), se le agregó K_2CO_3 (5.6 g, 40 mmol, 1.3 eq.) y 1-bromo-3-metil-2-buteno (5.1 ml, 43.8 mmol, 1.4 eq.), y la mezcla resultante se puso en reflujo durante 1 h; después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado formado se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y se lavó con CH_3CN. La capa orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo se diluyó con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 9/1 a 4/1), dio 3-bromo-4-[(3-metil-2-buten-1-il)(trifluoroacetil)amino]-5-nitrobenzoato de etilo (D215) (12.9 g, 91%) como un aceite naranja.

Descripciones 216-217 (D216-217)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de 3-bromo-5-nitro-4-[(trifluoroacetil)amino]benzoato de etilo (D214) de manera análoga, usando el bromuro de alilo apropiado:

719 B54

Descripción	Bromuro de alilo
3-Bromo-4-[(2*E/Z*)-2-buten-1-il(trifluoroacetil)amino]-5-nitrobenzoato de etilo(D216)	
3-Bromo-5-nitro-4-[2-propen-1-il(trifluoroacetil)amino]benzoato de etilo (D217)	

Descripción 218

3-(1-Metiletil)-7-nitro-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D218)

A una solución de 3-bromo-4-[(3-metil-2-buten-1-il)-(trifluoroacetil)amino]-5-nitrobenzoato de etilo (D215) (12.9 g, 28.5 mmol, 1 eq.) en DMF (130 ml), se le agregó HCOONa (1.94 g, 28.5 mmol, 1 eq.), Na_2CO_3 (7.54 g, 71.2 mmol, 2.5 eq.), Bu_4NCl (8.7 g, 31.3 mmol, 1.1 eq.) y acetato de paladio (II) (320 mg, 1.42 mmol, 0.05 eq.), y la mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno durante 1 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y H_2O y las dos capas se separaron. El material insoluble en la fase acuosa se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y la capa acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 3-(1-metiletil)-7-nitro-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D218) (10.1 g, 128%), como un sólido negro que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Descripciones 219-220 (D219-220)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga, usando el precursor apropiado:

Descripción	Precursor
3-Etil-7-nitro-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D219)	D216
3-Metil-7-nitro-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D220)	D217

Descripción 221

7-Amino-3-(1-metiletil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D221)

A una solución de 3-(1-metiletil)-7-nitro-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo crudo (D218) (10.1 g, 28.5 mmol, 1 eq.) en MeOH (250 ml) y H_2O (25 ml), se le agregó paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 1.5 g, 8% p/p) y NH_4COOH (17 g, 280 mmol, 10 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 3 h; después se enfrió a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y la mayor parte del MeOH se removió al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 3/1 a 1/1), dio 7-amino-3-(1-metiletil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (D221) (1.47 g, 21 %) como un sólido blanco.

Descripciones 222-223 (D222-223)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga al

procedimiento de la descripción 221, usando el precursor apropiado:

Descripción	Precursor
7-Amino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D222)	D219
7-Amino-3-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D223)	D220

Descripciones 224-230 (D224-230)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de sus precursores correspondientes de manera análoga al procedimiento de la descripción 2 (D2):

Descripción	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
7-[(4-Clorobutanoil)amino]-3-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D224)	D223		
7-[(4-Clorobutanoil)amino]-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D225)	D222		
7-[(4-Clorobutanoil)amino]-3-(1-metiletil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D226)	D221		
4-[(4-Clorobutanoil)amino]-1-etil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D227)	D207		
4-[(4-Clorobutanoil)amino]-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D228)	D201	295.0	2.63
4-[(4-Clorobutanoil)amino]-1-etil-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (D229)	D199	324.3	2.70
8-[(4-Clorobutanoil)amino]-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxilato de metilo (D230)	D211	340.2	2.73

Descripción 231

4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D231)

El 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D231) se obtuvo de ácido 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-

1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indol-6-carboxílico (A155), de manera análoga a la descripción 25 (D25).

Descripción 232

6-Metil-4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indol-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (D232)

A una solución de 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D231) (308 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (10 ml), se le agregó NEt_3 (166 µl, 1.2 mmol, 1.2 eq.), dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (251 mg, 1.15 mmol, 1.15 eq.) y DMAP (12 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La trituración en Et_2O/iso-hexano dio 6-metil-4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indol-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (D232) (150 mg, 37%), como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H+NH_3]^+$ = 426.2, t.r. = 3.38 min.

Descripción 233

6-Metil-4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indol-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (D233)

El 6-metil-4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indol-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (D233) se obtuvo de 6-metil-4-

(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indol-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (D232), de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 116 (B116). Sin ion molecular, t.r. = 3.23 min.

Descripción 234

Sal clorhidrato de 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D234)

Se disolvió 6-metil-4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indol-1,6-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (D233) (500 mg, 1.2 mmol, 1 eq.) en una solución de HCl 4N en Et_2O (10 ml, 40 mmol, exceso), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente 1 h; después se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et_2O dio la sal clorhidrato de 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D234) (430 mg, 100%), como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 311.0, t.r. = 2.16 min.

Descripción 235

1-Acetil-4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D235)

A una solución de la sal clorhidrato de 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D234) (350 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) en AcOEt (5 ml), se le agregó NEt_3 (140 ml, 1.0 mmol, 1 eq.) y anhídrido acético (0.5 ml, 5.6 mmol, 5.6 eq.), y la mezcla resultante se agitó

a 50°C durante 30 min; después se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una solución acuosa de HCl 2N, seguido por una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$; después se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 1-acetil-4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D235) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 353.2, t.r. = 2.24 min.

Descripción 236

4-{bis[(3-Cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D236)

A una solución de la sal clorhidrato de 4-amino-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D202) (1.7 g, 6.68 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (50 ml), se le agregó NEt_3 (4.2 ml, 30 mmol, 4.5 eq.) y después cloruro de 3-cloro-1-propanosulfonilo (1.8 ml, 15.0 mmol, 2.2 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (AcOEt/iso-hexano: 1/1), dio 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D236) (1.85 g, 55%), como un sólido de color canela claro. $[M-H]^-$ = 498.1, t.r. = 3.51 min.

Descripción 237

4-{bis[(3-Cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (D237)

El 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (D237) se obtuvo de 4-amino-1-etil-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo, de manera análoga al procedimiento descrito para 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D236). $[M+H]^+$ = 500.1, t.r. = 3.50 min.

Descripción 238

8-{bis[(3-Cloropropil)sulfonil]amino}-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxilato de metilo (D238)

El 8-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxilato de metilo (D238) se obtuvo de 8-amino-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxilato de metilo (D211), de manera análoga al procedimiento descrito para 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D236). $[M+H]^+$ = 517.2, t.r. = 3.32 min.

Descripción 239

4-{bis[(3-Cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D239)

El 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D239) se obtuvo de 4-amino-1-etil-1*H*-benzoimidazol-6-

carboxilato de metilo (D207), de manera análoga al procedimiento descrito para 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino)-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D236). $[M+H]^+$ = 500.3, t.r. = 3.20 min.

Descripción 240

Acido 4-{1(3-Cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indol-6-carboxílico (D240)

A una solución de 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D236) (1.8 g, 3.6 mmol, 1 eq.) en MeOH (100 ml), se le agregó una solución acuosa de NaOH 2N (20 ml, 40 mmol, exceso), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mayor parte del MeOH se removió al vacío y el residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa de HCl 2N. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar ácido 4-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indol-6-carboxílico (D240) (930 mg, 75%), como un aceite pardo que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Descripción 241

4-{[(3-Cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D241)

El 4-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D241) se obtuvo de ácido 4-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indol-6-carboxílico (D240), de manera análoga a la descripción 25 (D25).

$[M+H]^+$ = 359.2, t.r. = 3.12 min.

Descripción 242

7-{[(4-Clorobutil)sulfonil]amino}-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D242)

A una solución de 7-amino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D222) (150 mg, 0.65 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (10 ml), a temperatura ambiente, se le agregó piridina (115 µl, 1.42 mmol, 2.2 eq.), cloruro de 4-cloro-1-butanosulfonilo (D20) (259 mg, 1.36 mmol, 2.1 eq.) y DMAP (8 mg, 0.065 mmol, 0.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h; entonces se diluyó con AcOEt y se lavó con una solución acuosa de HCl 2N y salmuera; después se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar 7-{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D242) (230 mg, 92%), como un aceite púrpura que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 387.3, t.r. = 3.35 min.

Descripción 243

7-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D243)

El 7-{[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D243) se obtuvo de 7-amino-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D222), de manera análoga al procedimiento de la descripción 242 (D242), usando cloruro de 3-cloro-1-propanosulfonilo en lugar de cloruro de 4-cloro-1-

butanosulfonilo (D20). $[M+H]^+$ = 373.0, t.r. = 3.49 min.

Descripción 244

Acido 3,4-diamino-5-nitrobenzoico (D244)

A una solución de ácido 4-amino-3,5-dinitrobenzoico (10 g, 44 mmol, 1 eq.) en DME (100 ml) y $CHCl_3$ (10 ml), bajo nitrógeno, se le agregó paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 1 g, 5% p/p), y la suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno (2.45 kg/cm^2) durante 15 h. Se le agregó paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 1 g, 5% p/p) y la suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (2.45 kg/cm^2) otras 15 h. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y la solución se concentró al vacío, para dar ácido 3,4-diamino-5-nitrobenzoico (D244) (9.85 g, 113%), como un sólido rojo que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M-H]^-$ = 196.1, t.r. = 2.15 min.

Descripción 245

3,4-Diamino-5-nitrobenzoato de metilo (D245)

El 3,4-diamino-5-nitrobenzoato de metilo (D245) se preparó de manera análoga a la descripción 25, a partir de ácido 3,4-diamino-5-nitrobenzoico (D244). $[M+H]^+$ = 212.2, t.r. = 2.40 min.

Descripción 246

4-Nitro-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (D246)

A una solución de 3,4-diamino-5-nitrobenzoato de metilo (D245) (2.5 g, 12 mmol, 1 eq.) en AcOH (10 ml), a temperatura ambiente, se le agregó $NaNO_2$ (900 mg, 13 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 h; se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa de ácido cítrico al 5%, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La trituración del residuo en Et_2O/iso-hexano dio 4-nitro-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (D246) (2.08 g, 78%), como un sólido naranja que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 223.3, t.r. = 2.31 min.

Descripción 247

4-Amino-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (D247)

El 4-amino-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (D247) se obtuvo de 4-nitro-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (D246), de manera análoga al procedimiento descrito para 5-amino-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D150). $[M+H]^+$ = 193.3, t.r. = 2.01 min.

Descripción 248

4-[(4-Clorobutanoil)amino]-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (D248)

El 4-[(4-clorobutanoil)amino]-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (D248) se obtuvo de 4-amino-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (D247), de manera análoga al procedimiento de la descripción 2 (D2). Sin ion molecular, t.r. = 3.19 min.

Descripción 249

4-(2-Oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (D249)

El 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (D249) se obtuvo de 4-[(4-clorobutanoil)amino]-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (D248), de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 27 (B27). $[M+H]^+$ = 261.2, t.r. = 2.25 min.

Descripción 250

4-Nitro-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D250)

Una solución de 3,4-diamino-5-nitrobenzoato de metilo (D245) (1.3 g, 6.16 mmol, 1 eq.) en HCOOH (20 ml) se agitó a 100°C durante 1 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa de NaOH 2N, y las capas se separaron. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío,

para dar 4-nitro-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D250) (1.5 g, 110%) como un sólido pardo claro, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 222.3, t.r. = 2.29 min.

Descripción 251

4-Amino-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D251)

El 4-amino-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D251) se obtuvo de 4-nitro-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D250), de manera análoga al procedimiento descrito para 5-amino-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D150). $[M+H]^+$ = 192.3, t.r. = 1.55 min.

Descripción 252

4-[[(4-Clorobutil)sulfonil]amino]-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D252)

A una solución de 4-amino-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D251) (1.1 g, 5.76 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (80 ml), a temperatura ambiente, se le agregó piridina (1.02 ml, 12.67 mmol, 2.2 eq.), cloruro de 4-cloro-1-butanosulfonilo (D20) (2.31 g, 12.1 mmol, 2.1 eq.) y DMAP (704 mg, 5.76 mmol, 1 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h; después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N y salmuera, entonces se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (AcOEt/iso-hexano: 2/3), dio 4-

{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D252) (1 g, 50%), como un aceite incoloro. $[M+H]^+$ = 346.1, t.r. = 2.97 min.

Descripción 253

4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D253)

A una solución de 4-{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D252) (1 g, 3.23 mmol, 1 eq.) en EtOH (50 ml), se le agregó NEt_3 (2 ml, exceso), y la solución resultante se agitó a 70°C durante 2 días. Después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 5%. La fase acuosa se saturó con NaCl y se extrajo dos veces con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH: 96/4 a 90/10), dio 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D253) (250 mg, 25%), como un sólido amarillo claro. $[M+H]^+$ = 310.3, t.r. =2.11 min.

Descripción 254

4-Hidroxi-3,5-diyodobenzoato de metilo (D254)

El 4-hidroxi-3,5-diyodobenzoato de metilo (D254) se preparó de manera análoga a la descripción 25 (D25), partiendo de ácido 4-hidroxi-3,5-

diyodobenzoico, disponible comercialmente.

Descripción 255

4-[(2*E*/*Z*)-2-Buten-1-iloxi]-3,5-diyodobenzoato de metilo (D255)

A una solución de 4-hidroxi-3,5-diyodobenzoato de metilo (D254) (26.9 g, 66.7 mmol, 1 eq.) en acetona (250 ml), a temperatura ambiente, se le agregó K_2CO_3 (13.8 g, 100 mmol, 1.5 eq.) y 1-bromo-2-buteno (8.25 ml, 80 mmol, 1.2 eq.), y la suspensión resultante se agitó a 55°C durante 15 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y H_2O y las dos capas se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaOH 2N y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 4-[(2*E*/*Z*)-2-buten-1-iloxi]-3,5-diyodobenzoato de metilo (D255) (28.6 g, 94%), como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Descripción 256

3,5-Diyodo-4-(2-propen-1-iloxi)benzoato de metilo (D256)

El 3,5-diyodo-4-(2-propen-1-iloxi)benzoato de metilo (D256) se obtuvo de 4-hidroxi-3,5-diyodobenzoato de metilo (D254), de manera análoga al procedimiento de la descripción 255 (D255), usando 3-bromo-1-propeno en lugar de 1-bromo-2-buteno.

Descripción 257

4-(3-Buten-1-iloxi)-3,5-diyodobenzoato de metilo (D257)

El 4-(3-buten-1-iloxi)-3,5-diyodobenzoato de metilo (D257) se obtuvo de 4-hidroxi-3,5-diyodobenzoato de metilo (D254), de manera análoga al procedimiento de la descripción 255 (D255), usando 4-bromo-1-buteno en lugar de 1-bromo-2-buteno. $[M+H]^+$= 458.8, t.r. = 4.05 min.

Descripción 258

4-[(2*E/Z*)-2-Buten-1-iloxi]-3-yodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D258)

A una solución de 4-[(2*E/Z*)-2-buten-1-iloxi]-3,5-diyodobenzoato de metilo (D255) (5 g, 11 mmol, 1 eq.) en tolueno (50 ml), se le agregó 2-pirrolidinona (1.08 g, 13 mmol, 1.2 eq.), K_3PO_4 (4.46 g, 21 mmol, 2 eq.), CuI (105 mg, 0.55 mmol, 0.05 eq.) y dimetiletilendiamina (117 µl, 1.1 mmol, 0.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 15 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y H_2O y las capas se separaron. La fase orgánica se secó bajo $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (AcOEt/iso-hexano: 1/1), dio 4-[(2*E/Z*)-2-buten-1-iloxi]-3-yodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D258) (1.4 g, 31%), como un aceite incoloro. $[M+H]^+$ = 415. 9, t.r. = 3.27 min.

Descripción 259

3-Yodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-4-(2-propen-1-iloxi)benzoato de metilo (D259)

El 3-yodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-4-(2-propen-1-iloxi)benzoato de metilo (D259) se obtuvo de 3,5-diyodo-4-(2-propen-1-iloxi)benzoato de metilo (D256), de manera análoga al procedimiento de la descripción 258 (D258).

Descripción 260

4-(3-Buten-1-iloxi)-3-yodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D260)

El 4-(3-buten-1-iloxi)-3-yodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D260) se obtuvo de 4-(3-buten-1-iloxi)-3,5-diyodobenzoato (D257) de metilo, de manera análoga al procedimiento de la descripción 258 (D258). $[M+H]^+$ = 416.0, t.r. = 3.02 min.

Descripción 261

4-Metil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2*H*-cromeno-6-carboxilato de metilo y 4-(etiloxi)-3-[etil(propanoil)amino]-5-(1-metiletenil)benzoato de metilo (D261)

El 4-metil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2*H*-cromeno-6-carboxilato de metilo y 4-(etiloxi)-3-[etil(propanoil)amino]-5-(1-metiletenil)benzoato de metilo (D261), se obtuvieron de 4-(3-buten-1-iloxi)-3-yodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzoato de metilo (D260), de manera análoga al procedimiento descrito para

3-etil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxilato de metilo (B163). $[M+H]^+$ = 288.1, t.r. = min.

Descripción 262

3-Bromo-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D262)

El 3-bromo-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D262) se obtuvo de 3-bromo-5-yodobenzoato de metilo (D8a), de manera análoga al procedimiento de la descripción 17 (D17), usando D8a en lugar de D8b como material de partida.

Descripción 263

3-Bromo-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D263)

El 3-bromo-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D263) se obtuvo de 3-bromo-5-yodobenzoato de metilo (D8a), de manera análoga al procedimiento de la descripción 18 (D18), usando D8a en lugar de D8b como material de partida.

Descripción 264

3-(3-Ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo; 3-(2-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo; 3-(1-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D264)

El 3-(3-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo, 3-(2-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo y 3-(1-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D264), se obtuvieron de 3-bromo-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-benzoato de metilo (D262), de manera análoga al procedimiento de la descripción 73 (D73).

Descripción 265

3-(1-Ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-benzoato de metilo; 3-(2-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo; 3-(3-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D265)

El 3-(1-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo, 3-(2-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo, y 3-(3-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D265), se obtuvieron de 3-bromo-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D263), de manera análoga al procedimiento de la descripción 73 (D73).

Descripción 266

3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (D266)

El 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (D266) se obtuvo de 3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (D11), de manera análoga al procedimiento de la descripción 15 (D15), usando el compuesto de la descripción 22b (D22b) en lugar del compuesto de la descripción D22a (D22a).

Descripción 267

3-Amino-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D267)

El 3-amino-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D267) se obtuvo de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (D266), de manera análoga al procedimiento de la descripción 16 (D16).

Descripción 268

3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-hidroxibenzoato de metilo (D268)

A una solución de 3-amino-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D267) (7.5 g, 26.4 mol, 1 eq.) en una solución acuosa de HCl 2N (75 ml) y MeOH (75 ml), a 0°C, se le agregó en porciones $NaNO_2$

(4.0 g, 58.1 mmol, 2.2 eq.) durante 20 min. Se le agregó MeOH (50 ml) y H_2O (200 ml) y la mezcla resultante se agitó a 95°C durante 1 h; después se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte del MeOH se removió al vacío y la fase acuosa resultante se extrajo con AcOEt. El material insoluble se separó por filtración para dar 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-hidroxibenzoato de metilo (D) (0.63 g, 8%). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar un residuo pardo que se volvió a disolver en AcOEt. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y la fase acuosa se extrajo tres veces con Et_2O; después se acidificó a pH 1 y se volvió a extraer tres veces con AcOEt. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-hidroxibenzoato de metilo (D268) (2.2 g, 30%).

Descripción 269

5-(1-Ciclopenten-1-il)-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo; 5-(2-ciclopenten-1-il)-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo; y 5-(3-ciclopenten-1-il)-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (D269)

El 5-(1-ciclopenten-1-il)-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo, 5-(2-ciclopenten-1-il)-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo, y 5-(3-ciclopenten-1-il)-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (D269), se

obtuvieron de la descripción 158 (D158), de manera análoga al procedimiento de la descripción 73 (D73)

Descripción 270

2-Metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (D270)

El 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (D270) se obtuvo de [3-(trifluorometil)fenil]acetato de etilo, de manera análoga al procedimiento de la descripción 98 (D98).

Descripción 271

Acido 2-metil-2- [3-(trifluorometil)fenil]propanoico (D271)

El ácido 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico (D271) se obtuvo de 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (D270), de manera análoga al procedimiento de la descripción 99 (D99).

Descripción 272

{1-Metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de fenilmetilo (D272)

El {1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de fenilmetilo (D272) se obtuvo de ácido 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico (D271), de manera análoga al procedimiento de la descripción 100 (D100).

Descripción 273

Metanosulfonato de 2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-2-metilpropilo (D273)

A una solución de (2-hidroxi-1,1-dimetiletil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (5.1 g, 27 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (100 ml), a temperatura ambiente, se le agregó NEt_3 (11.3 ml, 81 mmol, 3 eq.) y cloruro de metanosulfonilo (28.3 mmol, 2.2 ml, 1.05 eq.), y la solución resultante se agitó durante 2 h; después se dividió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las dos capas se separaron, y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar metanosulfonato de 2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-2-metilpropilo (D273) (7.8 g, 108%), como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Descripción 274

[1,1-Dimetil-2-(feniloxi)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D274)

A una solución de fenol (2.1 g, 22.4 mmol, 3 eq.) en DMF (10 ml), a temperatura ambiente, se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral, 60%, 360 mg, 9.0 mmol, 1.2 eq.) y después de 10 min se le agregó metanosulfonato de 2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-2-metilpropilo (D273) (2 g, 7.5 mmol, 1 eq.); la solución resultante se agitó a 50°C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 9/1 a 6/1), dio [1,1-dimetil-2-

(feniloxi)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D274) (180 mg, 9%), como un aceite amarillo.

Descripción 275

{1,1-Dimetil-2-[(fenilmetil)oxi]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (D275)

El {1,1-dimetil-2-[(fenilmetil)oxi]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (D275) se preparó a partir de metanosulfonato de 2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-2-metilpropilo (D273), de manera análoga al [1,1-dimetil-2-(feniloxi)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D274), usando fenilmetanol en lugar de fenol.

Descripción 276

{1,1-Dimetil-2-[(2-metilpropil)tio]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (D276)

El {1,1-dimetil-2-[(2-metilpropil)tio]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (D276) se preparó de metanosulfonato de 2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-2-metilpropilo (D273), de manera análoga al [1,1-dimetil-2-(feniloxi)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (D274), usando 2-metil-1-propanotiol en lugar de fenol.

Descripción 277

(4,4-Difluorociclohexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (D277)

A una solución de (4-oxociclohexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 4.69 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (15 ml), se le agregó DAST (1.05 ml, 7.98 mmol, 1.7 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 15 h. Se le agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 1 h. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar (4,4-difluorociclohexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (D277) (1.03 g, 93%), como un sólido de color beige que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Descripciones 278-281 (D278-281)

Los siguientes ácidos se obtuvieron por alquilación de ácido ciclobutanocarboxílico como se describe en: K. Tani, A. Naganawa, A. Ishida, K. Sagawa, H. Harada, M. Ogawa, T., Maruyama, S. Ohuchida, H. Nakai, K. Kondo, M. Toda, *Bio. Med. Chem.* 2002, 10, 1093-1106:

Descripción
Acido 1-etilciclobutanocarboxílico (D278)
Acido 1-propilciclobutanocarboxílico (D279)
Acido 1-(1-metiletil)ciclobutanocarboxílico (D280)
Acido 1-[(3-clorofenil)metil]ciclobutanocarboxílico (D281)

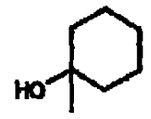
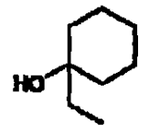
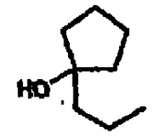
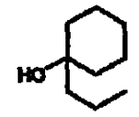
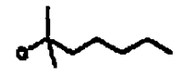
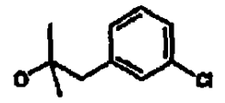
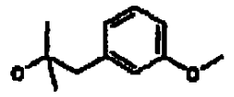
Descripciones 282-285 (D282-285)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de sus precursores, de manera análoga al procedimiento de la descripción 100 (D100):

Descripción	Precursor
(1-Etilciclobutil)carbamato de fenilmetilo (D282)	D278
(1-Propilciclobutil)carbamato de fenilmetilo (D283)	D279
[1-(1-Metiletil)ciclobutil]carbamato de fenilmetilo (D284)	D280
{1-[(3-Clorofenil)metil]ciclobutil}carbamato de fenilmetilo (D285)	D281

Descripciones 286-293 (D286-293)

Las siguientes amidas se obtuvieron por medio de una reacción de Ritter como se describe en: M. Mousseron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1957, 596:

Descripción	Precursor
N-(1-Metilciclohexil)acetamida (D286)	
N-(1-Etilciclohexil)acetamida (D287)	
N-(1-Metilciclopentil)acetamida (D288)	
N-(1-Propilciclopentil)acetamida (D289)	
N-(1-Propilciclohexil)acetamida (D290)	
N-(1,1-Dimetilhexil)acetamida (D291)	
N-[2-(3-Clorofenil)-1,1-dimetiletil]acetamida (D292)	
N-[1,1-Dimetil-2-[3-(metiloxi)fenil]etil]acetamida (D293)	

Descripción 294

4,4-Dimetilciclohexanona (D294)

La 4,4-dimetilciclohexanona (D294) se obtuvo de 4,4-dimetil-2-ciclohexen-1-ona, de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 116 (B116).

Descripción 295

3,3-Dimetilciclopentanona (D295)

La 3,3-dimetilciclopentanona (D295) se obtuvo de 4,4-dimetil-2-ciclopenten-1-ona, de manera análoga al procedimiento descrito para 4,4-dimetilciclohexanona (D294).

Descripción 296

Oxima de 4,4-dimetilciclohexanona (D296)

A una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (D294) (9.2 g, 73 mmol, 1 eq.) en EtOH (50 ml) y H_2O (50 ml), se le agregó $NH_2OH.HCl$ (6.6 g, 94.5 mmol, 1.3 eq.) y Na_2CO_3 (10.06 g, 94.5 mmol, 1.3 eq.), y la solución turbia resultante se puso en reflujo durante 2 h; después se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte del EtOH se removió al vacío y la fase acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar la oxima de 4,4-dimetilciclohexanona (D296) (10 g, 97%), como un sólido incoloro que se usó en el siguiente paso sin purificación.

Descripciones 297-298 (D297-298)

Las siguientes oximas se obtuvieron de sus precursores, de manera análoga al procedimiento de la descripción (D296).

Descripción	Precursor
Oxima de (1*E*/*Z*)-2,2-dimetilciclohexanona (D297)	D294
Oxima de (1*E*/*Z*)-3,3-dimetilciclopentanona (D298)	D295

Descripciones 299-311 (D299-311)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de (2S)-2-(1-metiletil)-3,6-bis(metiloxi)-2,5-dihidropirazina, de acuerdo con el procedimiento general descrito en: P. dalla Croce, C. la Rosa, E. Pizzatti, *Tetrahedron : Asymmetry* 2000, 11, 2635-2642:

Descripción
3,5-Difluoro-L-fenilalaninato (D299)
3-Fluoro-L-fenilalaninato (D300)
3,4-Difluoro-L-fenilalaninato (D301)
2-Cloro-L-fenilalaninato (D302)
Metil-3-cloro-L-fenilalaninato (D303)
Metil-4-cloro-L-fenilalaninato (D304)
Metil-3-(2-tienil)-L-alaninato (D305)
Metil-3-(3-tienil)-L-alaninato (D306)
Metil-3-(2-furanil)-L-alaninato (D307)
Metil-3-(2-piridinil)-L-alaninato (D308)
Metil-3-(1,3-tiazol-2-il)-L-alaninato (D309)
Metil-3-(1H-pirazol-1-il)-L-alaninato (D310)
Metil-3-(3-piridinil)-L-alaninato (D311)

Descripciones 312-313 (D312-313)

Los compuestos de las descripciones 312-313 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido y las aminas apropiadas que

se indican en el cuadro siguiente

Descripción	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
3-(1,1-Dioxido-6,7-dihidro-1,2-tiazepin-2(3H)-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-5-propilbenzamida (D312)	A117	C16	630.4	2.89
3-(1,1-Dioxido-6,7-dihidro-1,2-tiazepin-2(3H)-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-propilbenzamida (D313	A117	C14	592.4	2.75

Descripción 314

1-[3-(Metiloxi)fenil]ciclohexanol (D314)

A una solución de bromuro de 3-metoxifenil-magnesio (1 M en THF, 61 ml, 61 mmol, 1 eq.), a 0°C, se le agregó lentamente ciclohexanona (6g, 61 mmol, 1 eq.) en Et_2O (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se vació en H_2O a 0°C. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con Et_2O. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 1-[3-(metiloxi)fenil]ciclohexanol (D314) (12.4 g, 100%) como un aceite amarillo claro, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Descripción 315

1-(1-Azidociclohexil)-3-(metiloxi)benceno (D315)

A una solución de 1-[3-(metiloxi)fenil]ciclohexanol (2.93 g, 14.22

mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (25 ml), bajo nitrógeno y a 0°C, se le agregó azida de sodio (1.85 g, 28.44 mmol, 2 eq.) y después TFA (4.4 ml, 56.89 mmol, 4 eq.), lentamente. Después se le agregaron 40 ml de CH_2Cl_2 y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h; después se dividió entre Et_2O y H_2O. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con H_2O y una solución acuosa de NaOH 1N, entonces se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 1-(1-azidociclohexil)-3-(metiloxi)benceno (D315) (2.78 g, 85%), como un aceite transparente que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Descripción 316

Oxima de (1*E/Z*)-propanal (D316)

La oxima de (1*E/Z*)-propanal se obtuvo de propanal, de manera similar al procedimiento de la descripción 296 (D296).

Descripción 317

2-Propin-1-ilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (D317)

A una solución de 2-propin-1-amina (2 g, 36.4 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (20 ml), se le agregó NEt_3 (5.3 ml, 38.18 mmol, 1.05 eq.) y dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (8.32 g, 38.18 mmol, 1.05 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después de vació en una solución acuosa de HCl 2N. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, entonces se secó sobre

$MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 2-propin-1-ilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (D317) (4.05 g, 72%) como un cristal incoloro.

Descripción G33

Ester *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-2-hidroxi-1-isobutilcarbamoil-pentil)-carbámico (G33)

El éster metílico del ácido (2S,3R)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-hexanoico (D94) (1.57g, 6.02 mmol, 1 eq.) se puso en reflujo en isobutilamina (10 ml) durante 2 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice, para dar el éster *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-2-hidroxi-1-isobutilcarbamoil-pentil)-carbámico (G33) (1.52g, 84%) como un sólido blanco.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a la descripción 96a, usando el ácido (disponible comercialmente) y la amina apropiada:

Nombre
Ester *ter*-butílico del ácido ((S)-1-ciclohexilcarbamoil-3-metilsulfanil-propil)-carbámico (G6)
Ester *ter*-butílico del ácido [(S)-1-(3,3-dimetil-butilcarbamoil)-etil]-carbámico (G36)

Descripción G38

Ester ter-butílico del ácido ((S)-1-isobutilcarbamoil-3-metano-sulfonil-propil)-carbámico (G38)

Al éster *ter*-butílico del ácido ((S)-1-isobutilcarbamoil-3-

metilsulfanil-propil)-carbámico (D96) (1.19 g, 3.9 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (25 ml), a 0°C, se le agregó en porciones ácido *m*-cloroperbenzoico (50-55%, 4.0 g, 11.6 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó 2 h a 0°C y entonces se diluyó con AcOEt y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$; se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster *ter*-butílico del ácido ((S)-1-isobutilcarbamoil-3-metanosulfonil-propil)-carbámico (G38) (1.06 g, 81 %), como un sólido incoloro.

Descripción G157

[(3-Etil-5-isoxazolil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (G157)

A una solución de oxima de (1*E/Z*)-propanal (D316) (4g, 54.8 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (200 ml), a temperatura ambiente, se le agregó *N*-cloro-succinamida (7.44 g, 55.8 mmol, 1.02 eq.), y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 2.5 h; después se le agregó NEt_3 (20 ml, exceso) y la mezcla resultante se agitó 2 h. Se le agregó DIPEA (9.52 mmol, 55.8 mmol, 1.02 eq.) y 2-propin-1-ilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (D317) (1.34 g, 8.76 mmol, 0.16 eq.), y la solución se agitó 48 h; después se vació en una solución acuosa de HCl 1M. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, entonces se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 4/1 a 3/1), dio [(3-etil-5-isoxazolil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (G157) (1.28 g, 63%).

195
752

Descripción F5

1,1,5-Trimetil-hexilamina (F5)

El compuesto de la descripción F5 se obtuvo de acuerdo con S. S. Berg y D. T. Cowling, *J. Chem. Soc.* (C) 1971, 1653-1658.

Descripción F33

Sal clorhidrato de la isobutil-amida del ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-hexanoico (F33)

Se disolvió el éster metílico de ácido (2S,3R)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-hexanoico (G33) (235 mg, 0.66 mmol, 1 eq.) en HCl 4M en dioxano (4 ml), y la solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente; después se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O para dar la sal clorhidrato de la isobutil-amida del ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-hexanoico (F33) (176 mg, 95%), como un sólido blanco.

Los siguientes compuestos se obtuvieron (como sus sales clorhidrato) del precursor apropiado, como se indica en el cuadro siguiente, de acuerdo con una forma análoga a la Descripción F33:

Nombre	Precursor
(S)-2-Amino-*N*-ciclohexil-propionamida (F6)	G6
Isobutil-amida del ácido (S)-2-amino-hexanoico (F36)	G36

Descripción F15

1-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-etilamina (F15)

Un matraz se cargó con éster bencílico del ácido [1-(3-metoxi-

fenil)-1-metil-etil]-carbámico (D100) (1 g, 3.34 mmol, 1 eq.), paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 100 mg, 10% p/p), NH_4COOH (2.1 g, 33 mmol, 10 eq.), EtOH (40 ml) y H_2O (8 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y el catalizador se separó por filtración usando una almohadilla de celite. La mayor parte del EtOH se removió al vacío y el residuo se diluyó con solución acuosa de HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y después se basificó a pH 13 y se extrajo dos veces con AcOEt. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para producir 1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etilamina (F15) (290 mg, 53%) como una goma amarilla.

Descripción F40

2-[3-(Trifluorometil)fenil]-2-propanamina (F40)

La 2-[3-(trifluorometil)fenil]-2-propanamina (F40) se obtuvo de {1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de fenilmetilo (D272), de manera análoga al procedimiento de la descripción F15 (F15).

Descripción F41

{1-13-(Metiloxi)fenil]ciclohexil}amina (F41)

A una solución de 1-(1-azidociclohexil)-3-(metiloxi)benceno (D315) (2.78 g, 12.0 mmol, 1 eq.) en THF (20 ml), a temperatura ambiente, se le agregó $LiAlH_4$ (1 M en THF, 36 ml, 36 mmol, 3 eq.), y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después, la mezcla se inactivó

cuidadosamente con una solución acuosa de NaOH 1 N (6 ml, 60 mmol, 1 eq.) y después H_2O. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite; después se acidificó con una solución acuosa de HCl 2N (50 ml). Las dos capas se separaron y el pH de la fase acuosa se ajustó a 9 usando una solución acuosa de NaOH 2N. La fase acuosa se extrajo tres veces con Et_2O y la fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$; después se concentró al vacío para dar {1-[3-(metiloxi)fenil]ciclohexil}amina (F41) (1.55 g, 63%) como un aceite transparente, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 189.0, t.r. = 1.90 min.

Descripciones F48, F61, F81 y F110-114

Las siguientes aminas se obtuvieron de sus amidas correspondientes, de manera análoga al procedimiento de la descripción F5 (F5):

Descripción	Precursor
2-Metil-2-heptanamina (F48)	D291
2-Metil-1-[3-(metiloxi)fenil]-2-propanamina (F61)	D293
1-Metilciclohexanamina (F81)	D286
1-Metilciclohexanamina (F110)	D287
1-Metilciclopentanamina (F111)	D288
1-Propilciclopentanamina (F112)	D289
1-Propilciclohexanamina (F113)	D290
1-(3-Clorofenil)-2-metil-2-propanamina (F114)	D292

Descripción F52

7-(Metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (F52)

La 7-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (F52) se

obtuvo de 7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1(2*H*)-naftalenona, de manera análoga al procedimiento descrito en la patente de E.U.A. No. 4,132,737.

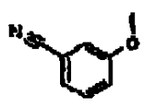
Descripciones F54-56 y F155

Las siguientes aminas se prepararon de su precursor, de manera análoga al procedimiento descrito para la amina 1 (C1):

Descripción	Precursor
Cloruro ácido de 2-metil-1-(2-metilpropil)tio]-2-propanamina (F54)	D276
Cloruro ácido de 2-metil-1-(feniloxi)-2-propanamina (F55)	D274
Cloruro ácido de 2-metil-1-[(fenilmetil)oxi]-2-propanamina (F56)	D275
Clorhidrato de 4,4-difluorociclohexanamina (F155)	D277

Descripciones F63, F73-75 y F77-80

Las siguientes aminas se prepararon de sus nitrilos correspondientes de acuerdo con el método general descrito en: P. Bertus, J. Szymoniak, *Chem. Comm.*, 2001, 1792:

Descripción	Precursor
1-[3-(Metiloxi)fenil]ciclopropanamina (F63)	
1-(4-Metilpentil)ciclopropanamina (F73)	
1-Etilciclopropanamina (F74)	
1-(1-Metiletil)ciclopropanamina (F75)	

Descripción	Precursor
1-Propilciclopropanamina (F77)	
1-(3-metilbutil)ciclopropanamina (F78)	
1-(2-metilpropil)ciclopropanamina (F79)	
1-[(3-Clorofenil)metil]ciclopropanamina (F80)	

Descripciones F69 y F148-150

Los siguientes compuestos se obtuvieron de sus precursores, de manera análoga al procedimiento de la descripción F15 (F15):

Descripción	Precursor
1-Etilciclobutanamina (F69)	D282
1-Propilciclobutanamina (F148)	D283
1-(1-Metiletil)ciclobutanamina (F149)	D284
1-[(3-Clorofenil)metil]ciclobutanamina (F150)	D285

Descripción F70

2-Metil-1-[(2-metilpropil)oxi]-2-propanamina (F70)

La 2-metil-1-[(2-metilpropil)oxi]-2-propanamina (F70) se obtuvo de 2-metil-1-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]-2-propanamina (F71), de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 166 (B116).

Descripción F71

2-Metil-1-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]-2-propanamina (F71)

A una solución de NaH (dispersión en aceite mineral, 60%, 2.0 g, 50 mmol, 1 eq.) en DMF, a 0°C, se le agregó 2-amino-2-metil-1-propanol (4.8 ml, 50 mmol, 1 eq.) y después de 1 h, 3-bromo-2-metil-1-propeno (5.5 ml, 55 mmol, 1.1 eq.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y después se dividió entre AcOEt y H_2O. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se destiló (45°C, P = 150 mbar), para dar 2-metil-1-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]-2-propanamina (F71), como un sólido rosa claro.

Descripción F83

4,4-Dimetilciclohexanamina (F83)

La oxima de 4,4-dimetilciclohexanona (D296) (10 g, 71 mmol, 1 eq.) en EtOH (100 ml), se agitó con Ni de Raney (1 g, 10% p/p) bajo una atmósfera de H_2 (3.5 kg/cm^2) durante 4 días. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y se le agregó HCl (1 M en Et_2O, 100 ml, 100 mmol, 1.4 eq.). El precipitado formado se separó por filtración y se disolvió en agua. La fase acuosa se lavó con Et_2O y se hizo fuertemente básica con pellas de KOH; después se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 4,4-dimetilciclohexanamina (F83) (8 g, 89%) como un aceite transparente, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

174
750

Descripciones F86 y F92

Las siguientes aminas se obtuvieron de su precursor, de manera análoga al procedimiento descrito para 4,4-dimetilciclohexanamina (F83):

Amina	Precursor
2,2-Dimetil-ciclohexanamina (F86)	D297
3,3-Dimetil-ciclopentanamina (F92)	D298

Descripción F157

[(3-Etil-5-isoxazolil)metil]amina (F157)

La [(3-etil-5-isoxazolil)metil]amina (F157) se obtuvo de [(3-etil-5-isoxazolil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (G157), de manera análoga al procedimiento descrito en la descripción F33 (F33).

Preparación de ésteres

Ester 1

Ester metílico del ácido 3-metilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B1)

A una solución del éster metílico del ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-metilsulfanil-benzoico crudo (D64) (0.17 g, 0.56 mmol, 1 eq.), en THF (2 ml), a 0°C, se le agregó en porciones NaH (60% en aceite mineral, 24.6 mg, 0.616 mmol, 1.1 eq.) durante 2 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min y se le agregó una gota de MeOH para destruir el NaH remanente. La mezcla resultante se diluyó entonces con AcOEt, se lavó secuencialmente con solución acuosa de HCl 2N, solución

175
759

acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera; se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 1/1), dio el éster metílico del ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-metilsulfanil-benzoico (B1) (122 mg, 82%), como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 266.0, t.r. = 2.86 min.

Ester 2

Ester etílico del ácido 3-etilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B2)

El éster 2 se preparó de 177 mg (0.54 mmol) de éster etílico de ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-etilsulfanil-benzoico (D65), de manera análoga que para el éster 1, produciendo 129 mg (82%) del éster etílico de ácido 3-etilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B2) como una goma incolora transparente, después de purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 60/40). $[M+H]^+$ = 294.1, t.r. = 3.23 min

Ester 3

Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanil-benzoico (B3)

A una solución de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-metilsulfanil-benzoico (D66) (183 mg, 0.54 mmol, 1 eq.) en MeOH (3 ml), se le agregó NEt_3 (150 µl, 1.08 mmol, 2 eq.). La mezcla

resultante se agitó a 70 °C durante 2 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. Se le agregó una porción más de NEt_3 (75 µl, 0.54 mmol, 1 eq.) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h, cuando se le agregó otra porción de NEt_3 (75 µl, 0.54 mmol, 1 eq.). Después de otras 2 h a 80 °C, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y solución acuosa de HCl 2N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 60/40), dio éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanil-benzoico (B3) (150 mg, 92%). $[M+H]^+$ = 302.0 t.r. = 2.89 min.

Ester 4

Ester etílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanil-benzoico (B4)

El éster 4 se preparó de 190 mg (0.52 mmol) de éster etílico de ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-etilsulfanil-benzoico (D67), de una manera análoga al éster 3, produciendo 154 mg (90%) de éster etílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanil-benzoico (B4), después de purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 60/40). $[M+H]^+$ = 330.0, t.r. = 3.24 min

Ester 11

Ester metílico del ácido 3-etoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B11)

A éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D37) (0.80 g, 3.4 mmol, 1 eq.) disuelto en DMF (10 ml), se le agregó K_2CO_3 (0.94 g, 6.8 mmol, 2 eq.) y yoduro de etilo (1.1 g, 6.8 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 4 h; se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con solución acuosa de HCl 2N (50 ml) y se extrajo con Et_2O (50 ml). La fase orgánica se lavó entonces con agua (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-etoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B11) (0.85 g, 95%), como un aceite pardo que solidificó lentamente hasta quedar un sólido de color canela.

Ester 11 (Procedimiento alternativo)

Ester metílico del ácido 3-etoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B11):

El éster metílico del ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-etoxi-benzoico (D51) (7 g, 20 mmol, 1 eq.) en THF (50 ml), se trató en porciones con NaH (60% en aceite mineral, 0.88 g, 22 mmol, 1.1 eq.) durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y entonces se diluyó con AcOEt (300 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa de HCl 2N (200 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La recristalización del residuo de Et_2O/hexano, dio el éster

metílico del ácido 3-etoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B11) (3.5 g, 66%) como un sólido blanco.

Los siguientes ésteres se prepararon de manera análoga al éster 11 de D37, usando un reactivo apropiado disponible comercialmente:

Ester
Ester metílico del ácido 3-metoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B9)
Ester metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propoxi-benzoico (B10)
Ester metílico del ácido 3-isopropoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B12)
Ester metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzoico (B13)

Ester 14

El siguiente éster se preparó de manera análoga a la descripción 38 a partir del compuesto de la descripción 37, usando el alcohol apropiado indicado en el cuadro siguiente:

Ester	Alcohol
Ester metílico del ácido 3-(2-metoxi-etoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B14)	

Ester 15

Eter metílico del ácido 3-(3-hidroxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B15)

El éster metílico del ácido 3-(3-benciloxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D38) en MeOH (15 ml), se hidrogenó inicialmente con Pd 10% sobre carbón (50% en húmedo, 0.25 g, 0.25 eq. p/p), a presión

atmosférica durante 24 h, y después se le agregaron 0.25 g más de Pd 10% sobre carbón (50% en húmedo, 0.25 g, 0.25 eq. p/p), y la mezcla se hidrogenó a 3.5 kg/cm^2 por 48 h más. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (AcOEt/iso-hexano: 1/1), dio el éster metílico del ácido 3-(3-hidroxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B15) (260 mg, 69%, 2 pasos). $[M+H]^+ = 294.0$

Ester 17

Ester metílico del ácido 3-(3-metoxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B17)

El éster metílico del ácido 3-(3-hidroxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B15) (127 mg, 0.43 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (2 ml), se trató con esponja de protón (279 mg, 1.30 mmol, 3 eq.) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (192 mg, 1.30 mmol, 3 eq.). Después de 3 h, se le agregó más esponja de protón (93 mg, 0.43 mmol, 1 eq.) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (65 mg, 0.43 mmol, 1 eq.) y la agitación se continuó 2 h más. La mezcla se dividió después entre AcOEt y solución acuosa de HCl 2N. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, solución acuosa de HCl 2N y salmuera, y después se secó sobre $Na2SO_4$ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (acetato de etilo/iso-hexano: 1/4 a 1/3), dio el

éster metílico del ácido 3-(3-metoxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B17) (76 mg, 58%). $[M+H]^+ = 308.1$

Ester 18

Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoxi-benzoico (B18)

El éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-hidroxi-benzoico (D41) (0.80 g, 3.0 mmol, 1 eq.) se disolvió en DMF (10 ml) y se le agregó K_2CO_3 (0.94 g, 6.8 mmol, 2 eq.) y yoduro de etilo (1.1g, 6.8 mmol, 2 eq.); la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 4 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con solución acuosa de HCl 2N (50 ml). La fase acuosa se extrajo con Et_2O (50 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (AcOEt/iso-hexano: 1/1), dio el éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoxi-benzoico (B18) (220 mg, 25%) como un aceite amarillo claro.

Ester 18 (Procedimiento alternativo)

Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoxi-benzoico (B18)

Una solución de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-5-etoxi-benzoico (D53) (6.7 g, 20 mmol, 1 eq.) en EtOH (100 ml), se trató con NEt_3 (4.0 g, 40 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se puso

en reflujo durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (200 ml), y la solución resultante se lavó con una solución acuosa de HCl 2N (100 ml), seguido por solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml); después se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar un aceite pardo. La cristalización de Et_2O/hexano dio el éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoxi-benzoico (B18) (4.7 g, 78%), como un sólido de color canela claro.

Ester 19

Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-isopropoxi-benzoico (B19)

El éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-hidroxi-benzoico (D41) (0.30 g, 1.1 mmol, 1 eq.) se disolvió en DMF (5 ml) y se le agregó K_2CO_3 (0.306 g, 2.2 mmol, 2 eq.) y 2- yodopropano (374 mg, 2.2 mmol, 2 eq.); la mezcla se calentó a 50 °C durante 4 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con solución acuosa de HCl 2N (50 ml). La fase acuosa se extrajo con Et_2O (50 ml) y la fase orgánica se lavó con H_2O (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-isopropoxi-benzoico (B19) (290 mg, 88%), como un aceite amarillo claro.

Los siguientes ésteres se prepararon de la descripción 41, de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 19, usando los reactivos apropiados disponibles comercialmente:

Ester
Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metoxi-benzoico (B20)
Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-propoxi-benzoico (B21)
Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-pentiloxi-benzoico (B22)

Los siguientes ésteres se prepararon de manera análoga al procedimiento de la descripción 30, a partir del bromuro de arilo y amina apropiados indicados en el cuadro siguiente:

Ester	Bromuro de arilo	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
Ester metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzoico (B113)	D9a		289.1	3.03
Ester metílico del ácido 3-morfolin-4-il-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B29)	D9a		305.0	2.59
Ester metílico del ácido 3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B115)	D9a		318.1	1.91
Ester metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-piperidin-1-il-benzoico (B28)	D9a		303.1	2.93
Ester metílico del ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzoico (B54)	D10		345.2	3.35

Ester	Bromuro de arilo	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
Ester metílico del ácido 3-morfolin-4-il-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (B56)	D10		361.2	2.95
Ester metílico del ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-piperidin-1-il-benzoico (B55)	D10		359.2	3.35
Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzoico (B114)	D17		67.1	3.43
Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-morfolin-4-il-benzoico (B61)	D17		383.1	3.04

Ester 24

Ester metílico del ácido 3,5-bis-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzoico (B24)

A una solución de éster metílico del ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (D8a) (588 mg, 1.72 mmol, 1.5 eq.) en dioxano (10 ml) se le agregó pirrolidin-2-ona (120 µl, 1.14 mmol, 1 eq.), Cs_2CO_3 (720 mg, 2.21 mmol, 2 eq.), Xantphos (51 mg, 0.09 mmol, 0.08 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (28 mg, 0.03 mmol, 0.026 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente; se filtró a través de una almohadilla de celite y se

concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) produjo el éster metílico del ácido 3,5-bis-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzoico (B24) (411 mg, 79%), como un sólido amarillo claro. $[M+H]^+$ = 303.2.

Los siguientes ésteres se prepararon de manera análoga al éster 23, a partir de las materias primas apropiadas indicadas en el cuadro siguiente:

Ester	Precursor
Ester metílico del ácido 4-cloro-3,5-bis-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B25)	D28a
Ester metílico del ácido 4-metoxi-3,5-bis-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B26)	D28b

Ester 27

Ester metílico del ácido 3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B27)

A una solución de éster metílico del ácido 3-(4-cloro-butanoilamino)-5-nitro-benzoico (D2) (56 g, 186 mmol, 1 eq.) en THF (500 ml), bajo nitrógeno, se le agregó en porciones NaH (60% p/p, en aceite mineral, 8 g, 200 mmol, 1.07 eq.) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió a 0 °C, y se le agregó a gotas MeOH hasta que terminó el burbujeo. La solución se concentró al vacío y el residuo se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con iso-hexano para dar el éster metílico del ácido 3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico

185
769

(B27) (38.5 g, 78%), como un sólido de color canela claro.

Ester 30

Ester metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-fenilamino-benzoico (B30)

Un matraz se cargó bajo nitrógeno con éster metílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D9a) (298 mg, 1 mmol, 1 eq.), Cs_2CO_3 (488 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (18.3 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq.), 2-(di-*ter*-butilfosfino)bifenilo (18 mg, 0.06 mmol, 0.06 eq.) y DME (8 ml). Después se le agregó anilina (136, µl, 1.5 mmol, 1.5 eq.) por medio de una jeringa y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h; después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O y AcOEt. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 3/1 a 1/1), dio el éster metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-fenilamino-benzoico (B30) (100 mg, 32%), como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 311.0, t.r. = 3.14 min

Ester 31

Ester *ter*-butílico del ácido 3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B31)

Un matraz se cargó con éster *ter*-butílico del ácido (bencil-etil-

amino)-2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D30) (3 g, 7.6 mmol, 1 eq.), Pd 10% sobre carbón (50% en húmedo, 600 mg, 10% p/p), NH_4COOH (4.8 g, 76 mmol, 10 eq.), MeOH (30 ml) y H_2O (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y el catalizador se separó por filtración usando una almohadilla de celite. La mayor parte del MeOH se removió al vacío y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el éster *ter*-butílico del ácido 3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B31) (2.2 g, 95%), como un aceite amarillo. $[M+H]^+$ = 305.2, t.r. = 3.11 min

Los siguientes ésteres se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 31 (B31) a partir del precursor de bencilanilina apropiado, indicado en el cuadro siguiente:

Ester	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
Ester *ter*-butílico del ácido 3-metilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B32)	D31	291.1	2.96
Ester *ter*-butílico del ácido 3-metilamino-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (B57)	D32	249.1 (-*t*Bu)	2.91
Ester *ter*-butílico del ácido 3-etilamino-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (B59)	D33	319.2	3.10
Ester *ter*-butílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metilamino- benzoico (B62)	D34		
éster *ter*-butílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-etilamino-benzoico (B73)	D35	355.2	3.32

Ester 33

Ester metílico del ácido dietilamino-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B33)

A una solución de éster metílico del ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D4a) (100 mg, 0.43 mmol, 1 eq.) en $(CH_2Cl)_2$ (1.5 ml), se le agregó acetaldehído (0.072 ml, 1.29 mmol, 3 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (273 mg, 1.29 mmol, 3 eq.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con AcOEt (20 ml) y se lavó con una solución acuosa 2N de NaOH (20 ml); se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido dietilamino-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B33) (110 mg, 98%), como un aceite amarillo claro.

Los siguientes ésteres se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 33 (B33), usando el aldehído apropiado y la anilina apropiada indicada en el cuadro siguiente:

Ester	Anilina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
Ester metílico del ácido dimetilamino-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B34)	D4a	263.0	2.63
Ester metílico del ácido dietilamino-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (B63)	D16	327.0	2.96
Ester metílico del ácido dietilamino-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (B60)	D4b		

Ester 35

Ester metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propilamino-benzoico (B35)

A una solución de éster metílico del ácido 3-amino-5-(2-oxo-

pirrolidin-1-il)-benzoico (D4a) (500 mg, 2,14 mmol, 1 eq.) en $(CH_2Cl)_2$ (10 ml), se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (640 mg, 3.02 mmol, 1.4 eq.), propionaldehído (0.156 ml, 2.14 mmol, 1 eq.) y CH_3COOH (0.125 ml, 2.18 mmol, 1.02 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml); se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 3/2), dio el éster metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propilamino-benzoico (B35) (250 mg, 42%), como un aceite incoloro.

Los siguientes ésteres se obtuvieron de manera análoga al procedimiento que se describe para el éster 35 (B35), usando el aldehído apropiado y la anilina apropiada indicada en el cuadro siguiente:

Ester	Anilina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
Ester metílico del ácido 3-bencilamino-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (B64)	D16		
Ester metílico del ácido 3-butilamino-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (B65)	D16	327.0	3.10
Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-(3-metil-butilamino)-benzoico (B66)	D16	341.1	3.26
Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-fenetilamino-benzoico (B67)	D16	375.0	3.23
Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-pentilamino-benzoico (B68)	D16	341.1	3.29
Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-propilamino-benzoico (B69)	D16	313.0	2.90
Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etilamino-benzoico (B70)	D16	299.0	2.91
Ester metílico del ácido 3-(ciclopropilmetil-amino)-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (B71)	D16	325.0	2.91

Ester	Anilina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
Ester metílico del ácido 3-isobutilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B36)	D4a	291.1	3.03
Ester metílico del ácido 3-bencilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B37)	D4a		
Ester metílico del ácido 3-(3-metil-butilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B38)	D4a		
Ester metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentilamino-benzoico (B39)	D4a		
Ester metílico del ácido 3-butilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B40)	D4a		
Ester metílico del ácido 3-(2,2-dimetil-propilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B41)	D4a	305.0	3.22
Ester metílico del ácido 3-(ciclopropilmetil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B42)	D4a		
Ester metílico del ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propilamino-benzoico (B58)	D4b		

Ester 43

Ester metílico del ácido 3-(1-etil-propilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B43)

A una solución de éster metílico del ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D4a) (200 mg, 0.87 mmol, 1 eq.) en $(CH_2Cl)_2$ (5 ml), se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.536 g, 5.22 mmol, 6 eq.), 3-pentanona (0.546 ml, 5.22 mmol, 6 eq.) y AcOH (0.050 ml, 0.87 mmol, 1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml); se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (isohexano/AcOH: 3/2), dio el éster metílico del ácido 3-(1-etil-propilamino)-5-(2-

185
774

oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B43) (106 mg, 40%) como un aceite incoloro. $[M+H]^+$ = 305.0, t.r. = 3.19.

Los siguientes ésteres se obtuvieron de manera análoga al éster 43 (B43), usando la cetona apropiada y la anilina apropiada indicada en el cuadro siguiente:

Ester	Anilina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-isopropilamino-benzoico (B72)	D16	313.0	2.82
Ester metílico del ácido 3-isopropilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B44)	D4a	227.0	2.75
Ester metílico del ácido 3-ciclopentilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B45)	D4a		
Ester metílico del ácido 3-ciclohexilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B46)	D4a		

Ester 47

Ester *ter*-butílico del ácido (acetil-metil-amino)-(etil-propionil-amino)-benzoico (B47)

A una solución de éster *ter*-butílico del ácido 3-metilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B32) (200 mg, 0.69 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (5 ml), se le agregó NEt_3 (278 µl, 2 mmol, 2.9 eq.) y anhídrido acético (195 µl, 2 mmol, 2.9 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16h, se diluyó con CH_2Cl_2, y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$; se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster *ter*-butílico del ácido (acetil-metil-amino)-(etil-propionil-amino)-benzoico (B47) (203 mg, 89%), como un aceite amarillo claro que se usó en el siguiente paso

sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 333.1, t.r. = 2.76 min.

Los siguientes ésteres se prepararon de manera análoga al procedimiento que se describe para el éster 47, a partir de la amina apropiada:

Ester	Amina
Ester metílico del ácido (acetil-propil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B48)	B35
Ester metílico del ácido acetil-isopropil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B49)	B44

Ester 50

Ester metílico del ácido 3-acetilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B50)

A una solución de éster metílico del ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D4a) (80 mg, 0.34 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (10 ml), se le agregó NEt_3 (0.142 ml, 1.02 mmol, 2 eq.) y anhídrido acético (0.078 ml, 0.82 mmol, 2.4 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La reacción se diluyó entonces con AcOEt (20 ml), se lavó con una solución acuosa de HCl 2N (20ml), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar el éster metílico del ácido 3-acetilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B50) (67 mg, 71%), como una espuma de color amarillo claro.

Ester 51

Ester *ter*-butílico del ácido (metanosulfonil-metil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B51)

A una solución de éster *ter*-butílico del ácido 3-metilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B32) (200 mg, 0.69 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (5 ml), se le agregó NEt_3 (278111, 2 mmol, 2.9 eq.) y cloruro de metanosulfonilo (162 µl, 2 mmol, 2.9 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con CH_2Cl_2, y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$; se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster *ter*-butílico del ácido (metanosulfonil-metil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B51) (203 mg, 89%), como un aceite amarillo claro. $[M+H]^+$ = 313.0, t.r. = 2.95 min.

Ester 52

Ester metílico del ácido (metanosulfonil-propil-amino)-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B52)

El éster 52 se preparó de éster metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propilamino-benzoico (B35), de manera análoga a la descrita para el éster 51 (B51).

Ester 53

Ester metílico del ácido 3-metanosulfonilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B53)

A una solución de éster metílico del ácido 3-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D4a) (200 mg, 0.85 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (5 ml) y DMF (5 ml), se le agregó NEt_3 (0.181 ml, 1.3 mmol, 1.5 eq.) y cloruro de metanosulfonilo (0.071 ml, 1 mmol, 1.2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con AcOEt (30 ml) y se lavó con una solución acuosa de HCl 2N (30 ml); se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O y después se filtró para dar el éster metílico del ácido 3-metanosulfonilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B53), como un sólido amarillo claro (100 mg, 38%).

Ester 74

Ester 3-metílico 1-*ter*-butílico del ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftálico (B74)

Una solución de éster 1-*ter*-butílico éster 3-metílico (D80) (4.5 g, 12.7 mmol, 1 eq.) en THF (60 ml), se trató en porciones con NaH (60%, suspensión en aceite mineral, 560 mg, 14 mmol, 1.1 eq.) durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h, después se le agregó MeOH (5 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt (200 ml) y la fase orgánica se lavó con H_2O (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster 1-*ter*-butílico éster 3-

metílico de ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftálico (B74) (3.9 g, 97%), como un sólido blanco.

Ester 76

Ester metílico del ácido 3-hidroximetil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B76)

Una suspensión de éster monometílico del ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftálico (A75) (200 mg, 0.76 mmol, 1 eq.) en THF (20 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con BH_3-Me_2S (solución 2M en THF, 0.64 ml, 1.28 mmol, 1.3 eq.). La mezcla resultante se puso en reflujo durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se le agregó MeOH (5 ml) y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt (50 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y solución acuosa de HCl 2N (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-hidroximetil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B76) (70 mg, 37%), como un aceite amarillo claro.

Ester 77

Ester metílico del ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-*N*-propil-isoftalámico (B77)

Una suspensión de éster monometílico del ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftálico (A75) (200 mg, 76 mmol, 1 eq.) en CH_2C1_2 (20 ml), a temperatura ambiente, se trató con unas gotas de DMF, seguida por $(COCl)_2$

(100 mg, 0.8 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y después se le agregó propilamina (140 mg, 2.4 mmol, 3.3 eq.); la solución resultante se agitó durante 30 min. La solución se lavó entonces con solución acuosa de HCl 2N (30 ml) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml); se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-*N*-propil-isoftalámico (B77) (127 mg, 55%), como un sólido ceroso cremoso.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a la que se describe para el éster 77, a partir de éster monometílico del ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftálico (A75) y la amina apropiada:

Ester
Ester metílico del ácido *N,N*-dimetil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftalámico (B78)
Ester metílico del ácido *N*-metil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftalámico (B79)

Ester 80

Ester metílico del ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-*N,N*-dipropil-isoftalámico (B80)

Una solución de éster metílico del ácido 5-(4-cloro-butanoilamino)-*N,N*-dipropil-isoftalámico (D89) (1.7 g, 4.4 mmol, 1 eq.) en THF (20 ml), se trató en porciones con NaH (dispersión en aceite mineral, 60%, 180 mg, 4.5 mmol, 1.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h y entonces se diluyó con AcOEt (100 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa de HCl 2N (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró

al vacío, para dar el éster metílico del ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-*N,N*-dipropil-isoftalámico (B80) (1.38 g, 91 %), como un aceite incoloro.

Ester 81

Ester metílico del ácido 5-(2-oxo-piperidin-1-il)-*N,N*-dipropil-isoftalámico (B81)

El éster 81 se preparó de manera análoga al éster 80 a partir de éster metílico del ácido 5-(5-cloro-pentanoilamino)-*N,N*-dipropil-isoftalámico (D90).

Ester 82

Ester metílico del ácido 3-nitro-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (B82)

Se agregó en porciones NaH (60% p/p en aceite mineral, 680 mg, 17 mmol, 0.9 eq.) a una solución de éster metílico del ácido 3-(5-cloro-pentanoilamino)-5-nitro-benzoico (D3) (6 g, 19 mmol, 1 eq.) en THF (40 ml), bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se le agregó a gotas MeOH. La solución se concentró al vacío y el residuo se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (AcOEt/iso-hexano: 1/2), dio el éster metílico del ácido 3-nitro-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (B82) (2.8 g, 53%), como un aceite naranja claro.

197
761

Ester 83

Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-fluorometil-benzoico (B83)

Una solución de éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-hidroximetil-benzoico (D84) (400 mg, 1.4 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (40 ml), a 0 °C, se trató con trifluoruro de (dietilamino)azufre (240 mg, 1.5 mmol, 1.1 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se lavó con una solución acuosa de HCl 2N (40 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-fluorometil-benzoico (B83) (250 mg, 62%), como un sólido blanco.

Ester 84

Ester metílico del ácido 3-dimetilaminometil-5-(dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (B84)

Una solución de éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metanosulfoniloximetil-benzoico (D85) (200 mg, 0.55 mmol, 1 eq.) en EtOH (3 ml), se trató con dimetilamina (33% en EtOH, 3 ml, exceso). La mezcla resultante se agitó durante 15 min y después se concentró al vacío y se reevaporó con tolueno (5 ml). El residuo se disolvió en AcOEt (50 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-dimetilaminometil-5-(dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (B84)

(170 mg, 99%), como un sólido ceroso amarillo.

Ester 85

Ester metílico del ácido 3-azidometil-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (B85)

Una solución de éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metanosulfoniloximetil-benzoico (D85) (200 mg, 0.55 mmol, 1 eq.) en DMF (2 ml), se trató con NaN_3 (39 mg, 0.6 mmol, 1.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, entonces se diluyó con AcOEt (50 ml). La solución resultante se lavó secuencialmente con solución acuosa de HCl 2N (30 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y H_2O (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster metílico del ácido 3-azidometil-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (B85), como un sólido blanco (129 mg, 76%).

Ester 89

Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-(Z)-propenil-benzoico (B89)

Una suspensión de bromuro de (etil)trifenilfosfonio (371 mg, 1.0 mmol, 1.4 eq.) en THF (20 ml) se trató con KOtBu (112 mg, 1.0 mmol, 1.4 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se le agregó una solución de éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-formil-benzoico (D86) (200 mg, 0.7 mmol, 1 eq.) en THF

(10 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente; después se diluyó con AcOEt (100 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa de HCl 2N (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (EtOAc/iso-hexano: 1/1), dio el éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-(E/Z)-propenil-benzoico (B89) (135 mg, 65%) como un aceite incoloro.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 89, a partir de éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-formil-benzoico (D86) y la materia prima apropiada disponible comercialmente:

Ester
Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-vinil-benzoico (B88)
Ester metílico del ácido (Z/E)-but-1-enil-(etanosulfonil-etil-amino)-benzoico (B90)
Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-(2-metil-propenil)-benzoico (B91)

Ester 92

Ester metílico del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-isoftalámico (B92)

Una suspensión de éster monometílico del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-isoftálico (D83) (750 mg, 2.5 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (30 ml), se trató con $(COCl)_2$ 2M en CH_2Cl_2 (1.5 ml, 3.0 mmol, 1.2 eq.), seguido por unas gotas de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y

después se le agregó amoniaco acuoso al 32% (5 ml, exceso). La mezcla resultante se agitó durante 15 min y entonces se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó con una solución acuosa de HCl 2N (50 ml). El precipitado blanco resultante se filtró para dar el éster metílico del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-isoftalámico B92 (650 mg, 87%), como un sólido blanco.

Ester 93

Ester metílico del ácido 3-ciano-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (B93)

Una suspensión de éster metílico del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-isoftalámico (B92) (500 mg, 1.68 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (100 ml), se trató con NEt_3 (404 mg, 4.0 mmol, 2.4 eq.) y anhídrido trifluoroacético (378 mg, 1.8 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se trató con porciones adicionales de NEt_3 (404 mg, 4.0 mmol, 2.4 eq.) y anhídrido trifluoroacético (378 mg, 1.8 mmol, 1.1 eq.), y se agitó otros 45 min. La solución resultante se lavó con una solución acuosa de HCl 2N (50 ml) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O para dar el éster metílico del ácido 3-ciano-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (B93) (350 mg, 75%), como un sólido blanco.

305
785

Ester 94

Ester metílico del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-*N,N*-dipropil-isoftalámico (B94)

Una solución de éster metílico del ácido 5-(3-cloro-propano-1-sulfonilamino)-*N,N*-dipropil-isoftalámico (D91) (1.7 g, 4.0 mmol, 1 eq.) en EtOH (20 ml), se trató con NEt_3 (799 mg, 7.9 mmol, 2 eq.), y la mezcla se puso en reflujo durante 3 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (100 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O para dar el éster metílico del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-*N,N*-dipropil-isoftalámico (B94) (1.2 g, 78%), como un sólido blanco.

Ester 95

Ester metílico del ácido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]-tiazinan-2-il)-*N,N*-dipropil-isoftalámico (B95)

El éster 95 se preparó de manera análoga al éster 94 a partir de éster metílico del ácido 5-(4-cloro-butano-1-sulfonilamino)-*N,N*-dipropil-isoftalámico (D92).

906
786

Ester 100

Ester metílico del ácido fluoro-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-trifluorometil-benzoico (B100)

El éster metílico del ácido 3-bromo-2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico (D29a) (500 mg, 1.95 mmol, 1 eq.), Cs_2CO_3 (950 mg, 2.92 mmol, 1.5 eq.), pirrolidin-2-ona (248 mg, 2.92 mmol, 1.5 eq.), Xantphos (68 mg, 0.117 mmol, 0.06 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (36 mg, 0.039 mmol, 0.02 eq.), se pusieron en reflujo bajo argón en dioxano (7 ml) durante 18h. Después de enfriar, la mezcla se filtró y se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (AcOEt/iso-hexano: 1/4 a 1/2), dio el éster metílico del ácido fluoro-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-trifluorometil-benzoico (B100) (195 mg, 32%). $[M+H]^+$ 306.2.

Los siguientes compuestos (ésteres 101-102) se prepararon de manera análoga a la descripción 68 a partir del bromuro de arilo apropiado indicado en el cuadro siguiente, usando el complejo de 2,4,6-trialquenilciclotriboroxano-piridina apropiado, como lo describen F. Kerins y D. F. O'Shea, en *J. Org. Chem*, 2002, 67, 4968-4971:

Descripción	Bromuro de arilo	$[M+H]^+$	t.r. (min)
Ester metílico del ácido 3-(2-metil-propenil)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzoico (B101)	D9a	274.1	3.14
Ester metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-((E)-estiril)-benzoico (B102)	D9a		

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para éster *ter*-butílico del ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-

5-propil-benzoico (B116):

Ester	Alqueno	$[M+H]^+$	t.r. (min)
Ester metílico del ácido 3-isopropil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B104)	D71	248.1	2.77
Ester metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propil-benzoico B106	D72	262.1	3.04
Ester metílico del ácido 3-ciclopentil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B107)	D74	288.1	3.26
Ester metílico del ácido 3-ciclohexil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B108)	D74		
Ester *ter*-butílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-propil-benzoico (B112)	D69		

Ester 109

Ester *ter*-butílico del ácido 3-etinil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B109)

El éster 109 se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 111, de 300 mg (mmol) de éster *ter*-butílico del ácido 3-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D76), produciendo 220 mg (88%) del éster *ter*-butílico del ácido 3-etinil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B109), como un sólido blanquecino.

Ester 111

Ester *ter*-butílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etinil-benzoico (B111)

A una solución de éster *ter*-butílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-benzoico (D75) (142 mg, 0.37

294
788

mmol, 1 eq.) en tolueno (20 ml), se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral, 60%, 4 mg, 0.1 mmol, 0.3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 110°C durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster *ter*-butílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etinil-benzoico (B111) (142 mg, 118%), como un aceite amarillo claro.

Ester 116

Ester *ter*-butílico del ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzoico (B116)

A una solución de éster *ter*-butílico del ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-(E/Z)-propenil-benzoico (D68) (485 mg, 1.5 mmol, 1 eq.) en EtOH (10 ml) y H_2O (2 ml), se le agregó paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 485 mg, 5% p/p) y NH_4COOH (945 mg, 15 mmol, 10 eq.). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 1h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte del EtOH se removió al vacío y el residuo se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar el éster *ter*-butílico del ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzoico (B116) (300 mg, 70%), como un aceite incoloro.

205
789

Ester 117

3-(1,1-Dioxido-6,7-dihidro-1,2-tiazepin-2(3*H*)-il)-5-propilbenzoato de metilo (B117)

A una solución de 3-[(3-buten-1-ilsulfonil)(2-propen-1-il)amino]-5-propilbenzoato de metilo (D135) (1 g, 2.8 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (200 ml), se le agregó dicloruro de bis(triciclohexilfosfino)bencilideno-rutenio (IV) (117 mg, 0.14 mmol, 0.05 eq.), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h; después se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 9:1), dio 3-(1,1-dioxido-6,7-dihidro-1,2-tiazepin-2(3*H*)-il)-5-propilbenzoato de metilo (B117) (700 mg, 76%), como un aceite púrpura claro. $[M+H]^+$ = 324.4, t.r. = 3.10 min.

Ester 118

5-(Etilamino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (B118)

A una solución de 5-(etil{[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D155) (7 g, 17.5 mmol, 1 eq.) en EtOH (150 ml), se le agregó paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 1.4 g, 10% p/p), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 3 h. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite y la solución se concentró al vacío. El residuo se trituró con AcOEt/iso-hexano, para dar 5-(etilamino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-

pirrolidinil)benzoato de metilo (B118) (4.8 g, 98%) como un sólido verdoso claro, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 281.2, t.r. = 2.35 min.

Los siguientes ésteres se obtuvieron del precursor apropiado de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 35 (B35), usando acetaldehído en lugar de propionaldehído.

Ester	Precursor	$[M+H]^+$	t.r.(min)
3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzoato (B119)	D152	331.2	2.80
3-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluorobenzoato de metilo (B122)	D151	317.1	2.64
3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-(metiloxi)benzoato de metilo (B139)	D153	343.2	2.64

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el éster *ter*-butílico del ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzoico (B116), partiendo de su precursor apropiado:

Ester	Precursor	$[M+H]^+$	t.r.(min)
2-Fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzoato de metilo (B120)	D159	280.2	2.73
3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-propilbenzoato de metilo (B173)	D161	330.2	2.91
3-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-5-propilbenzoato de metilo (B174)	D160	-	2. 74

Ester 121

3-(2-Oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-propilbenzoato de 1,1-dimetiletilo (B121)

El 3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-propilbenzoato de 1,1-dimetiletilo (B121) se preparó de 3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de 1,1-dimetiletilo (D192), de manera análoga al procedimiento descrito para éster *ter*-butílico del ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzoico (B116). $[M+H]^+$ = 394.3, t.r. = 3.88 min.

Ester 123

3-(1,1-Dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (B123)

Un matraz se cargó bajo nitrógeno con 3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (D11) (136 mg, 0.52 mmol, 1,1 eq.), Cs_2CO_3 (216 mg, 0.66 mmol, 1.4 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (22 mg, 0.023 mmol, 0.05 eq.), Xantphos (27 mg, 0.047 mmol, 0.1 eq.) y tolueno (10 ml). Después se agregó 1,1-dióxido de 4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazina (J. Morris, D. G. Wishka, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3549-3556; 100 mg, 0.47 mmol, 1 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 5 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre H_2O y AcOEt y la fase acuosa se volvió a extraer con AcOEt. La solución orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 7/3), dio 3-

(1,1-dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (B123) (110 mg, 60%), como un aceite amarillo. $[M+H+NH_3]^+$ = 408.3, t.r. = 3.24 min.

Ester 124

3-Amino-5-(1,1-dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (B124)

El 3-amino-5-(1,1-dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-benzoato de metilo (B124) se obtuvo de 3-(1,1-dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoato de metilo (B123), de manera análoga al procedimiento de la descripción 16 (D16). $[M+H]^+$ = 361.3, t.r. = 2.91 min.

Ester 125

3-(1,1-Dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-benzoato de metilo (B125)

El 3-(1,1-dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-benzoato de metilo (B125) se obtuvo de 3-amino-5-(1,1-dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (B124), de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 35 (B35), usando acetaldehído en lugar de propionaldehído. $[M+H]^+$ = 389.4, t.r. = 3.23 min.

Ester 126

3-Ciclopentil-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (B126)

El 3-ciclopentil-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-benzoato de metilo (B126) se obtuvo de 3-(1-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo, 3-(2-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo, y 3-(3-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D265), de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 107 (B107).

Ester 127

3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)amino]-benzoato de metilo (B127)

El 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)-amino]benzoato de metilo (B127) se obtuvo de 3-amino-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoato de metilo (D194), de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 35 (B35), usando acetona en lugar de propionaldehído. $[M+H]^+$ = 327.2, t.r. = 2.82 min.

Ester 128

3-[Etil(metil)amino]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de 1,1-dimetiletilo (B128)

El 3-[etil(metil)amino]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de 1,1-

dimetiletilo (B128) se obtuvo de 3-(metilamino)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de 1,1-dimetiletilo (B32), de manera análoga al procedimiento que se describe para el éster 35 (B35), usando acetaldehído en lugar de propionaldehído. $[M+H]^+$ = 319.4, t.r. = 3.17 min.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de sus precursores correspondientes de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 35 (B35), usando acetaldehído en lugar de propionaldehído y el precursor apropiado indicado en el cuadro siguiente.

Ester	Precursor	$[M+H]^+$	t.r.(min)
3-(Etilamino)-4-metil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (B129)	D184	277.1	2.63
3-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-4-metilbenzoato de metilo (B130)	D186	313.1	2.79
3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-4-metilbenzoato de metilo (B131)	D188	327.1	2.93
3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-4-(metiloxi)benzoato de metilo (B132)	D187	343.1	2.90
3-(Etilamino)-4-(metiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (B133)	D183	293.1	2.64
3-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-5-etilamino)-4-(metiloxi)benzoato de metilo (B134)	D185	329.1	2.79

Ester 135

3-(Dietilamino)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-metilbenzoato de metilo (B135)

El 3-(dietilamino)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-metilbenzoato de metilo (B135) se obtuvo como un subproducto durante la síntesis de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-4-metil-

benzoato de metilo (B131) a partir de 3-amino-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-metilbenzoato de metilo (D188). $[M+H]^+$ = 355.1, t.r. = 2.95 min.

Ester 136

3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (B136)

A una solución de 3-{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (D170) (650 mg, 1.72 mmol, 1 eq.) en EtOH (50 ml), se le agregó NEt_3 (500 µl, 3.6 mmol, 2.1 eq.) y la solución resultante se puso en reflujo durante 6 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (iso-hexano/AcOEt: 3/1), dio 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]benzoato de metilo (B136) (450 mg, 77%), como un aceite amarillo claro. $[M+H]^+$ = 340.0, t.r. = 3.14 min.

Ester 138

3-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (B138)

El 3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (B138) se obtuvo de 3-[(4-clorobutanoil)amino]-5-(1,1-dioxido-2-

isotiazolidinil)benzoato de metilo (D195), de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 27 (B27). $[M+H]^+$ = 339.0, t.r. = 2.41 min.

Ester 140

1-Etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (B140)

A una solución de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (B154) (500 mg, 1.94 mmol, 1 eq.) en DMF (10 ml), a temperatura ambiente, se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral, 60%, 84 mg, 2.1 mmol, 1.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó 15 min. Se le agregó yoduro de etilo (200 µl, 2.5 mmol, 1.3 eq.) y la solución resultante se agitó durante 30 min y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (AcOEt/iso-hexano: 1/4 a 1/1), dio 1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (B140) (400 mg, 72%), como un sólido blanquecino. $[M+H]^+$ = 287.0, t.r. = 2.73 min.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de sus precursores correspondientes de manera análoga al procedimiento de la descripción 2 (D2):

Ester	Precursor	$[M+H]^+$	t.r.(min)
3-Etil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B141)	D225		
1-Etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (B149)	D227		
1-Etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (B152)	D229	288.4	2.20
4-(2-Oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (B154)	D228	259.0	2.22
3-Metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B160)	D224		
3-(1-Metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B161)	D226		
4-Etil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxilato de metilo (B171)	D230	304.3	2.52

Ester 142

3-Etil-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B142)

A una solución de 3-etil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B141) (658 mg, 2.3 mmol, 1 eq.) en DMF (10 ml), a temperatura ambiente, se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral, 60%, 120 mg, 3.0 mmol, 1.3 eq.), y la mezcla resultante se agitó 15 min a esta temperatura. Se le agregó yoduro de etilo (187 µl, 3.0 mmol, 1.3 eq.) y la solución resultante se agitó durante 30 min y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con iso-hexano para dar 3-etil-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (620 mg, 90%) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Ester 143

4-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (B143)

A una solución de 4-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino]-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D241) (900 mg, 2.5 mmol, 1 eq.) en EtOH (100 ml), se le agregó NEt_3 (1 ml, 7.3 mmol, 3 eq.), y la solución resultante se puso en reflujo durante 1.5 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N; se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (B143) (386 mg, 48%) como un aceite pardo, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Ester 144

7-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B144)

El 7-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B144) se obtuvo de 7-[[(3-cloropropil)sulfonil]amino]-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D243), de manera análoga al procedimiento descrito para 4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (B143). $[M+H]^+$ = 337.1, t.r. = 3.23 min.

2/15
799

Ester 145

4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (B145)

A una solución de 1-acetil-4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D235) (300 mg, 0.85 mmol, 1 eq.) en THF (20 ml), a temperatura ambiente, se le agregó BH_3 (1.5 M en THF, 2 ml, 3 mmol, 3.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se le agregó EtOH (5 ml) y la mezcla resultante se concentró al vacío después de 5 min. El residuo se dividió entre una solución acuosa de HCl 2N (20 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml), y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 3 h. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (AcOEt/iso-hexano: 1/2), dio 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (B145) (200 mg, 70%) como un sólido de color amarillo muy claro. $[M+H]^+$ = 339.2, t.r. = 2.92 min.

Ester 146

7-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B146)

El 7-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B146) se preparó de 7-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B144), de manera análoga al procedimiento

descrito para el éster 142 (B142).

Ester 147

4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (B147)

A una solución de 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D231) (180 mg, 0.58 mmol, 1 eq.) en DMF (3 ml), a temperatura ambiente, se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral, 60%, 24 mg, 0.6 mmol, 1 eq.) y la mezcla resultante se agitó 15 min a esta temperatura. Se le agregó yoduro de etilo (64 µl, 0.8 mmol, 1.4 eq.) y la solución resultante se agitó durante 1 h; después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice, dio 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (B147) (110 mg, 51 %), como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 337.0, t.r. = 2.82 min.

Ester 148

7-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B148)

A una solución de 7-{[(4-clorobutil)sulfonil]amino}-3-etil-1*H*-indol-

5-carboxilato de etilo (D242) (230 mg, 0.59 mmol, 1 eq.) en EtOH (10 ml), se le agregó NEt_3 (249 µl, 1.78 mmol, 3 eq.), y la solución resultante se agitó a 70°C durante 3 h. Se le agregó NEt_3 (1 ml, exceso), y la solución se agitó a la misma temperatura durante 15 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (AcOEt/iso-hexano: 3/7), dio 7-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B148) (150 mg, 72%), como un aceite incoloro. $[M-H]^-$ = 349.3, t.r. = 3.10 min.

Ester 150

4-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (B150)

El 4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (B150) se obtuvo de 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D239), de manera análoga al procedimiento descrito para 4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (B153). $[M+H]^+$ = 324.5, t.r. = 2.10 min.

Ester 151

4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (B151)

A una solución de 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (D253) (230 mg, 0.74 mmol, 1 eq.) en DMF (10 ml), a temperatura ambiente, se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral, 60%, 33 mg, 0.82 mmol, 1.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó 5 min a esta temperatura. Se le agregó yoduro de etilo (66 µl, 0.82 mmol, 1.1 eq.), y la solución resultante se agitó durante 30 min a 60°C; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa de ácido cítrico al 5%. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se saturó con NaCl y se extrajo dos veces con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo (B151) (400 mg, 160%) como un aceite viscoso de color amarillo claro, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 338.1, t.r. = 2.43 min.

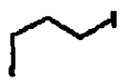
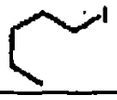
Ester 153

4-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (B153)

A una solución de 4-{bis[(3-cloropropil)sulfonil]amino}-1-etil-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (D237) (1.5 g, 3 mmol, 1 eq.) en EtOH (20 ml),

se le agregó NEt_3 (920 µl, 6.6 mmol, 2.2 eq.), y la solución resultante se puso en reflujo durante 3 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 2N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con AcOEt/iso-hexano, para dar 4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (B153) como un sólido pardo claro que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. $[M+H]^+$ = 324.5, t.r. = 2.35 min.

Los siguientes compuestos se obtuvieron del éster 154 (B154) de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 140 (B140), usando el reactivo de alquilación apropiado:

Ester	Reactivo de alquilación	$[M+H]^+$	t.r.(min)
1-Metil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (B156)		273.0	2.52
1-Butil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (B157)		315.1	3.10
4-(2-Oxo-1-pirrolidinil)-1-pentil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (B158)			

Ester 159

3-Metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxilato de metilo (B159)

El 3-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxilato de metilo (B159) se obtuvo de 3-yodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-4-(2-propen-1-iloxi)benzoato de metilo (D259), de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 163 (B163). $[M+H]^+$ = 274.0, t.r. = 2.97 min.

Ester 162

1-Metil-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B162)

El 1-metil-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B162) se obtuvo de 3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxilato etilo (B161), usando un procedimiento análogo al de 3-etil-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxilato etilo (B142).

Ester 163

3-Etil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxilato de metilo (B163)

A una solución de 4-[(2*E*/*Z*)-2-buten-1-iloxi]-3-yodo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoato de metilo (D258) (1.4 g, 3.37 mmol, 1 eq.) en DMF (20 ml), a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó $Pd(OAc)_2$ (38 mg, 0.17 mmol, 0.05 eq.), NaCOOH (688 mg, 10.1 mmol, 3 eq.), Na_2CO_3 (893 mg,

8.4 mmol, 2.5 eq.) y NBu_4Cl (845 mg, 3.71 mmol, 1.1 eq.). La suspensión resultante se agitó bajo nitrógeno a 120°C durante 1 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y H_2O y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (isohexano/AcOEt: 1/1), dio 3-etil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxilato de metilo (B163) (250 mg, 26%) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 288.1, t.r. = 3.02 min.

Ester 164

4-(Etiloxi)-3-[etil(propanoil)amino]-5-(1-metiletil)benzoato de metilo (B164)

El 4-(etiloxi)-3-[etil(propanoil)amino]-5-(1-metiletil)benzoato de metilo (B164) se obtuvo de 4-metil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2*H*-cromeno-6-carboxilato de metilo y 4-(etiloxi)-3-[etil(propanoil)amino]-5-(1-metiletenil)benzoato de metilo (D261), de manera análoga al procedimiento descrito para éster *ter*-butílico del ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzoico (B116).

Ester 165

3-Etil-7-(2-oxo-1-piperidinil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B165)

A una solución de 3-etil-7-yodo-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo

(D190) (1 g, 2.91 mmol, 1 eq.) en tolueno (10 ml), se le agregó 2-piperidinona (346 mg, 3.50 mmol, 1.2 eq.), K_3PO_4 (1.24 g, 5.83 mmol, 2 eq.), CuI (56 mg, 0.29 mmol, 0.1 eq.) y dimetiletilendiamina (62 µl, 0.58 mmol, 0.2 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 15 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y H_2O y las capas se separaron. La fase orgánica se secó bajo $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (AcOEt/iso-hexano: 1/0), dio 3-etil-7-(2-oxo-1-piperidinil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B165) (250 mg, 27%) como un sólido blanquecino. $[M+H]^+$ = 315.4, t.r. = 2.98 min.

Ester 166

3-Etil-7-(2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B166)

El 3-etil-7-(2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (B166) se obtuvo de 3-etil-7-yodo-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (D166), de manera análoga al procedimiento descrito para 3-bromo-5-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)benzoato de 1,1-dimetiletilo (D190), usando 4-fenil-2-pirrolidinona (Koelsch, *J. Am. Chem. Soc.* 1943, (65), p. 2093) en lugar de 5-fenil-2-piperidinona. $[M+H]^+$ = 377.2, t.r. = 3.60 min.

Ester 167

1-Etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (B167)

A una solución de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de etilmetilo (D249) (400 mg, 1.54 mmol, 1 eq.) en DMF (10 ml), a temperatura ambiente, se le agregó NaH (dispersión en aceite mineral, 60%, 68 mg, 1.69 mmol, 1.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó 5 min a esta temperatura. Se le agregó yoduro de etilo (135 µl, 1.69 mmol, 1.1 eq.) y la solución resultante se agitó durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (AcOEt/iso-hexano: 100/0), dio 1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxilato de metilo (270 mg, 61%), como un aceite amarillo claro. $[M+H]^+$ = 289.3, t.r. = 2.47 min.

Ester 168

3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)benzoato de metilo (B168)

El 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)benzoato de metilo (B168) se obtuvo de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-hidroxibenzoato de metilo (D268), de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 18 (B18) de la descripción 41 (D41).

Ester 169

3-Ciclopentil-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (B169)

El 3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (B169) se obtuvo de 3-(3-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo, 3-(2-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo y 3-(1-ciclopenten-1-il)-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoato de metilo (D264), de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 107 (B107).

Ester 170

3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]-benzoato de metilo (B170)

El 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]-benzoato de metilo (B170) se obtuvo de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-hidroxibenzoato de metilo (D268), de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 18 (B18) de la descripción 41 (D41), usando 2-yodopropano en lugar de yodoetano.

Ester 172

8-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalinacarboxilato de metilo (B172)

El 8-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-6-

quinoxalincarboxilato de metilo (B172) se obtuvo de 8-[bis[(3-cloropropil)-sulfonil]amino)-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxilato de metilo (D238), de manera análoga al procedimiento descrito para 4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (B153). $[M+H]^+$ = 340.2, t.r. = 3.32 min.

Ester 175

3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-[(1-metiletil)-amino]benzoato de metilo (B175)

El 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-[(1-metiletil)amino]benzoato de metilo (B175) se obtuvo de la descripción 152 (D152) de manera análoga al procedimiento descrito para el éster 43 (B43), usando acetona en lugar de 3-pentanona.

Ester 176

5-Ciclopentil-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (B176)

El 5-ciclopentil-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (B176) se obtuvo de la descripción (D269) de manera análoga al procedimiento descrito para el éster B116 (B116).

Preparación de epóxidos

Epóxido K1

{(1S)-2-(3,5-Difluorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (K1)

El {(1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (K1) se obtuvo de 3,5-difluoro-L-fenilalaninato (D299), de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de E.U.A. No. 2003/0004360 A1.

Los siguientes epóxidos se obtuvieron de manera análoga al procedimiento descrito para el epóxido K1, usando el alaninato apropiado:

Epóxido	Precursor
{(1S)-2-(3-fluorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (K2)	D300
{(1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (K3)	D301
{(1S)-2-(2-clorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (K4)	D302
{(1S)-2-(3-clorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (K5)	D303
{(1S)-2-(4-clorofenil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (K6)	D304
[(1S)-1-[(2S)-2-oxiranil]-2-(2-tienil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (K7)	D305
[(1S)-1-[(2S)-2-oxiranil]-2-(3-tienil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (K8)	D306
{(1S)-2-(2-furanil)-1-[(2S)-2-oxiranil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (K9)	D307
[(1S)-1-[(2S)-2-oxiranil]-2-(2-piridinil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (K10)	D308
[(1S)-1-[(2S)-2-oxiranil]-2-(1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (K11)	D309
[(1S)-1-[(2S)-2-oxiranil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (K12)	D310
[(1S)-1-[(2S)-2-oxiranil]-2-(3-piridinil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (K13)	D311

Preparación de aminas BOC-protegidas

Amina BOC-protegida 1 (H1)

Ester *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-1-bencil-3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propil)-carbámico (H1)

El éster *ter*-butílico del ácido ((S)-(S)-1-oxiranil-2-fenil-etil)-carbámico (D101) (10 g, 38 mmol, 1 eq.) [Chirex 1819W94 Lote #9924382] se disolvió en EtOH (100 ml) y se le agregó ciclohexilamina (13 ml, 114 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla se enfrió y el solvente se removió por evaporación al vacío. El sólido blanco resultante se lavó con H_2O y después con Et_2O, antes de secar al vacío, para dar el éster *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-1-bencil-3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propil)-carbámico (H1) (9.0 g, 66%). $[M+H]^+ = 363.2$.

Las aminas BOC-protegidas H2-H20, H24-H33 y H36 se prepararon de manera análoga a la amina BOC-protegida H1, sustituyendo la ciclohexilamina con las aminas indicadas en el cuadro siguiente (a menos que las aminas estuvieran disponibles comercialmente):

Amina BOC-protegida	Precursor
Ester *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-1-bencil-3-ciclobutilamino-2-hidroxi-propil)-carbámico (H2)	-
Ester *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-isobutilamino-propil)-carbámico (H3)	-
Ester *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-propilamino-propil)-carbámico (H4)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(1,1,5-trimetil-hexilamino)-propil]-carbámico (H5)	F5

Amina BOC-protegida	Precursor
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (H6)	F6
Ester *ter*-butílico del ácido {(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-propil}-carbámico (H7)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(1-metil-1-fenil-etilamino)-propil]-carbámico (H8)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(3-metil-butilamino)-propil]-carbámico (H9)	-
Ester *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-1-bencil-3-*ter*-butilamino-2-hidroxi-propil)-carbámico (H10)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometoxi-bencilamino)-propil]-carbámico (H11)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamino)-propil]-carbámico (H12)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (H13)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-carbámico (H14)	-
Ester *ter*-butílico del ácido {(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etilamino]-propil}-carbámico (H15)	F15
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)-propil]-carbámico (H16)	-
Ester *ter*-butílico del ácido {(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-propil}-carbámico (H17)	-
Ester *ter*-butílico del ácido {(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-propil}-carbámico (H18)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(5-metil-hexilamino)-propil]-carbámico (H19)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (H20)	-
Ester *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-1-bencil-3-etilamino-2-hidroxi-propil)-carbámico (H24)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-3-(bis-trifluorometil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (H25)	-
Ester *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-1-bencil-3-ciclopropilamino-2-hidroxi-propil)-carbámico (H26)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(4-metoxi-bencilamino)-propil]-carbámico (H27)	-
Ester *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-isopropilamino-propil)-carbámico (H28)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(2-metoxi-bencilamino)-propil]-carbámico (H29)	-

Amina BOC-protegida	Precursor
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-((S)-1-fenil-etilamino)-propil]-carbámico (H30)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-((R)-1-fenil-etilamino)-propil]-carbámico (H31)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(4-metil-pentilamino)-propil]-carbámico (H32)	-
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-((R)-2-hidroxi-1-isobutilcarbamoil-pentilamino)-propil]-carbámico (H33)	F33
Ester *ter*-butílico del ácido [(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-((S)-1-isobutilcarbamoil-pentilamino)-propil]-carbámico (H36)	F36

Las aminas BOC-protegidas H40-H114 se prepararon de manera análoga a la amina BOC-protegida H1, sustituyendo la ciclohexilamina con las aminas indicadas en el cuadro siguiente (a menos que las aminas estuvieran disponibles comercialmente):

Amina BOC-protegida	Precursor
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H40)	F40
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-[3-(metiloxi)fenil]ciclohexil}amino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H41)	F41
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H42)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H43)	
[(1S,2R)-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H44)	
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H45)	
[(1S,2R)-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H46)	
[(1S,2R)-3-({[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H47)	
[(1S,2R)-3-[(1,1-dimetilhexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H48)	F48
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H49)	

814 230

Amina BOC-protegida	Precursor
[(1S,2R)-3-[(1S)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H50)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H51)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[6-(metiloxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H52	F52
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H53)	
[(1S,2R)-3-({1,1-dimetil-2-[(2-metilpropil)tio]etil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H54)	F54
[(1S,2R)-3-{[1,1-dimetil-2-(feniloxi)etil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H55)	F55
[(1S,2R)-3-({1,1-dimetil-2-[(fenilmetil)oxi]etil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H56)	F56
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[3-(metiloxi)fenil]amino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H57)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({2-[3-trifluorometil)fenil]etil}amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H58)	
[(1S,2R)-3-[(1,1-dimetil-2-feniletil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H59)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[2-(1-naftalenil)etil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H60)	
[(1S,2R)-3-({1,1-dimetil-2-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H61)	F61
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(fenilamino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H62)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-[3-(metiloxi)fenil]ciclopropil}amino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H63)	F63
[(1S,2R)-3-[(ciclohexilmetil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H64)	
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H65)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H66)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilpropil)amino]-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H67)	
[(1S,2R)-3-{[4-(1,1-dimetiletil)ciclohexil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H68)	
[(1S,2R)-3-[(1-etilciclobutil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H69)	F69
[1S,2R)-3-({1,1-dimetil-2-[(2-metilpropil)oxi]etil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H70)	F70

Amina BOC-protegida	Precursor
[(1S,2R)-3-({1,1-dimetil-2-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]etil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H71)	F71
[(1S,2R)-3-[(1R)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H72)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(4-metilpentil)ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H73)	F73
[(1S,2R)-3-[(1-etilciclopropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H74)	F74
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(1-metiletil)ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H75)	F75
[(1S,2R)-3-(butilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H76)	
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propilciclopropil)amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H77)	F77
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(3-metilbutil)ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H78)	F78
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(2-metilpropil)ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H79)	F79
[(1S,2R)-3-({1-[(3-clorofenil)metil]ciclopropil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H80)	F80
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilciclohexil)amino]-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H81)	F81
[(1S,2R)-3-[(2S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H82)	
[(1S,2R)-3-[(4,4-dimetilciclohexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H83)	F83
((1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]amino}propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (H84)	
((1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]amino}propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (H85)	
[(1S,2R)-3-[(2,2-dimetilciclohexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H86)	F86
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(pentilamino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H87)	
[(1S,2R)-3-(hexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H88)	
[(1S,2R)-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H89)	
[(1S,2R)-3-[(1,1-dimetilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H90)	
[(1S,2R)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H91)	

Amina BOC-protegida	Precursor
[(1S,2R)-3-[(3,3-dimetilciclopentil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H92)	F92
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-(metilamino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H93)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H94)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H95)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({2-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H96)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({2-[4-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H97)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({2-[2-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H98)	
[(1S,2R)-3-{[2-(2-clorofenil)etil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H99)	
[(1S,2R)-3-{[2-(3-clorofenil)etil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H100)	
[(1S,2R)-3-{[2-(4-clorofenil)etil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H101)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[2-(4-metilfenil)etil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H102)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[2-(2-metilfenil)etil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H103)	
[(1S,2R)-3-{[2-(3,4-diclorofenil)etil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H104)	
[(1S,2R)-3-{[2-(2,4-diclorofenil)etil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H105)	
[(1S,2R)-3-({2-[3,5-bis(metiloxi)fenil]etil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H106)	
[(1S,2R)-3-({2-[2,3-bis(metiloxi)fenil]etil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H107)	
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(fenilmetil)amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H108)	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(2-feniletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H109)	
[(1S,2R)-3-[(1-etilciclohexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H110)	F110
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilciclopentil)amino]-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H111)	F111

Amina BOC-protegida	Precursor
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propilciclopentil)-amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H112)	F112
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propilciclohexil)-amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H113)	F113
[(1S,2R)-3-{[2-(3-clorofenil)-1,1-dimetiletil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H114)	F114

Las siguientes aminas BOC-protegidas H115-H147 se prepararon de manera análoga a la amina BOC-protegida H1, usando el epóxido apropiado y la amina apropiada indicada en el siguiente cuadro (solo se dan las aminas no comerciales):

Amina BOC-protegida	Epóxido	Amina
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(3-piridinilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H115)	K13	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H116)	K11	
[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H117)	K11	
[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetilhexil)amino]-2-hidroxi-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H118)	K11	
[(1S,2R)-1-(2-furanilmetil)-2-hidroxi-3-({[3-metiloxi)-fenil]metil}amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H119)	K9	
[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-1-(2-furanilmetil)-2-hidroxipropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H120)	K9	
[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetilhexil)amino]-1-(2-furanilmetil)-2-hidroxipropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H121)	K9	
{(1S,2R)-1-(2-furanilmetil)-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H122)	K9	F5
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(2-piridinilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H123)	K10	
[(1S,2R)-1-[(4-clorofenil)metil]-3-ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H124)	K6	

818-234

Amina BOC-protegida	Epóxido	Amina
[(1S,2R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H125)	K6	
[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H126)	K1	
[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H 127)	K1	
{(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-[(1,5-dimetilhexil)amino]-2-hidroxipropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H128)	K1	
{(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxipropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H129)	K1	
{(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H130)	K1	F5
[(1S,2R)-1-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H131)	K3	
{(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-1-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-hidroxipropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H132)	K3	
{(1S,2R)-1-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H133)	K3	F5
[(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H 134)	K5	
[(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H135)	K5	
[(1S,2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H136)	K4	
[(1S,2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H137)	K4	
{(1S,2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-3-[(1,5-dimetilhexil)amino]-2-hidroxipropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H138)	K4	
{(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-3-[(1,5-dimetilhexil)-amino]-2-hidroxipropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H139)	K5	
[(1S,2R)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)-fenil]metil}amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H140)	K2	

Amina BOC-protegida	Epóxido	Amina
{(1S,2R)-3-[(1,5-dimetilhexil)amino]-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxipropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H141)	K2	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(2-tienilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H142)	K7	
[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetilhexil)amino]-2-hidroxi-1-(2-tienilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H143)	K7	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H144)	K12	
[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetilhexil)amino]-2-hidroxi-1-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H145)	K12	
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(3-tienilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H146)	K8	
[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetilhexil)amino]-2-hidroxi-1-(3-tienilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H147)	K8	

Las aminas BOC-protegidas H148-H156 se prepararon de manera análoga a la amina BOC-protegida H1, sustituyendo la ciclohexilamina con las aminas indicadas en el cuadro siguiente (si las aminas no están disponibles comercialmente):

Amina BOC-protegida	Precursor
{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propilciclobutil)amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (H148)	F148
[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(1-metiletil)ciclobutil]amino}-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H149)	F149
[(1S,2R)-3-({1-[(3-clorofenil)metil]ciclobutil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H150)	F150
[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilamino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H151)	

Amina BOC-protegida	Precursor
[(1S,2R)-3-[(1*r*,4*R*)-biciclo[2.2.1]hept-1-ilamino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H152)	
[(1S,2R)-3-(biciclo[2.2.2]oct-1-ilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H153)	
[(1S,2R)-3-{[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H154)	
[(1S,2R)-3-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H155)	F155
[(1S,2R)-3-({(3,4-bis(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H 156)	

Amina BOC-protegida H157

[(1S,2R)-3-{[(3-Etil-5-isoxazolil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H157)

El [(1S,2R)-3-[[(3-etil-5-isoxazolil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (H157) se preparó de la descripción F157, de manera análoga al procedimiento descrito para la amina BOC-protegida H1.

Preparación de ácidos

Acido 1

Acido 3-metilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A1)

A una solución de éster metílico del ácido 3-metilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B1) (115 mg, 0.433 mmol, 1 eq.) en MeOH (8 ml), se le agregó una solución acuosa de NaOH 2N (0.65 ml, 1.3 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 4 h, se le agregó una solución acuosa de

NaOH 2N (1 ml, mmol, eq.), y la solución resultante se agitó durante 16 h; después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O y se extrajo con Et_2O. La capa acuosa se acidificó usando una solución acuosa de HCl 2N, y el precipitado blanco formado se extrajo dos veces con AcOEt. La solución orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, para dar ácido 3-metilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A1) (109 mg, 100%), como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 252.0, t.r. = 2.61 min.

Acido 2

Acido 3-etilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A2)

El ácido 2 se preparó de 125 mg (0.426 mmol) de éster metílico del ácido 3-metilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B2), de manera análoga al ácido 1, produciendo 11 mg (98%) de ácido 3-metilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A2) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 266.1, t.r. = 2.82 min.

Acido 3

Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanil-benzoico (A3)

A una solución de éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanil-benzoico (B3) (144 mg, 0.48 mmol, 1 eq.) en MeOH (10 ml), se le agregó una solución acuosa de NaOH 2N (2.4 ml, 4.8 mmol, 10 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante

3.5 h y a 40 °C durante 1 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O y se extrajo con Et_2O. La capa acuosa se acidificó con solución acuosa de HCl 2N y el precipitado blanco formado se extrajo dos veces con AcOEt. La solución orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, para dar ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanil-benzoico (A3) (136 mg, 100%), como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 288.0, t.r. = 2.63 min

Acido 4

Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanil-benzoico (A4)

A una solución de éster etílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanil-benzoico (B4) (145 mg, 0.44 mmol, 1 eq.) en MeOH (5 ml), se le agregó una solución acuosa de NaOH 2N (2.2 ml, 4.4 mmol, 10 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O y se extrajo con Et_2O. La capa acuosa se acidificó con solución acuosa de HCl 2N y el precipitado blanco formado se extrajo dos veces con AcOEt. La solución orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, para dar ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanil-benzoico (A4) (133 mg, 100%) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 302.0, t.r. = 2.83 min.

QB-239

Acido 5

Acido 3-metanosulfonil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A5)

A una solución de ácido 3-metilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A1) (59 mg, 0.235 mmol, 1 eq.) en MeOH/H_2O (3:1, 24 ml), se le agregó oxona (578 mg, 0.94 mol, 4 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 50 min y después se concentró al vacío. El residuo se dividió entre AcOEt y H_2O y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, para dar un sólido que se trituró con Et_2O, para dar ácido 3-metanosulfonil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A5) (57 mg, 86%) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 284.0, t.r. = 2.05 min.

Acido 6

Acido 3-etanosulfonil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A6)

El ácido 6 se preparó de 59 mg (0.22 mmol) de ácido 3-etilsulfanil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A2), de manera análoga al ácido 5, produciendo 59 mg (89%) de ácido 3-etanosulfonil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A6) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 298.0, t.r. = 2.08 min.

Acido 7

Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metanosulfonil-benzoico (A7)

El ácido 7 se preparó de 78 mg (0.27 mmol) de ácido 3-(1,1-

dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanil-benzoico (A3), de manera análoga al ácido 6, produciendo 78 mg (90%) de ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metanosulfonil-benzoico (A7) como un sólido blanco. $[M-H]^-$ = 318.0, t.r. = 2.07 min.

Acido 8

Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etanosulfonil-benzoico (A8)

El ácido 8 se preparó de 72 mg (0.24 mmol) de ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanil-benzoico (A4) (73 mg, 91 %), de manera análoga al ácido 7, produciendo ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etanosulfonil-benzoico A8, como un sólido blanco. $[M-H]^-$ = 332.0, t.r. = 2.14 min.

Los ácidos A9-A15 se prepararon del éster correspondiente indicado en el cuadro siguiente, usando un procedimiento análogo al que se describe para A113 o A114 (indicado en el cuadro siguiente).

Acido	Procedimiento	Ester
Acido 3-metoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzoico (A9)	A113	B9
Acido 3-propoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzoico (A10)	A113	B10
Acido 3-etoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzoico (A11)	A113	B11
Acido 3-isopropoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzoico (A12)	A113	B12
Acido 3-pentoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)benzoico (A13)	A113	B13
Acido 3-(2-metoxi-etoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A14)	A113	B14
Acido 3-(3-hidroxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A15)	A113	B15

Acido 16

Acido 3-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A16)

El ácido 16 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al que se describe para el éster 15, a partir de ácido 3-(2-benciloxi-etoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (D40).

Los ácidos A17-A22 y A24-A27 se prepararon del éster correspondiente indicado en el cuadro siguiente, usando un procedimiento análogo al de A113 o A114 (indicado en el cuadro siguiente).

Acido	Procedimiento	Ester
Acido 3-(3-metoxi-propoxi)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A17)	A113	B17
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoxi-benzoico (A18)	A113	B18
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-isopropoxi-benzoico (A19)	A113	B19
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metoxi-benzoico (A20)	A113	B20
Acido 3-(1,1-Dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-propoxi-benzoico (A21)	A113	B21
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-pentoxi-benzoico (A22)	A113	B22
Acido 3,5-bis-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A24)	A113	B24
Acido 4-cloro-3,5-bis-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A25)	A113	B25
Acido 4-metoxi-3,5-bis-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A26)	A113	B26
Acido 3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A27)	A113	B27

Acido 27 (Procedimiento alternativo)

Acido 3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A27)

Un matraz se cargó, bajo nitrógeno, con ácido 3-bromo-5-nitro-benzoico (D5) (12.3 g, 50 mmol, 1 eq.), Cs_2CO_3 (24.4 g, 75 mmol, 1.5 eq.),

tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (229 mg, 0.25 mmol, 0.005 eq.), Xantphos (433 mg, 0.75 mmol, 0.015 eq.) y dioxano (120 ml). Después se le agregó 2-pirrolidin-2-ona (5.7 ml, 75 mmol, 1.5 eq.) por medio de una jeringa, y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 60 h; después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O y solución acuosa de NaOH 1 N, y se extrajo dos veces con Et_2O. La fase acuosa se acidificó entonces a pH 1 y se extrajo tres veces con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar ácido 3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A27) (9.3 g, 75%), como un sólido pardo claro.

Los ácidos A28-A74 se prepararon del éster correspondiente indicado en el cuadro siguiente, usando un procedimiento análogo al de A113 o A114 (indicado en el cuadro siguiente).

Acido	Procedimiento	Ester
Acido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-piperidin-1-il-benzoico (A28)	A113	B28
Acido 3-morfolin-4-il-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A29)	A113	B29
Acido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-fenilamino-benzoico (A30)	A113	B30
Acido 3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A31)	A114	B31
Acido 3-metilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A32)	A114	B32
Acido 3-dietilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A33)	A113	B33
Acido 3-dimetilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A34)	A113	B34
Acido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propilamino-benzoico (A35)	A113	B35

Acido	Procedimiento	Ester
Acido 3-isobutilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A36)	A113	B36
Acido 3-bencilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A37)	A113	B37
Acido 3-(3-metil-butilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A38)	A113	B38
Acido 3-pentilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A39)	A113	B39
Acido 3-butilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A40)	A113	B40
Acido 3-(2,2-dimetil-propilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A41)	A113	B41
Acido 3-(ciclopropilmetil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A42)	A113	B42
Acido 3-(1-etil-propilamino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A43)	A113	B43
Acido 3-isopropilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A44)	A113	B44
Acido 3-ciclopentilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A45)	A113	B45
Acido 3-ciclohexilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A46)	A113	B46
Acido 3-(acetil-metil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A47)	A113	B47
Acido 3-(acetil-propil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A48)	A114	B48
Acido 3-(acetil-isopropil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A49)	A114	B49
Acido 3-acetilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A50)	A113	B50
Acido 3-(metanosulfonil-metil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A51)	A113	B51
Acido 3-(metanosulfonil-propil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A52)	A114	B52
Acido 3-metanosulfonilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A53)	A113	B53
Acido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzoico (A54)	A114	B54
Acido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-piperidin-1-il-benzoico (A55)	A114	B55
Acido 3-morfolin-4-il-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (A56)	A114	B56

Acido	Procedimiento	Ester
Acido 3-metilamino-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (A57)	A114	B57
Acido 3-propilamino-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (A58)	A113	B58
Acido 3-etilamino-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (A59)	A114	B59
Acido 3-dietilamino-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (A60)	A113	B60
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-morfolin-4-il-benzoico (A61)	A114	B61
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metilamino-benzoico (A62)	A114	B62
Acido 3-dietilamino-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (A63)	A113	B63
Acido 3-bencilamino-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (A64)	A113	B64
Acido 3-butilamino-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (A65)	A113	B65
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-(3-metil-butilamino)-benzoico (A66)	A113	B66
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-fenetilamino-benzoico (A67)	A113	B67
Acido 3-pentilamino-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (A68)	A113	B68
Acido 3-propilamino-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (A69)	A113	B69
Acido 3-etilamino-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (A70)	A113	B70
Acido 3-(ciclopropilmetil-amino)-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (A71)	A113	B71
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-isopropilamino-benzoico (A72)	A113	B72
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-etilamino-benzoico (A73)	A114	B73
Acido 3-ter-butoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A74)	A113	B74

Los ácidos A75-A85 se prepararon del éster correspondiente indicado en el cuadro siguiente, usando un procedimiento análogo al de A113

o A114 (indicado en el cuadro siguiente).

Acido	Procedimiento	Ester
Acido 3-metoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A75)	A114	B74
Acido 3-hidroximetil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A76)	A113	B76
Acido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-N-propil-isoftalámico (A77)	A113	B77
Acido *N,N*-dimetil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftalámico (A78)	A113	B78
Acido *N*-metil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-isoftalámico (A79)	A113	B79
Acido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-*N,N*-dipropil-isoftalámico (A80)	A113	B80
Acido 5-(2-oxo-piperidin-1-il)-*N,N*-dipropil-isoftalámico (A81)	A113	B81
Acido 3-nitro-5-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoico (A82)	A113	B82
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-fluorometil-benzoico (A83)	A113	B83
Acido 3-dimetilaminometil-5-(dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (A84)	A113	B84
Acido 3-azidometil-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (A85)	A113	B85

Acido 86

Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metoximetil-benzoico (A86)

Una suspensión de éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metanosulfoniloximetil-benzoico (D85) (200 mg, 0.55 mmol, 1 eq.) en MeOH (100 ml), se trató con solución acuosa de NaOH 2N (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (100 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa de HCl 2N (50 ml), se secó sobre

830-246

$MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O, para dar el ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metoximetil-benzoico (A86) (140 mg, 89%), como un sólido blanco.

Acido 87

Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoximetil-benzoico (A87)

Una suspensión de éster metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metanosulfoniloximetil-benzoico (D85) (200 mg, 0.55 mmol, 1 eq.) en EtOH (100 ml), se trató con solución acuosa de NaOH 2N (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (100 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa de HCl 2N (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O, para dar el ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoximetil-benzoico (A87) (100 mg, 61%), como un sólido blanco.

Los ácidos A88-95 y A100-A102 se prepararon del éster correspondiente indicado en el cuadro siguiente, usando un procedimiento análogo al de A113 o A114 (indicado en el cuadro siguiente).

831 247

Acido	Procedimiento	Ester
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-vinil-benzoico (A88)	A113	B88
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-(Z/E)-propenil-benzoico (A89)	A113	B89
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-(Z/E)-butenil-benzoico (A90)	A113	B90
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-(2-metil-propenil)-benzoico (A91)	A113	B91
Acido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-isoftalámico (A92)	A113	B92
Acido 3-ciano-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzoico (A93)	A113	B93
Acido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-*N,N*-dipropil-isoftalámico (A94)	A113	B94
Acido 5-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-*N,N*-dipropil-isoftalámico (A95)	A113	B95
Acido 2-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-trifluorometil-benzoico (A100)	A113	B100
Acido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-(2-metil-propenil)-5-benzoico (A101)	A113	B101
Acido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-((E)-estiril)-benzoico (A102)	A113	B102

Los siguientes compuestos se prepararon del alqueno correspondiente, de manera análoga al procedimiento descrito para el éster *ter*-butílico del ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzoico (B116):

Acido	Alqueno	$[M+H]^+$	t.r. (min)
Ester metílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-fenetil-benzoico (A103)	A102	310.0	3.12
Acido 3-isobutil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A105)	A101	262.1	2.98

Los ácidos A104, A106-A109 y A111-A112 se prepararon del éster correspondiente indicado en el cuadro siguiente, usando un

procedimiento análogo al de A113 o A114 (indicado en el cuadro siguiente).

Acido	Procedimiento	Ester
Acido 3-isopropil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A104)	A113	B104
Acido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propil-benzoico (A106)	A113	B106
Acido 3-ciclopentil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A107)	A113	B107
Acido 3-ciclohexil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A108)	A113	B108
Acido 3-etinil-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A109)	A114	B109
Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etinil-benzoico (A111)	A114	B111
Acido 3-(1,1-Dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-propil-benzoico (A112)	A114	B112

Acido 113

Acido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzoico (A113)

A una solución de éster metílico del ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzoico (B113) (85 mg, 0.29 mmol, 1 eq.) en THF (5 ml), se le agregó solución acuosa de NaOH 1 N (0.60 ml, 0.6 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 14 h y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O y se extrajo con Et_2O. La capa acuosa se acidificó usando una solución acuosa de HCl 2N, y el precipitado blanco formado se extrajo dos veces con AcOEt. La solución orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar ácido 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzoico (A113) (77 mg, 95%), como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 275.0, t.r. = 2.72 min.

033 249

Acido 114

Acido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzoico (A114)

Una solución de éster *ter*-butílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzoico (B114) (106 mg, 0.29 mmol, 1 eq.) en DCM/TFA (1/1, 4 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. Se removieron trazas del solvente por destilación azeotrópica con tolueno. El residuo se trituró con Et_2O para dar ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzoico (A114) (86 mg, 96%), como un sólido pardo claro. $[M+H]^+$ = 311.1, t.r. = 2.75 min.

Acido 115

Acido 3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A115)

A una solución de éster metílico del ácido 3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (B115) (296 mg, 0.93 mmol, 1 eq.) en THF (10 ml), se le agregó una solución acuosa de NaOH 1N (1.8 ml, 1.8 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 14 h y después se concentró al vacío. El sólido residual se extrajo exhaustivamente con MeOH y el extracto se concentró al vacío para dar ácido 3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A115) (390 mg, 138%) como un sólido blanquecino. $[M+H]^+$ = 304.0, t.r. = 1.64 min.

Acido 116

Acido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzoico (A116)

El ácido 116 se preparó del éster 116 de manera análoga al procedimiento descrito para el ácido 114.

A117-A136, A138-A154 y A156-A176 se prepararon de los ésteres B117-B136, B138-B154 y B156-B176, respectivamente, usando un procedimiento análogo al de A113 o A114 (indicado en el cuadro siguiente).

Acido	Procedimiento	$[M+H]^+$	t.r.(min)
Acido 3-(1,1-dioxido-6,7-dihidro-1,2-tiazepin-2(3*H*)-il)-5-propilbenzoico (A117)	A113	308.0 ($[M-H]^-$	2.66
Acido 5-(etilamino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoico (A118)	A113	267.2	1.62
Acido 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5 (etilamino)-2-fluorobenzoico (A119)	A113	317.2	2.23
Acido 2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzoico (A120)	A113	266.2	2.71
Acido 3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-propilbenzoico (A121)	A114	338.2	3.37
Acido 3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluorobenzoico (A122)	A113	303.1	1.98
Acido 3-(1,1-dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-nitrobenzoico (A123)	A113	394.1	3.47
Acido 3-amino-5-(1,1-dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoico (A124)	A113	347.2	2.83
Acido 3-(1,1-dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzoico (A125)	A113	375.2	3.17
Acido 3-ciclopentil-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzoico (A126)	A113	324.0	0.88
Acido 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)amino]benzoico (A127)	A113	313.2	2.38
Acido 3-[etil(metil)amino]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoico (A128)	A114	263.3	2.15
Acido 3-(etilamino)-4-metil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoico (A129)	A113	263.1	2.30
Acido 3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-4-metilbenzoico (A130)	A113	299.0	2.44

Acido	Procedimiento	$[M+H]^+$	t.r.(min)
Acido 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-4-metilbenzoico (A131)	A113	313.1	2.59
Acido 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-4-(metiloxi)benzoico (Al32)	A113	329.1	2.57
Acido 3-(etilamino)-4-(metiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoico (A133)	A113	279.1	2.34
Acido 3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-4-(metiloxi)benzoico (A134)	A113	315.1	2.45
Acido 3-(dietilamino)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-metilbenzoico (A135)	A113	341.1	2.05
Acido 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-5-[(1*E/Z*)-1-propen-1-il]-benzoico (A136)	A113	326.0	2.87
Acido 3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoico (A138)	A113	325.3	2.10
Acido 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-etilamino)-2-(metiloxi)benzoico (A139)	A113	329.2	2.02
Acido 1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxílico (A140)	A113	273.0	2.53
Acido 3-etil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxílico (A141)	A113	273.1	2.68
Acido 3-etil-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxílico (A142)	A113	287.4	2.43
Acido 4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indol-6-carboxílico (A143)	A113	309. 3	2.40
Acido 7-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxílico (A144)	A113	309.0	2.79
Acido 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxílico (A145)	A113	325.3	2.69
Acido 7-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (A146)	A113		
Acido 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1*H*-indol-6-carboxílico (A147)	A113		
Acido 7-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxílico (A148)	A113	340.4	2.68
Acido 1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-benzoimidazol-6-carboxílico (A149)	A113	274.4	1.55
Acido 4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxílico (A150)	A113	310.2	1.98

Acido	Procedimiento	$[M+H]^+$	t.r.(min)
Acido 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxílico (A151)	A113	340.4	2.68
Acido 1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indazol-6carboxílico (A152)	A113	274.2	2.10
Acido 4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indazol-6-carboxílico (A153)	A113	310.3	2.15
Acido 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxílico (A154)	A113		
Acido 1-metil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxílico (A156)	A113	259.4	2.20
Acido 1-butil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxílico (A157)	A113	301.0	2.88
Acido 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-pentil-1*H*-indol-6-carboxílico (A158)	A113	315.1	3.06
Acido 3-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxílico (A159)	A113	260.0	2.59
Acido 3-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxílico (A160)	A113	259.1	2.48
Acido 3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxílico (A161)	A113	287.1	2.82
Acido 1-metil-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxílico (A162)	A113	301.2	2.84
Acido 3-etil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxílico (A163)	A113	274.1	2.81
Acido 4-metil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-6-carboxílico (A164)	A113		
Acido 3-etil-7-(2-oxo-1-piperidinil)-1*H*-indol-5-carboxílico (A165)	A113	287.4	2.56
Acido 3-etil-7-(2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxílico (A166)	A113	349.2	3.21
Acido 1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxílico (A167)	A113	275.2	2.38
Acido 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]benzoico (A168)	A113	314.15	0.77
Acido 3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzoico (A169)	A113	310.0	0.83
Acido 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)benzoico (A170)	A113	300.12	0.73
Acido 4-etil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxílico (A171)	A113	290.5	2.00
Acido 8-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxílico (A172)	A113	326.2	2.00

Acido	Procedimiento	$[M+H]^+$	t.r.(min)
Acido 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-propilbenzoico (A173)	A113	316.1	2.49
Acido 3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-5-propilbenzoico (A174)	A113	302.1	2.48
Acido 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-5-[(1-metiletil)amino]benzoico (A175)	A113	316.2	2.30
Acido 5-ciclopentil-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluorobenzoico (A176)	A113	342.2	2.89

Acido 137

Acido 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-5-propilbenzoico (A137)

El ácido 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-5-propilbenzoico (A137) se preparó de ácido 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-4-(metiloxi)-5-[(1*E*)-1-propen-1-il]benzoico (A136), de manera análoga al procedimiento descrito para el éster *ter*-butílico del ácido 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-5-propil-benzoico (B116).

Acido 155

Acido 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indol-6-carboxílico (A155)

A una solución de 4-amino-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (D201) (1.0 g, 5.3 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (50 ml), se le agregó piridina (0.55 g, 6.5 mmol, 1.2 eq.), cloruro de 4-cloro-1-butanosulfonilo (1.14 g, 6 mmol, 1.1 eq.) y DMAP (300 mg, 2.45 mmol, 0.5 eq.), y la mezcla resultante se agitó a

230254

temperatura ambiente durante 5h. Se le agregó NEt_3 (1 ml, 7.2 mmol, 1.3 eq.) y la solución resultante se agitó 2 h y entonces se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución acuosa 2N, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$; se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml) y se trató con una solución acuosa de NaOH 2N (10 ml, 20 mmol, exceso). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y después se removió al vacío la mayor parte del MeOH. El residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa de HCl 2N. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH: 9/1), dio ácido 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1*H*-indol-6-carboxílico (A155) (320 mg, 20%) como un sólido rosa claro. $[M+H]^+$ = 295.0, t.r. = 1.90 min.

Preparación de Aminas

Amina 1 (C1)

Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-ciclohexilamino-4-fenil-butan-2-ol (C1)

El éster *ter*-butílico del ácido ((1S,2R)-1-bencil-3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propil)-carbámico (amina BOC-protegida 1 (H1)) (9 g, 25 mmol, 1 eq.), se disolvió en MeOH (70 ml) y después se le agregó una solución 4M de HCl en dioxano (60 ml, exceso). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después los solventes se removieron por evaporación

al vacío. El residuo resultante se lavó con AcOEt y después con Et_2O, antes de secar al vacío para dar el compuesto del título (C1) como un sólido blanco (7.4g, 88%). $[M+H]^+$ 335.31.

Las aminas C2-C20, C24-C33 y C36 se prepararon de sus aminas BOC-protegidas correspondientes (H2-H20, H24-H33 y H36, respectivamente), de manera análoga a la que se describe en C1.

Para las aminas C8-C19, C25-C26 y C29-C32, el HCl 4M en dioxano se reemplazó con 3 equivalentes de ácido p-toluenosulfónico para producir las sales de ácido tosílico.

Amina	$[M+H]^+$	t.r.(min)
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-ciclobutilamino-4-fenil-butan-2-ol (C2)	235.1	0.32
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-isobutilamino-4-fenil-butan-2-ol (C3)	237.1	0.86
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-propilamino-butan-2-ol (C4)	223.1	0.43
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(1,1,5-trimetil-hexilamino)-butan-2-ol (C5)	307.2	2.22
Diclorhidrato de (S)-2-((2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butilamino)-*N*-ciclohexil-propionamida (C6)	F899	
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-4-fenil-butanol (C7)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(1-metil-1-fenil-etilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C8)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(3-metil-butilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C9)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-*ter*-butilamino-4-fenil-butan-2-ol (C10)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(3-trifluorometoxi-bencilamino)-butan-2-ol (C11)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamino)-4-fenil-butanol (C12)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C13)	362	2.9

Amina	$[M+H]^+$	t.r.(min)
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(3-metoxi-bencilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C14)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etilamino]-4-fenil-butan-2-ol (C15)	329.1	2.05
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencilamino]-butan-2-ol (C16)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-4-fenil-butan-2-ol (C17)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-4-fenil-butan-2-ol (C18)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(5-metil-hexilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C19)	-	-
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-(1,5-dimetil-hexilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C20)	293.1	2.04
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-etilamino-4-fenil-butan-2-ol (C24)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(bis-trifluorometil-bencilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C25)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilamino-4-fenil-butan-2-ol (C26)	-	-
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-(4-metoxi-bencilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C27)	-	-
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-isopropilamino-4-fenil-butan-2-ol (C28)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(2-metoxi-bencilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C29)	301.1	1.7
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-((S)-1-fenil-etilamino)-butan-2-ol (C30)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(RR)-1-fenil-etilamino)-butan-2-ol (C31)	-	-
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-(4-metil-pentilamino)-4-fenil-butan-2-ol (C32)	-	-
Diclorhidrato de isobutilamida del ácido (R)-2-((2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butilamino)-3-hidroxi-hexanoico (C33)	-	-
Diclorhidrato de isobutilamida del ácido (S)-2-((2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butilamino)-hexanoico (C36)	-	-

Las aminas C40-C114 se prepararon de sus aminas BOC-protegidas correspondientes H40-H114, respectivamente, de manera análoga a la descrita en C1.

257
041

Amina	$[M+H]^+$	t.r.(min)
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C40)	367.2	2.44
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-({1-[3-(metiloxi)fenil]ciclohexil}amino)-4-fenil-2-butanol (C41)		
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-{[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-4-fenil-2-butanol (C42)		
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-2-butanol (C43)		
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3,3-dimetilbutil)amino]-4-fenil-2-butanol (C44)	265.3	1.52
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)amino]-2-butanol (C45)	293.3	1.76
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,3-dimetilbutil)amino]-4-fenil-2-butanol (C46)	265.3	1.53
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-4-fenil-2-butanol (C47)	357.3	1.79
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,1-dimetilhexil)amino]-4-fenil-2-butanol (C48)	293.2	2.06
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-4-fenil-2-butanol (C49)	353.1	2.09
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1S)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-4-fenil-2-butanol (C50)		
Ditosilato de (1S,2R)-1-{[(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (C51)	313.1	1.83
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[6-(metiloxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino}-4-fenil-2-butanol (C52)	327. 5	1.82
Ditosilato de (1R,2S)-1-{[(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (C53)	313.4	1.56
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({1,1-dimetil-2-[(2-metilpropil)tio]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C54)		
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[1,1-dimetil-2-(feniloxi) etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C55)		
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({1,1-dimetil-2-[(fenilmetil)oxi]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C56)	343.5	1.92
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[[3-(metiloxi)fenil]-amino}-4-fenil-2-butanol (C57)	287.4	2.11
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-({2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-2-butanol (C58)	353.4	2.00
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,1-dimetil-2-feniletil)amino]-4-fenil-2-butanol (C59)	313.5	1.98
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[[2-(1-naftalenil)-etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C60)	335.4	2.04

Amina	$[M+H]^+$	t.r.(min)
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({1,1-dimetil-2-[3-metiloxi)fenil]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C61)	343.3	1.93
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(fenilamino)-2-butanol (C62)	257.4	2.06
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({1-[3-(metiloxi)fenil] ciclopropil}amino)-4-fenil-2-butanol (C63)	327.5	1.90
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(ciclohexilmetil)amino]-4-fenil-2-butanol (C64)		
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-2-butanol (C65)		
(2R,3S)-3-Amino-4-fenil-1-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilamino)-2-butanol (C66)		
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-metilpropil)amino]-4-fenil-2-butanol (C67)	-	
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-{[4-(1,1-dimetiletil)-ciclohexil]amino}-4-fenil-2-butanol (C68)	-	
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-etilciclobutil)amino]-4-fenil-2-butanol (C69)	-	
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({1,1-dimetil-2-[(2-metilpropil)oxi]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C70)	-	
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({1,1-dimetil-2-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C71)		
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1R)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-4-fenil-2-butanol (C72)	577.2	2.67
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[1-(4-metilpentil)ciclopropil]amino}-4-fenil-2-butanol (C73)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-etilciclopropil) amino]-4-fenil-2-butanol (C74)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-etilciclopropil) amino]-4-fenil-2-butanol (C75)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-(butilamino)-4-fenil-2-butanol (C76)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(1-propilciclopropil)amino]-2-butanol (C77)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[1-(3-metilbutil)ciclopropil]amino}-4-fenil-2-butanol (C78)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[1-(2-metilpropil)ciclopropil]amino}-4-fenil-2-butanol (C79)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-({1-[3-clorofenil)metil]ciclopropil}amino)-4-fenil-2-butanol (C80)		

Amina	$[M+H]^+$	t.r.(min)
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(4,4-dimetilciclohexil)amino]-4-fenil-2-butanol (C83)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]amino}-2-butanol (C84)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-{[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]amino}-2-butanol (C85)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(2,2-dimetilciclohexil)amino]-4-fenil-2-butanol (C86)		
(2R,3S)-3-Amino-1-(pentilamino)-4-fenil-2-butanol (C87)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-(hexilamino)-4-fenil-2-butanol (C88)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3,3-dimetilbutil)amino]-4-fenil-2-butanol (C89)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,1-dimetilpropil)amino]-4-fenil-2-butanol (C90)		
Clorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(ciclopropilmetil)amino]-4-fenil-2-butanol (C91)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(3,3-dimetilciclopentil)amino]-4-fenil-2-butanol (C92)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-(metilamino)-4-fenil-2-butanol (C93)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(triciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]-dec-1-ilamino)-2-butanol (C94)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilamino)-2-butanol (C95)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-({2-[3-(metiloxi)fenil]etilamino)-4-fenil-2-butanol (C96)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-({2-[4-(metiloxi)feniletil}-amino)-4-fenil-2-butanol (C97)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-amino-1-({2-[2-(metiloxi)fenil]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C98)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-amino-1-{[2-(2-clorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C99)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[2-(3-clorofenil) etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C100)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[2-(4-clorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C101)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[2-(4-metilfenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C102)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[2-(2-metilfenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C103)		

260
814.

Amina	$[M+H]^+$	t.r.(min)
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[2-(3,4-diclorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C104)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[2-(2,4-diclorofenil)etil]amino}-4-fenil-2-butanol (C105)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-({2-[3,5-bis-(metiloxi)fenil]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C106)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-({2-[2,3-bis-(metiloxi)fenil]etil}amino)-4-fenil-2-butanol (C107)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(fenilmetil)amino]-2-butanol (C108)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(2-feniletil)amino]-2-butanol (C109)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-etilciclohexil)amino]-4-fenil-2-butanol (C110)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1-metilciclopentil)-amino]-4-fenil-2-butanol (C111)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(1-propilciclopentil)amino]-2-butanol (C112)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(1-propilciclohexil)amino]-2-butanol (Cl 13)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[2-(3-clorofenil)-1,1-dimetiletil]amino}-4-fenil-2-butanol (C114)		

Las aminas C115-C147 se prepararon de sus aminas BOC-protegidas correspondientes H115-H147, respectivamente, de manera análoga a la descrita en C1.

Amina	$[M+H]^+$	t.r.(min)
Triclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-4-(3-piridinil)-2-butanol (C115)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-amino)-4-(1,3-tiazol-2-il)-2-butanol (C116)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclohexilamino)-4-(1,3-tiazol-2-il)-2-butanol (C117)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,5-dimetilhexil)amino]-4-(1,3-tiazol-2-il)-2-butanol (C118)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(2-furanil)-1-({[3-(metiloxi)fenil] metil}amino)-2-butanol (C119)		

Amina	$[M+H]^+$	t.r.(min)
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclohexilamino)-4-(2-furanil)-2-butanol (C120)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,5-dimetilhexil)-amino]-4-(2-furanil)-2-butanol (C121)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(2-furanil)-1-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]-2-butanol (C122)		
Triclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-4-(2-piridinil)-2-butanol (C123)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(4-clorofenil)-1-(ciclohexilamino)-2-butanol (C124)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(4-clorofenil)-1-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-butanol (C125)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-butanol (C126)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-butanol (C127)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(1,5-dimetilhexil)amino]-2-butanol (C128)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclohexilamino)-4-(3,5-difluorofenil)-2-butanol (C129)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorofenil)-1-[(1,1,5- trimetilhexil)amino]-2-butanol (C130)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)-1-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-butanol (C131)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-(ciclohexilamino)-4-(3,4-difluorofenil)-2-butanol (C132)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]-2-butanol (C133)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3-clorofenil)-1-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-butanol (C134)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3-clorofenil)-1-(ciclohexilamino)-2-butanol (C135)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(2-clorofenil)-1-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-butanol (C136)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(2-clorofenil)-1-(ciclohexilamino)-2-butanol (C137)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(2-clorofenil)-1-[(1,5-dimetilhexil)amino]-2-butanol (C138)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3-clorofenil)-1-[(1,5-dimetilhexil)amino]-2-butanol (C139)		

Amina	$[M+H]^+$	t.r.(min)
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-(3-fluorofenil)-1-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-butanol (C140)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,5-dimetilhexil)-amino]-4-(3-fluorofenil)-2-butanol (C141)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-4-(2-tienil)-2-butanol (C142)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,5-dimetilhexil)-amino]-4-(2-tienil)-2-butanol (C143)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-({[3-(metiloxi)-fenil]metil}amino)-4-(1*H*-pirazol-1-il)-2-butanol (C144)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,5-dimetilhexil)amino]-4-(1H-pirazol-1-il)-2-butanol (C145)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-({(3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-4-(3-tienil)-2-butanol (C146)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1,5-dimetilhexil)-amino]-4-(3-tienil)-2-butanol (C147)		

Las aminas C148-C156 se prepararon de sus aminas BOC-protegidas correspondientes H148-H156, respectivamente, de manera análoga a la descrita en C1.

Amina	$[M+H]^+$	t.r.(min)
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-[(1-propilciclobutil)amino]-2-butanol (C148)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[1-(1-metiletil)-ciclobutil]amino}-4-fenil-2-butanol (C149)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-({1-[(3-clorofenil)-metil]ciclobutil}amino)-4-fenil-2-butanol (C150)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilamino)-2-butanol (C151)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(1*r*,4*R*)-biciclo [2.2.1]-hept-1-ilamino]-4-fenil-2-butanol (C152)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-(biciclo[2.2.2]oct-1-ilamino)-4-fenil-2-butanol (C153)		
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-4-fenil-2-butanol (C154)	289.5	1.13
Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-[(4,4-difluorociclohexil)-amino]-4-fenil-2-butanol (C155)	299. 3	1.65
Ditosilato de (2R,3S)-3-amino-1-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]-metil}amino)-4-fenil-2-butanol (C156)		

Amina 157

Diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[(3-etil-5-isoxazolil)metil]-amino}-4-fenil-2-butanol (C157)

El diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-1-{[(3-etil-5-isoxazolil)-metil]amino}-4-fenil-2-butanol (C157) se obtuvo de la amina BOC-protegida H157, de manera análoga al procedimiento descrito para la amina C1.

Ejemplos

Ejemplo 1

N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-N',N'-dipropilisoftalamida (E1)

A una solución de ácido 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-*N*,*N*-dipropil-isoftalámico (A80) (66 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) en DMF (5 ml), a temperatura ambiente, se le agregó EDAC.HCl (46 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq.), HOBT (37 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq.), 4-etilmorfolina (153 µl, 1.2 mmol, 6 eq.) y diclorhidrato de (S)-2-((2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butilamino)-*N*-ciclohexil-propionamida (C6) (82 mg, 0.2 mmol, 1 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó en CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por LC preparativa / MS, dio la N-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-

etilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-N',N'-dipropilisoftalamida (E1) (78 mg, 60%), como una espuma blanca. $[M+H]^+$ = 648.3, t.r. = 2.70.

Ejemplos 2-62

Los compuestos de los ejemplos 2-62 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido y las aminas apropiadas indicadas en el siguiente cuadro:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-N',N'-dipropilisoftalamida (E2)	A80	C6	648.3	2.7
Ester metílico del ácido N-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isoftalámico (E3)	A75	C6	579.2	2.47
Ester ter-butílico del ácido N-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isoftalámico (E4)	A74	C6	621.2	2.74
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-N'-propilisoftalamida (E5)	A77	C6	606.2	2.45
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-N',N'-dimetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isoftalamida (E6)	A78	C6	592.2	2.31
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-N'-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-isoftalamida (E7)	A79	C6	578.2	2.29

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-hidroximetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E8)	A76	C6	551.2	2.28
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-((E)-estiril)benzamida (E9)	A102	C14	590.2	2.83
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-fenetilbenzamida (E10)	A103	C14	592.2	2.80
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E11)	A107	C14	556.3	2.75
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E12)	A107	C6	589.3	2.78
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-ciclohexil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E13)	A108	C6	603.3	2.86
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-3-ciclohexil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E14)	A108	C14	570.3	2.84
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propil-benzamida (E15)	A108	C14	530.2	2.64
N-(1-Bencil-3-ciclohexilamino-2-hidroxipropil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilbenzamida (E16)	A106	C1	492.2	2.61
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)propil]-3-(2-metil-propenil)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E17)	A101	C14	542.3	2.69
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino) propil]-3-isobutil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E18)	A105	C14	544.3	2.73
N-(1-Bencil-3-ciclohexilamino-2-hidroxipropil)-3-isopropil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E19)	A104	C1	492.3	2.60
N-(1-Bencil-3-ciclohexilamino-2-hidroxipropil)-3-isobutil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E20)	A105	C1	506.3	2.71

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-(1-Bencil-3-ciclohexilamino-2-hidroxipropil)-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E21)	A107	C16	518.4	2.77
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbencilamino)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E22)	A107	C16	594.4	2.97
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilbenzamida (E23)	A106	C16	568.3	2.69
N-[1-Bencil-3-(1,5-dimetilhexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilbenzamida, sal formiato (E24)	A106	C20	522.4	2.67
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-etinil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E25)	A109	C16	550.3	2. 47
N-[1-Bencil-3-(1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilbenzamida (E26)	A106	C6	563.4	2.70
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbencilamino)propil]-2-fluoro-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, sal formiato (E27)	A100	C16	612.0	2.76
ácido fórmico - 5-ciclopentil-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-benzamida (1:1) (E28)	A176	C16	662.5	3.00
ácido fórmico - 5-ciclopentil-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metoxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (1:1) (E29)	A176	C15	652.5	2.92
ácido fórmico - 5-ciclopentil-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-*N*-[(1S,2R)-3-{[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluorobenzamida (1:1) (E30)	A176	C154	612.5	2.62
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]-5-[(1-metiletil)amino]-benzamida (1:1) (E31)	A175	C16	651.5	2.78

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-[(1-metiletil)amino]-benzamida (1:1) (E32)	A175	C15	641.5	2.65
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-*N*-[(1S,2R)-3-{[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-5-[(1-metiletil)-amino]-benzamida (1:1) (E33)	A175	C154	601.5	2.34
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-*N*-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]-propil}-5-[(1-metiletil)amino]-benzamida (1:1) (E34)	A175	C5	619.6	2.94
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino) propil]-5-[(1-metiletil)amino]-benzamida (1:1) (E35)	A175	C43	577.5	2.27
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3,5-bis-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E36)	A24	C6	604.2	2.02
3-Acetilamino-N-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E37)	A50	C6	578.1	2.38
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-metanosulfonilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E38)	A53	C6	614.1	2.42
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-isopropilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E39)	A44	C6	578.2	2.59
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propilaminobenzamida (E40)	A35	C6	578.3	2.62
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-ciclopentilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E41)	A45	C6	604.2	2.69

268
852

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-dietilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E42)	A33	C6	592.2	2.69
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-morfolin-4-il-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E43)	A29	C6	606.2	2.43
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E44)	A115	C6	619.2	2.05
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-piperidin-1-il-benzamida (E45)	A28	C6	604.2	2.64
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzamida (E46)	A113	C6	590.2	2.65
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-fenilaminobenzamida (E47)	A30	C6	612.2	2.70
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-4-metoxi-3,5-bis-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E48)	A26	C6	634.2	2.36
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-4-cloro-3,5-bis-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E49)	A25	C6	638.1	2.41
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E50)	A31	C6	564.2	2.48
3-Bencilamino-N-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E51)	A37	C6	626.2	2.70

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(3-metilbutilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E52)	A38	C6	606.2	2.79
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-ciclohexilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E53)	A46	C6	618.2	2.77
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentilaminobenzamida (E54)	A39	C6	606.2	2.77
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1-etilpropilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E55)	A43	C6	606.2	2.77
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-butilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E56)	A40	C6	592.2	2.7
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2,2-dimetilpropilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E57)	A41	C6	604.2	2.78
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(ciclopropilmetilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E58)	A42	C6	590.2	2.60
3-(Acetilpropilamino)-N-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E59)	A48	C6	620.2	2.47
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(1,5-dimetilhexilamino)-2-hidroxipropil]-3-isopropilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E60)	A44	C20	537.3	2.69
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-nitro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida, sal formiato (E61)	A27	C6	566.1	2.56
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-nitro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E62)	A27	C6	566.1	2.56

270
854

Ejemplo 63

3-Amino-N-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E63)

Una mezcla de *N*-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi- propil]-3-nitro-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E62) (40 mg, 0.07 mmol, 1 eq.), Pd 10% sobre carbón (50% en húmedo, 10 mg, 12.5% p/p), NH_4COOH (55 mg, 0.90 mmol, 13 eq.), EtOH (5 ml) y H_2O (2.5 ml), se agitó a 50°C durante 2 h, y después se enfrió a temperatura ambiente; el catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite. La mayor parte del EtOH se removió al vacío y el residuo se dividió entre AcOEt y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O para dar 3-amino-*N*-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E63) (15mg, 38%), como un sólido amarillo claro. $[M+H]^+$ = 536.1, t.r. = 2.27 min.

Ejemplos 64-65

Los ejemplos 64-65 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1 a partir del ácido y las aminas apropiadas indicadas en el siguiente cuadro:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
3-(Acetilisopropilamino)-N-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E64)	A49	C6	620.2	2.44
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(metanosulfonilpropilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E65)	A52	C6	656.2	2.56

Ejemplo 66

N-[(1S,2R)-3-Amino-1-bencil-2-hidroxipropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E66)

El compuesto del ejemplo 66 (E66) se preparó de manera análoga al ejemplo 182, a partir de éster bencílico del ácido [(2R,3S)-3-({1-[3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-metanoil}-amino)-2-hidroxi-4-fenil-butil]-carbámico (D106).

Ejemplos 67-87

Los ejemplos 67-87 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido y las aminas apropiadas indicadas en el siguiente cuadro:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-ciclopropilamino-2-hidroxipropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E67)	A31	C26	451.2	2.23
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxi-bencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida, sal formiato (E68)	A31	C14	531.2	2.41
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-ciclohexilamino-2-hidroxipropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida, sal formiato (E69)	A31	C24	493.2	2.39
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-etilamino-2-hidroxipropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida, sal formiato (E70)	A31	C24	439.2	2.20
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(4-metoxibencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E71)	A31	C27	531.2	2.41
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-isopropilaminopropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida(E72)	A31	C28	453.2	2.20
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E73)	A31	C16	569.2	2.54
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E74)	A31	C12	543.1	2.92
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilamino)-2-hidroxipropil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E75)	A31	C13	593.1	3.13
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(R)-1-feniletilamino)propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E76)	A31	C31	515.2	2.38
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-((S)-1-feniletilamino)propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E77)	A31	C30	515.2	2.38
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(2-metoxibencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E78)	A31	C29	531.2	2.37
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(3,5-bis-trifluorometilbencilamino)-2-hidroxipropil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E79)	A31	C25	637.1	2.74

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(R)-1-(3-metoxifenil)-etilamino]-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E80)	A31	C7	545.2	2.41
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(S)-1-(3-metoxifenil)-etilamino]-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E81)	A31	C17	545.2	2.43
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-isobutilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E82)	A36	C6	592.2	2.66
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-dimetilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E83)	A34	C6	564.2	2.47
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(1-metil-1-feniletilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E84)	A31	C8	529.3	2.44
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-ter-butilamino-2-hidroxipropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E85)	A31	C10	467.3	2.25
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometoxibencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E86)	A31	C11	585.3	2.61
N-((1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metilbutilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E87)	A31	C9	481.3	2.38

Ejemplo 88

N-((1S,2R)-3-Amino-1-bencil-2-hidroxipropil)-3-isopropilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E88)

El compuesto del ejemplo 88 se preparó de manera análoga al ejemplo 182, a partir del éster bencílico del ácido [(2R,3S)-3-({1-[3-

isopropilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-metanoil}-amino)-2-hidroxi-4-fenil-butil]-carbámico (D107). $[M+H]^+$ = 425.2, t.r. = 2.20 min.

Ejemplos 89-102

Los compuestos de los ejemplos 89-102 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido y las aminas apropiadas indicadas en el siguiente cuadro:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-metilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E89)	A32	C6	550.3	2.37
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(metanosulfonilmetilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E90)	A51	C6	628.2	2.41
3-(Acetilmetilamino)-N-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E91)	A47	C6	592.2	2.31
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-ciclopentilamino-2-hidroxipropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E92)	A31	C18	479.2	2.31
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(4-metilpentilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E93)	A31	C32	495.3	2.51
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(5-metilhexilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E94)	A31	C19	509.3	2.62
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxipropil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida, sal formiato (E95)	A31	C20	523.3	2.68

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-ciclohexilamino-2-hidroxipropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E96)	A31	C7	493.2	2.38
N-(1-Bencil-3-ciclobutilamino-2-hidroxipropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E97)	A31	C2	465.4	2.29
N-(1-Bencil-3-cicloheptilamino-2-hidroxipropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E98)	A31	C33	507.3	2.52
N-(1-Bencil-2-hidroxi-3-isobutilaminopropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E99)	A31	C3	424.2	2.35
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(1,1,5-trimetil-hexilamino)propil]-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E100)	A31	C5	537.3	2.80
N-(1-Bencil-2-hidroxi-3-propilaminopropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E101)	A31	C4	453.2	2.29
N-{1-Bencil-2-hidroxi-3-[1-(3-metoxifenil)-1-metiletilamino]propil}-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida, sal formiato (E102)	A31	C15	559.2	2.59

Ejemplos 103-170

Los ejemplos 103-170 se prepararon por medio de aminación reductiva, usando N-((1S,2R)-3-amino-1-bencil-2-hidroxipropil)-3-etilamino-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E66), en un procedimiento análogo al descrito para E183.

Ejemplo	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(3,4-dicloro-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E103)		
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-bencilamino-2-hidroxi-propil)-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E104)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(4-fluoro-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E105)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-bencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E106)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-[(furan-2-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E107)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(quinolin-4-ilmetil)-amino]-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E108)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-bencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E109)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E110)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E111)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E112)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(2,3-dicloro-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E113)		
N-[(1S,2R)-3-(4-Acetilamino-bencilamino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E 114)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(4-ciano-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E115)		
N-((1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-fenetilamino-propil)-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E116)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(1*H*-indol-3-ilmetil)-amino]-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E117)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-fenil-butilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E118)		
N-[(1S,2R)-3-[(1*H*-Benzoimidazol-5-ilmetil)-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E119)		

Ejemplo	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(E)-3-(4-fluoro-fenil)-alilamino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E120)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(4-isopropoxi-bencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E121)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-((E)-3-*p*-tolil-alilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E122)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(2-etil-5-metil-3*H*-imidazol-4-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E123)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(2-metil-3-fenil-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E124)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxi-4-nitro-bencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E125)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(5-ciano-2-metoxi-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E126)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(ciclohex-3-enilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E127)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(2-fenil-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E128)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metilsulfanil-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E129)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(3-ciano-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E130)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E131)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(2-metoxi-5-metil-bencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E132)		
N-{(1S,2R)-3-[(Benzofuran-2-ilmetil)-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E133)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(3-fluoro-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E134)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(2-p-tolil-etilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E135)		

Ejemplo	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(dimetilamino-dimetil-propilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E136)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(1*H*-indol-5-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E137)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E138)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(2-benciloxi-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E139)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(3,4-dimetoxi-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E140)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-nitro-bencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E141)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(3-cloro-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E142)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(3-etoxi-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E143)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E144)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-2-[(tiazol-2-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E145)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E146)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-metoxi-bencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E147)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-hidroximetil-bencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E148)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[3-(4-metoxi-fenil)-propilamino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E149)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(4-dimetilaminometil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E150)		

Ejemplo	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(3,4-difluoro-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E151)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(5-metoximetil-furan-2-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E152)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-propoxi-bencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E153)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(4-ciano-3-metoxi-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E154)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-imidazol-1-il-bencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E155)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-pirimidin-5-il-bencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E156)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E157)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(6-metoxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E158)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(3-ter-butoximetil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E159)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-prop-2-iniloxi-bencilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E160)		
N-[(1S,2R)-3-(3-Acetilamino-bencilamino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E161)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[3-(3-metoxi-fenil)-propilamino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E162)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[3-(4-cloro-fenil)-propilamino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E163)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-p-tolil-propilamino)-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E164)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-bencilamino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E165)		

Ejemplo	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[3-(1*H*-pirazol-3-il)-bencilamino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E166)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[3-(1*H*-imidazol-2-il)-bencilamino]-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E167)		
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(4-fluoro-3-metoxi-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E168)		
N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[2,2-dimetil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E169)		
N-{(1S,2R)-3-[(Benzotiazol-6-ilmetil)-amino]-1-bencil-2-hidroxi-propil}-3-etilamino-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzamida (E170)		

Ejemplos 171-181

Los compuestos de los ejemplos 171-181 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido y las aminas apropiadas indicadas en el siguiente cuadro:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-propoxibenzamida, sal formiato (E171)	A10	C6	579.4	2.34
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-metoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E172)	A9	C6	551.2	2.09
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-isopropoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E173)	A12	C6	579.2	2.68

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(3-hidroxipropoxi)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E174)	A15	C6	595.2	2.40
N-[(1S,2R)-1-Bencil)-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(3-metoxipropoxi)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E175)	A17	C6	609.2	2.59
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-hidroxietoxi)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E176)	A16	C6	581.1	2.36
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-metoxietoxi)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E177)	A14	C6	595.2	2.50
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentoxibenzamida (E178)	A13	C6	607.2	2.87
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-((S)-1-isobutilcarbamoil-pentilamino)-propil]-3-isopropoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E179)	A12	C36	595.2	2.75
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)propil]-3-isopropoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E180)	A12	C14	546.1	2.59
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-etoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E181)	A11	C6	565.2	2.54

Ejemplo 182

N-((1S,2R)-3-Amino-1-bencil-2-hidroxipropil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E182)

Una mezcla de éster bencílico de ácido [(2R,3S)-2-hidroxi-3-({1-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-fenil]-metanoil}-amino)-4-fenil-butil]-carbámico (D105) (820 mg, 1.4 mmol, 1 eq.), paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 100 mg, 6% p/p), NH_4CO_2H (800 mg, 12.7 mmol, 9 eq.), EtOH (25 ml) y H_2O (10 ml), se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite. La mayor parte del EtOH se removió al vacío y el residuo se dividió entre AcOEt y H_2O. La fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío, para dar *N*-((1S,2R)-3-amino-1-bencil-2-hidroxi-propil)-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzamida (420 mg, 66%), como un sólido blanco. $[M+H]^+ = 454.0$, t.r. = 2.63 min.

Ejemplo 183

N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(1-propilbutilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E183)

A una solución de *N*-((1S,2R)-3-amino-1-bencil-2-hidroxi-propil)-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzamida (E182) (30 mg, 0.066 mmol,

1eq.) en $(CH_2Cl)_2$ (5 ml), se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (20 mg, 0.094 mmol, 1.4 eq.), 4-heptanona (10 µl, 0.070 mmol, 1.1 eq.) y CH_3COOH (4 µl, 0.070 mmol, 1,1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 92 horas, se diluyó con CH_2Cl_2, y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$; se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (isohexano/acetato de etilo: 3/2), dio *N*-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(1-propil-butilamino)-propil]-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzamida (4.2 mg, 11%), como un aceite incoloro. $[M+H]^+$ = 552.2, t.r. = 2.98 min.

Ejemplos 184-192

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al ejemplo 183, a partir de ácido 3-pentoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoico (A13) y el aldehído o cetona apropiada:

Ejemplo	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E184)	574.2	2.87
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-bencilamino-2-hidroxipropil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E185)	544.1	2.83
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-etilamino-2-hidroxipropil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxi-benzamida (E186)	482.2	2.70
N-((1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-fenetilaminopropil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E187)	558.2	2.91

Ejemplo	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(2-fenilpropilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E188)	572.2	2.95
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-ciclohexilamino-2-hidroxipropil)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E189)	536.2	2.84
N-((1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E190)	551.2	2.43
N-((1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metilbutilamino)-propil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E191)	524.2	2.87
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(1-etilpropilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-5-pentiloxibenzamida (E192)	594.3	3.09

Ejemplos 193-204

Los compuestos de los ejemplos 193-204 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido y las aminas apropiadas indicadas en el cuadro siguiente:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(1,5-dimetil-hexilamino)-2-hidroxi-propil]-3-isopropoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E193)	A11	C20	538.3	2.81
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-etoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E194)	A11	C16	570.3	2.64
N-[1-Bencil-3-(1,5-dimetilhexilamino)-2-hidroxipropil]-3-etoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida, sal formiato (E195)	A11	C20	524.3	2.74
N-(1-Bencil-3-ciclohexilamino-2-hidroxipropil)-3-etoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E196)	A11	C1	494.3	2.45
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-3-etoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E197)	A11	C14	532.3	2.50

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-metanosulfonil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E198)	A5	C6	599.1	2.41
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-metilsulfanil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E199)	A1	C16	572.2	2.72
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-etilsulfanil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E200)	A2	C16	586.2	2.80
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-etanosulfonil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E201)	A6	C16	618.2	2.70
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-metanosulfonil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E202)	A5	C16	604.1	2.57
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-N',N'-dipropilisoftalamida (E203)	A94	C6	684.2	2.67
3-Azidometil-N-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzamida (E204)	A85	C6	612.2	2.52

Ejemplo 205

3-Aminometil-N-[1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)benzamida (E205)

Una mezcla de 3-azidometil-*N*-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzamida (E204) (70 mg, 0.12 mmol, 1 eq.), paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 20 mg, 15% p/p), NH_4COOH (65 mg, 1 mmol, 9 eq.), EtOH

870286

(5 ml) y H_2O (2.5 ml), se agitó a 50°C durante 2 h; después se enfrió a temperatura ambiente y el catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite. La mayor parte del EtOH se removió al vacío y el residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O para dar 3-aminometil-*N*-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzamida (20 mg, 30%), como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 586.2, t.r. = 1.98 min.

Ejemplos 206-207

Los compuestos de los ejemplos 206-207 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido y las aminas apropiadas indicadas en el cuadro siguiente:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-dimetilaminometil-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzamida (E206)	A84	C6	614.2	1.99
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-vinil-benzamida (E207)	A88	C6	583.1	2.53

01287

Ejemplo 208

N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etil-benzamida (E208)

El compuesto del ejemplo 208 se preparó del compuesto del ejemplo 214 de manera análoga al ejemplo 213. $[M+H]^+$ = 585.2, t.r. = 2.56 min.

Ejemplos 209-212

Los compuestos de los ejemplos 209-212 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido y las aminas apropiadas indicadas en el cuadro siguiente:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metoximetilbenzamida (E209)	A86	C6	601.2	2.41
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoximetilbenzamida (E210)	A87	C6	615.2	2.50
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-(Z/E)-propenilbenzamida (E211)	A89	C6	597.2	2.61
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(Z/E)-but-1-enil-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzamida (E212)	A90	C6	611.2	2.70

PV 288

Ejemplo 213

N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-propilbenzamida (E213)

Una mezcla de *N*-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-propenil-benzamida (E211) (50 mg, 0.083 mmol, 1 eq.), paladio al 10% sobre carbón (50% en húmedo, 15 mg, 15% p/p), NH_4COOH (50 mg, 0.79 mmol, 9 eq.) y EtOH (5 ml), se agitó a 60°C durante 1 h; después se enfrió a temperatura ambiente y el catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite. La mayor parte del EtOH se removió al vacío y el residuo se dividió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et_2O para dar la *N*-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-propil-benzamida (45 mg, 90%), como un sólido blanco. $[M+H]^+$ = 599.2, t.r. = 2.63 min.

Ejemplo 214

N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-butil-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)benzamida (E214)

El compuesto del ejemplo 214 se preparó de N-[(1S,2R)-1-

P23-259

bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(Z/E)-but-1-enil-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)benzamida (E212), de manera análoga al ejemplo 213. $[M+H]^+$ = 613.2, t.r. = 2.75 min.

Ejemplos 215-216

Los compuestos de los ejemplos 215-216 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido y las aminas apropiadas indicadas en el cuadro siguiente:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-(2-metilpropenil)-benzamida (E215)	A91	C6	611.2	2.70
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-fluorometilbenzamida (E216)	A83	C6	589.2	2.44

Ejemplo 217

N-[1-Bencil-3-(1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-isobutilbenzamida (E217)

El compuesto del ejemplo 217 se preparó del compuesto del ejemplo 215 de manera análoga al ejemplo 213. $[M+H]^+$ = 613.3, t.r. = 2.72 min.

Ejemplos 218-220 y 222

Los compuestos de los ejemplos 218-220 y 222 se prepararon de manera análoga al ejemplo 213, a partir de la amina apropiada indicada en el cuadro siguiente:

Ejemplo	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbencilamino)propil]-3- (1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-propilbenzamida (E218)	C16	604.3	2.76
N-[1-Bencil-3-(1, 5-dimetilhexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-propilbenzamida, sal formiato (E219)	C26	558.3	2.87
N-(1-Bencil-3-ciclohexilamino-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-propilbenzamida (E220)	C6	528.3	2.61
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-propil-benzamida (E222)	C14	566.2	2.64

Ejemplos 221 y 223-226

Los compuestos de los ejemplos 221 y 223-226 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido y las aminas apropiadas indicadas en el cuadro siguiente:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[1-Bencil-3-(1-ciclohexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)isoftalamida (E221)	A92	C6	600.2	2.23
N-[1-Bencil-3-(1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-ciano-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzamida (E223)	A93	C6	582.2	2.47
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-ciano-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)benzamida (E224)	A93	C16	587.2	2.43
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etinil-benzamida, sal formiato (E225)	A111	C16	586.2	2.71
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-nitro-5-(2-oxopiperidin-1-il) benzamida (E226)	A82	C6	580.2	2.55

Ejemplo 227

3-Amino-N-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida (E227)

El compuesto del ejemplo 227 se preparó del compuesto del ejemplo 226, de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 63. $[M+H]^+$ = 550.1, t.r. = 2.31 min.

Ejemplos 228-251

Los compuestos de los ejemplos 228-251 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido y las aminas apropiadas

070242

indicadas en el cuadro siguiente:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopiperidin-1-il)-5-propilaminobenzamida (E228)	A58	C6	592.2	2.59
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-dietilamino-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida (E229)	A60	C6	606.3	2.62
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-etilamino-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida (E230)	A59	C6	578.2	2.46
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-metilamino-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida (E231)	A57	C6	564.3	2.40
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopiperidin-1-il)-5-piperidin-1-ilbenzamida (E232)	A55	C6	618.3	2.65
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-morfolin-4-il-5-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida (E233)	A56	C6	620.3	2.43
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-(2-oxopiperidin-1-il)-5-pirrolidin-1-il-benzamida (E234)	A54	C6	604.3	2.64
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-isopropilaminobenzamida (E235)	A72	C6	614.2	2.58
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-((1S,2R)-2-hidroxi-1-isobutilcarbamoil-pentilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-isopropilamino-benzamida (E236)	A72	C33	646.2	2.63
3-Bencilamino-N-[(1S,2R)-1-bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxi-propil]-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)benzamida (E237)	A64	C6	662.2	2.71
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-butilamino-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzamida (E238)	A65	C6	628.2	2.71

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-(3-metilbutilamino)-benzamida (E239)	A66	C6	642.2	2.79
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-fenetilamino-benzamida (E240)	A67	C6	676.2	2.80
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-pentilaminobenzamida (E241)	A68	C6	642.2	2.79
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-propilaminobenzamida (E242)	A69	C6	614.2	2.57
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etilaminobenzamida (E243)	A70	C6	600.2	2.47
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-dietilamino-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzamida (E244)	A63	C6	628.2	2.63
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(1,5-dimetilhexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etilaminobenzamida (E245)	A70	C20	559.2	2.68
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-(1, 5-dimetilhexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-isopropilaminobenzamida (E246)	A72	C20	573.2	2.77
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-etilamino)-2-hidroxipropil]-3-(ciclopropil-metilamino)-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-benzamida (E247)	A71	C6	626.2	2.59
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etilamino-benzamida, sal formiato (E248)	A70	C14	567.2	2.44
N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etilaminobenzamida, sal formiato (E249)	A70	C16	605.1	2.60

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-ciclohexilamino-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etilaminobenzamida (E250)	A70	C1	529.3	2.40
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-morfolin-4-il-benzamida, sal formiato (E251)	A61	C16	647.3	2.39

Ejemplo 252

N-[(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzamida, sal formiato (E252)

A una solución de ácido 3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzoico (A114) (62 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) en DMF (5 ml), a temperatura ambiente, se le agregó (2R,3S)-3-amino-4-fenil-1-(3-trifluorometil-bencilamino)-butan-2-ol (C16) (82 mg, 0.2 mmol, 1 eq.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (46 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq.), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (37 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq.) y 4-etilmorfolina (152 µl, 1.2 mmol, 6 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 4 h y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por trituración con Et_2O, para producir la *N*-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)-

propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-benzamida, como un sólido blanco (46 mg, 36%). $[M+H]^+$ = 631.2, t.r. = 2. 65 min.

Ejemplos 253-289

Los compuestos de los ejemplos 253-289 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido y las aminas apropiadas indicadas en el cuadro siguiente:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1-16-isotiazolidin-2-il)-5-metilaminobenzamida, sal formiato (E253)	A62	C16	591.2	2.58
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida (E254)	A18	C6	601.2	2.54
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoxi-benzamida (E255)	A18	C16	606.2	2.66
N-[1-Bencil-3-(1,5-dimetilhexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida, sal formiato (E256)	A18	C20	560.3	2.74
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida (E257)	A18	C14	568.3	2.50
N-(1-Bencil-3-ciclohexilamino-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida (E258)	A18	C1	530.2	2.47
N-[1-Bencil-3-(1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5- isopropoxibenzamida (E259)	A19	C6	615.4	2.68

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[1-Bencil-3-(1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-propoxibenzamida (E260)	A21	C6	615.4	2.89
N-[1-Bencil-3-(1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-pentiloxibenzamida (E261)	A22	C6	643.5	2.89
N-[1-Bencil-3-(1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metoxibenzamida (E262)	A20	C6	587.4	2.49
N-(1-Bencil-3-ciclopropilamino-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida (E263)	A18	C26	488.2	2.37
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometoxibencilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida (E264)	A18	C11	622.2	2.91
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6isotiazolidin-2-il)-5-metilsulfanilbenzamida (E265)	A3	C16	608.2	2.73
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etilsulfanilbenzamida (E266)	A4	C16	622.2	2.82
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-etanosulfonilbenzamida (E267)	A8	C16	654.1	2.65
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-5-metanosulfonilbenzamida (E268)	A7	C16	640.2	2.62
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexil-carbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(2-oxopiperidin-1-il)-N',N'-dipropilisoftalamida (E269)	A81	C6	662.3	2.63
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-amino]propil]-5-[(1-metiletil)amino]benzamida (1:1) (E270)	A175	C11	667.4	2.82
3-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-[[(3-etil-5-isoxazolil)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluorobenzamida (E271)	A119	C157	588.4	2.30

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]-1*H*-benzoimidazol-6-carboxamida (E272)	A151	C43	570.4	1.91
8-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4- ilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxamida (E273)	A172	C43	572.4	2.08
8-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-*N*-[(1S,2R)-3-[[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxamida (E274)	A172	C154	596.4	2.15
4-(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1*H*-benzoimidazol-6-carboxamida (E275)	A151	C28	528.4	1.92
8-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxamida (E276)	A172	C28	530.4	2.11
N-[(1S,2R)-1-Bencil-3-((S)-1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-5-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-N',N'-dipropilisoftalamida (E277)	A95	C6	698.2	2.68
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbencilamino)propil]-5-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-N',N'-dipropilisoftalamida (E278)	A95	C16	703.3	2.87
N-(1-Bencil-3-ciclopropilamino-2-hidroxipropil)-5-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-N',N'-dipropilisoftalamida (E279)	A95	C26	585.3	2.55
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometilbencilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-propilbenzamida (E280)	A112	C16	618.2	3.07
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-propilbenzamida, sal formiato (E281)	A112	C14	580.3	2.77
N-[1-Bencil-3-(1,5-dimetilhexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-propilbenzamida, sal formiato (E282)	A112	C20	572.3	3.01

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[1-Bencil-3-(1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-propilbenzamida (E283)	A112	C6	613.4	2.80
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-5-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-N',N'-dipropil-isoftalamida (E284)	A95	C14	665.3	2.85
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometoxi-bencilamino)propil]-5-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]-tiazinan-2-il)-N',N'-dipropilisoftalamida, sal formiato (E285)	A95	C11	719.2	3.02
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-bencilamino)propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]-tiazinan-2-il)-5-etilaminobenzamida, sal formiato (E286)	A73	C16	619.2	2.73
N-[1-Bencil-2-hidroxi-3-(3-metoxibencilamino)-propil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-etilaminobenzamida, sal formiato (E287)	A73	C14	581.2	2.72
N-[1-Bencil-3-(1,5-dimetilhexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-etilaminobenzamida, sal formiato (E288)	A73	C20	573.3	2.99
N-[1-Bencil-3-(1-ciclohexilcarbamoiletilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-5-etilaminobenzamida (E289)	A73	C6	614.3	2.75

Ejemplos 290-427 (E290-E427)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al ejemplo 183, a partir de la amina apropiada y el aldehído o cetona apropiada:

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3,5-diclorobencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E290)	D120	619.3	2.69
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(2-fluoro-5-metoxibencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E291)	D120	599.4	2.48
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(4-fluoro-3-metoxibencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E292)	D120	599.4	2.52
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3,5-dimetilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E293)	D120	579.3	2.68
N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3,5-difluorobencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E294)	D120	587.3	2.61
N-((1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-{[3-nitro-5-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E295)	D120	664.2	2.78
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-{[(5-cianopiridin-3-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E296)	D120	577.3	2.42
ácido fórmico - N-(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3-cloro-5-metoxibencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E297)	D120	615.3	2.70
N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3-bromo-5-fluorobencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E298)	D120	649.2	2.70
5-{[((2R,3S)-3-{[3-(1,1-Dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzoil]amino}-2-hidroxi-4-fenilbutil)amino]metil}-N-metilnicotinamida (E299)	D120	609.3	2.34
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3-bromo-5-metoxibencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E300)	D120	661.2	2.71

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
5-[[(2R,3S)-3-[[3-(1,1-Dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzoil]amino}-2-hidroxi-4-fenilbutil)amino]metil}nicotinato de metilo (E301)	D120	610.3	2.44
N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3,5-di-ter-butilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E302)	D120	663.4	3.14
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[[3-metil-5-(metilsulfonil)bencil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E303)	D120	643.3	2.53
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxi-5-metilbencil)amino]propil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E304)	D120	595.3	2.65
5-[[(2R,3S)-3-[[3-(1,1-Dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzoil]amino}-2-hidroxi-4-fenilbutil)-amino]metil}isoftalato de dimetilo (E305)	D120	667.3	2.63
N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3,5-diisopropoxi-bencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E306)	D120	667.4	2.91
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-[[(4-bromo-2-tienil)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E307)	D120	637.3	2.56
N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilmetil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E308)	D120	593.3	2.42
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-Bencil-3-[[(4-cloro-1-metil-1*H*- pirazol-3-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (1:1) (E309)	D 120	589.3	2.26
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-[[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E310)	D120	638.2	2.36
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-[[(4-bromo-1*H*-pirrol-2-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E311)	D120	618.2	2.54
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-Bencil-3-[[(2-butil-1*H*-imidazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (1:1) (E312)	D120	597. 4	2.11
N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3-bromobencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E313)	D120	631.2	2.59

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(3-nitrobencil)amino]propil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E314)	D120	596.3	2.45
N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(3-tienilmetil)-amino]propil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E315)	D120	557.3	2.36
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-{[(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E316)	D120	635.3	2. 33
N-((1S,2R)-1-Bencil-3-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E317)	D120	637.3	2.68
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-[(3-vinilbencil)amino]propil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino benzamida) (1:1) (E318)	D120	577.3	2.43
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-{[(4-metoxi-3-tienil)metil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E319)	D120	587.3	2.31
Acido 3-{[((2R,3S)-3-{[3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzoil]amino}-2-hidroxi-4-fenilbutil)amino]metil}benzoico - ácido fórmico (1:1) (E320)	D120	595.3	2.27
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3,4-dimetoxibencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E321)	D120	611.3	2.28
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-Bencil-3-{[(5-etil-2-furil)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E322)	D120	567.4	2.34
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E323)	D120	609.4	2.32
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3-etoxi-4-metoxibencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E324)	D120	625.4	2.36

886302

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-Bencil-3-{[(5-etil-2-tienil)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E325)	D120	585.3	2.46
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3-cloro-4-fluorobencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E326)	D120	603.3	2.49
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-Bencil-3-{[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1: 1) E327	D120	569.4	2.13
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-Bencil-3-{[(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (1:1) (E328)	D120	583.4	2.17
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-Bencil-3-{[(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E329)	D120	635.4	2.60
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-Bencil-3-{[4-cloro-3-(trifluorometil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (1:1) (E330)	D120	653.3	2.69
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-Bencil-2-hidroxi-3-{[(6-metilpiridin-2-il)metil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1: 1) (E331)	D120	566.3	2.22
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-Bencil-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E332)	D120	579.5	2.40
N-((1S,2R)-1-bencil-2-{[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida (E333)	D121	587.4	2.08
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-bencil-3-{[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E334)	E66	519.5	2.00

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxi-4-metilbencil)amino]propil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E335)	D120	595.2	2.65
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxi-2-metilbencil)amino]propil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E336)	D120	595.4	2.60
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilbutil)-amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E337)	D120	531.5	0.75
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propilbutil)amino]-propil}benzamida (E338	D120	559.5	0.88
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilpentil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E339)	D120	545.5	0.84
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-[(1,4-dimetilpentil)-amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E340)	D120	559.5	0.88
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metilbutil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E341)	D120	531.5	0.81
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(propilamino)propil]-benzamida (E342)	D120	503.5	0.72
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-{[1-(3-clorofenil)-propil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E343)	E66	563. 5	0.84
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-{[1-(3-clorofenil)-propil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E344)	D122	588.4	1.01

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(4-metilpentil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E345)	D120	545.5	0.85
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(5-metilhexil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E346)	D120	559.6	0.89
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilpropil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E347)	D120	517.5	0.74
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilhexil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E348)	D120	559.6	0.89
N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E349)	D123	672.3	0.89
N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3- [(fenilmetil)-amino]propil}-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E350)	D123	516.5	0.78
N-[(1S,2R)-3-{[(3-bromofenil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E351)	D123	596.2	0.83
N-(1S,2R)-3-({[3-(etiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E352)	D123	560.4	0.82
N-[(1S,2R)-3-{[(3-clorofenil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E353)	D123	550.3	0.82
N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)amino]propil}-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E354)	D123	600.3	0.87
N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E355)	D123	576.4	0.81
N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-diclorofenil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E356)	D123	584.2	0.87

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-difluorofenil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E357)	D 123	552.3	0.80
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E358)	D123	584.3	0.85
N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E359)	D123	652.3	0.93
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[(3-metilfenil)metil]amino}-1-(fenilmetil)propil]-3-[(1-metiletil)oxi]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E360)	D123	530.4	0.82
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E361)	D124	634.3	0.88
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E362)	D124	596.3	0.82
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)amino]propil}-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E363)	D124	650.3	0.89
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E364)	D124	702.3	0.96
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E365)	D124	626.3	0.82
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E366)	D124	722.1	0.90
clorhidrato de 3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-tetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]benzamida (E367)	D125	644.4	0.94

890306

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de 3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-tetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E368)	D125	606.4	0.88
clorhidrato de 3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-tetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-metil)amino]propil}benzamida (E369)	D125	660.4	0.95
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis (trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-tetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzamida (E370)	D125	712.4	1.02
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis (metiloxi)-fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzamida (E371)	D125	636.4	0.90
clorhidrato de 3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzamida (E372)	D125	732.2	0.99
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-metil)amino]propil}benzamida (E373)	D120	635.3	0.83
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis (trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E374)	D120	687.3	0.89
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis (metiloxi)-fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E375)	D120	611.4	0.77
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-etilamino)benzamida (E376)	D120	707.2	0.85
clorhidrato de 3-(etiloxi)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil-3-[({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-amino]propil}-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzamida (E377)	D126	586.2	0.82

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]-metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E378)	D126	638.2	0.88
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(metiloxi)-fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E379)	D126	562.3	0.75
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E380)	D126	658.0	0.83
clorhidrato de 3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-metil)amino]propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzamida (E381)	D122	610.3	0.92
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E382)	D122	662.3	0.99
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(metiloxi)-fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E383)	D122	586.3	0.86
clorhidrato de 3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E384)	D122	682.1	0.94
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(metiloxi)-fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E385)	E66	561.3	0.73
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E386)	E66	657.1	0.80
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis (trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)benzamida (E387)	D127	674.2	0.88
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(metiloxi)-fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)benzamida (E388)	D127	598.3	0.76

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)benzamida (E389)	D127	694.1	0.84
clorhidrato de 3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E390)	D128	620.2	0.84
clorhidrato de 3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-[(1-metiletil)oxi]-benzamida (E391)	D128	582.3	0.77
clorhidrato de 3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)amino]propil}-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E392)	D128	636.2	0.85
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E393)	D128	688.2	0.91
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-[(1-metiletil)oxi]benzamida (E394)	D128	612.2	0.80
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-[(1-metiletil)oxi]-benzamida (E395)	D128	708.1	0.87
clorhidrato de 3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-benzamida (E396)	D129	630.2	0.90
clorhidrato de 3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-fenilmetil)propil]-benzamida (E397)	D129	592.3	0.84
clorhidrato de 3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)amino]propil}-benzamida (E398)	D129	646.3	0.91

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis (trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzamida (E399)	D129	698.3	0.98
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis (metiloxi)-fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-benzamida (E400)	D129	622.3	0.86
clorhidrato de 3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-5-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)benzamida (E401)	D129	718.1	0.94
clorhidrato de 3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)amino]propil]-benzamida (E402)	D130	621.3	0.80
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)benzamida (E403)	D130	673.3	0.86
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis-(metiloxi)-fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-benzamida (E404)	D130	597.4	0.73
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)benzamida (E405)	D130	693.2	0.82
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]benzamida (E406)	D131	620.3	0.83
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E407)	D 131	582.4	0.78
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-amino]propil}benzamida (E408)	D131	636.3	0.86

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis (trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)benzamida (E409)	D131	688.3	0.93
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({[3,5-bis(metiloxi)-fenil]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)benzamida (E410)	D131	612.3	0.79
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-{[(3,5-dibromofenil)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etiloxi)-benzamida (E411)	D131	708.1	0.88
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-{[1-(3-clorofenil)-propil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E412)	D120	613.3	0.92
clorhidrato de 3-ciclopentil-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metilbutil)amino]-1-fenilmetil)propil]-benzamida (E413)	D125	556.6	0.92
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E414)	D122	566.5	0.9
N-[(1S,2R)-1-bencil-3-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilamino)-2-hidroxipropil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E415)	D122	552.6	0.9
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-bencil-3-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E416)	D120	577.5	0.8
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)propil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E417)	D120	591.5	0.8
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino]-propil}-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (E418)	D122	596.6	0.9
N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,5-diclorobencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E419)	D122	594.5	2.5

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,5-diclorobencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-5-etoxibenzamida (E420)	D127	606.4	2.3
N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,5-diclorobencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-5-isopropoxibenzamida (E421)	D128	620.4	2.3
N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,5-diclorobencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-ciclopentil-5-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)benzamida (E422)	D129	630.4	2.5
N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,5-diclorobencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etoxibenzamida (E423)	D131	620.3	2.3
N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,5-diclorobencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-isopropoxibenzamida (E424)	D124	634.3	2.4
N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,5-diclorobencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)benzamida (E425)	D125	644.4	2.6
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,5-diclorobencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E426)	E66	568.8	2.2
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,5-diclorobencil)amino]-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E427)	D130	604.9	2.2

Ejemplos 428-570 (E428-E570)

Los compuestos de los ejemplos E428-E570 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido apropiado y las aminas indicadas en el cuadro siguiente:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(4-metilpentil)ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E428)	A73	C73	585.6	0.90
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-[(1-etilciclopropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]benzamida (E429)	A73	C74	529.5	0. 73
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(1-metiletil)ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E430)	A73	C75	543.4	0.77
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-(butilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-tetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E431)	A73	C76	517.4	0.75
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propilciclopropil)amino]propil}-benzamida (E432)	A73	C77	543.5	0.79
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(3-metilbutil)ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E433)	A73	C78	571.6	0.88
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(2-metilpropil)ciclopropil]amino}-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E434)	A73	C79	557.5	0.84
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({1-[(3-clorofenil)metil]ciclopropil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E435)	A73	C80	625.4	0.90
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1-metilciclohexil)amino]propil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E436)	A73	C81	557.5	0.78
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-bencil-3-[(1S,2S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E437)	A73	C82	555.4	0.78

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(4,4-dimetilciclohexil)amino]-2-hidroxipropil-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E438)	A73	C83	571.3	0.82
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E439)	A73	C84	545.6	0.8
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E440)	A73	C85	545.6	0.81
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-bencil-3-[(2,2-dimetilciclohexil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E441)	A73	C86	571.6	0.83
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(pentilamino)propil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E442)	A73	C87	531.5	0.84
clorhidrato • de N-[(1S,2R)-1-bencil-3-(hexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E443)	A73	C88	545.5	0.9
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E444)	A73	C89	545.5	0.86
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1,1-dimetilpropil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E445)	A73	C90	531.5	0.8
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(ciclopropilmetil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E446)	A73	C91	515.5	0.76
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,3-dimetilciclopentil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E447)	A73	C92	557.6	0.81
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-bencil-3-(etilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E448)	A73	C24	489.5	0.7

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E449)	A73	C93	475.5	0.68
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-bencil-3-(ciclopropilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E450)	A73	C26	501.5	0.71
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-(1-adamantilamino)-1-bencil-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E451)	A73	C94	595.6	0.85
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)propil]-3-ciclopentil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E452)	A107	C95	566.5	0.91
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)propil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E453)	A73	C95	591.5	0.81
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(3-metoxifenil)etil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E454)	A73	C96	595.6	0.79
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(4-metoxifenil)etil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E455)	A73	C97	595.6	0.78
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(2-metoxifenil)etil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E456)	A73	C98	595.4	0.79
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(2-clorofenil)etil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E457)	A73	C99	599.5	0.81
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(3-clorofenil)etil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E458)	A73	C100	599.5	0.82
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(4-clorofenil)etil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E459)	A73	C101	599.5	0.82

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(4-metilfenil)etil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E460)	A73	C102	579.5	2.02
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(2-metilfenil)etil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E461)	A73	C103	580.5	2.02
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(3,4-diclorofenil)etil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E462)	A73	C104	633.4	2.15
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(2,4-diclorofenil)etil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E463)	A73	C105	633.4	0.86
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E464)	A73	C106	625.5	0.8
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(2,3-dimetoxifenil)etil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E465)	A73	C107	625.4	0.79
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-bencil-3-(bencilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E466)	A73	C108	551.5	0.75
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-feniletil)amino]propil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E467)	A73	C109	565.4	0.79
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1-etilciclohexil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E468)	A73	C110	571.6	0.82
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1-metilciclopentil)amino]propil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E469)	A73	C111	544.5	1.81
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1-propilciclopentil)amino]propil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E470)	A73	C112	571.7	0.83

376
900

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1-propilciclohexil)amino]propil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E471)	A73	C113	585.6	0.88
clorhidrato de N-((1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(3-clorofenil)-1,1-dimetiletil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E472)	A73	C114	627.5	0.92
clorhidrato de 3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(piridin-3-ilmetil)propil]-benzamida (E473)	A73	C115	582.0	1.75
clorhidrato de 3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-propil]benzamida (E474)	A73	C116	588.0	1.91
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(1,3-tiazol-2-metil)propil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E475)	A73	C117	550.0	1.88
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetilhexil)-amino]-2-hidroxi-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E476)	A73	C118	580.1	2.21
clorhidrato de 3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-{(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-benzamida (E477)	A73	C119	571.0	2.02
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E478)	A73	C120	533.0	2.01
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetilhexil)-amino]-1-(2-furilmetil)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E479)	A73	C121	563.1	2.32
clorhidrato de 3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-{(1S,2R)-1-(2-furilmetil)-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-benzamida (E480)	A73	C122	577.2	2.39

317
901

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]-1-(piridin-2-ilmetil)propil]benzamida (E481)	A73	C123	581.9	1.84
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-[(4-clorofenil)metil]-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E482)	A73	C124	577.4	0.82
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-[(4-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E483)	A73	C125	615.4	0.82
clorhidrato de 3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E484)	A107	C126	630.4	0.94
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)-metil]-2-hidroxi-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E485)	A73	C126	655.4	0.85
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)-metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-amino)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E486)	A73	C127	617.3	0.8
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)-metil]-3-[(1,5-dimetilhexil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E487)	A73	C128	609.5	0.9
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E488)	A73	C129	579.4	0.8
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)-metil]-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]-propil}-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E489)	A73	C130	623.6	0.93
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-[(3,4-difluorofenil)-metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E490)	A73	C131	617.5	0.81

318
902

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de N-{(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-1-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E491)	A73	C132	579.5	0.79
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-[(3,4-difluorofenil)-metil]-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]-propil}-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E492)	A73	C133	623.5	0.92
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E493)	A73	C134	616.3	0.83
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E494)	A73	C135	578.3	0.83
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-amino)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E495)	A73	C136	616.4	0.86
clorhidrato de N-[(1S,2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E496)	A73	C137	578.4	0.85
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-[(2-clorofenil)metil]-3-[(1,5-dimetilhexil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E497)	A73	C138	608.5	0.98
clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-[(3-clorofenil)metil]-3-[(1,5-dimetilhexil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E498)	A73	C139	608.5	1
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)propil]benzamida (E499)	A73	C140	599.4	0.82
clorhidrato de N-{(1S,2R)-3-[(1,5-dimetilhexil)amino]-1-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E500)	A73	C141	591.6	0.95

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(2-tienilmetil)-propil]benzamida (E501)	A73	C142	587.4	0.79
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetilhexil)-amino]-2-hidroxi-1-(2-tienilmetil)-propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E502)	A73	C143	579.5	0.92
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(1H-pirazol-1-ilmetil)propil]benzamida (E503)	A73	C144	571.4	0.65
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetilhexil)-amino]-2-hidroxi-1-(1H-pirazol-1-ilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E504)	A73	C145	563.5	0.8
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(3-tienilmetil)-propil]benzamida (E505)	A73	C146	587.5	0.76
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetilhexil)-amino]-2-hidroxi-1-(3-tienilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E506)	A73	C147	579.5	0.85
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-3-[(1,1-dimetilhexil)amino]-2-hidroxipropil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E507)	A31	C48	523.3	2.76
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzamida (1:1) (E508)	A31	C40	597.3	3.03
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-metil-5-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (1:1) (E509)	A73	C49	633.2	2.84
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-3-[(1S)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E510)	A73	C50	577.2	2.68

320
904

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino}propil)-3-etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E511)	A31	C51	543.1	2.55
N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]propil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E512)	A73	C52	607.5	2.55
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E513)	A73	C53	593.4	2.40
N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(isobutiltio)-1,1-dimetiletil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E514)	A31	C54	555.4	2.62
N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1,1-dimetil-2-fenoxietil)-amino]-2-hidroxipropil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E515)	A31	C55	559.4	2.56
N-((1S,2R)-1-bencil-3-{[2-(benciloxi)-1,1-dimetiletil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E516)	A31	C56	573.5	2.58
N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxifenil)amino]propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E517)	A31	C57	517.4	2.92
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E518)	A31	C58	583.4	2.62
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1,1-dimetil-2-feniletil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E519)	A31	C59	543.5	2.55
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(1-naftil)etil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E520)	A31	C60	565.5	2.63
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[2-(3-metoxifenil)-1,1-dimetiletil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E521)	A31	C61	573.5	2.57
N-[(1S,2R)-3-anilino-1-bencil-2-hidroxipropil]-3-etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E522)	A31	C62	487.4	2.90

321
905

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[1-(3-metoxifenil)ciclopropil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E523)	A31	C63	557.4	2.47
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-3-[(ciclohexilmetil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E524)	A31	C64	507.5	2.48
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E525)	A31	C65	509.4	2.15
N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilamino)propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E526)	A31	C66	511.4	2.30
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(isopropilamino)propil]-3-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-1*H*-indol-5-carboxamida (1:1) (E527)	A141	C28	478.5	2.04
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]-3-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-1*H*-indol-5-carboxamida (1:1) (E528)	A141	C1	517.5	2.17
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-3-etil-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-5-carboxamida (1:1) (E529)	A141	C5	561.5	2.56
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-7-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxamida (1:1) (E530)	A144	C14	591.4	2.36
N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-7-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxamida (E531)	A144	C5	597.5	2.72
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]-7-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxamida (1: 1) (E532)	A144	C1	554.5	2.33
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(isopropilamino)propil]-7-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxamida (1:1) (E533)	A144	C28	514.4	2.14

322
906

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[1-(3-metoxifenil)-1-metiletil]amino}propil)-7-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxamida (1:1) (E534)	A144	C15	619.4	2.45
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-propil]-7-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-etil-1*H*-indol-5-carboxamida (1:1) (E535)	A144	C40	657.4	2.62
N-[(1S,2R)-1-bencil-3-(sec-butilamino)-2-hidroxipropil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E536)	A31	C67	467.3	2.4
N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(4-ter-butilciclohexil)-amino]-2-hidroxipropil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E537)	A31	C68	549.3	2.81
N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1S)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-2-hidroxipropil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E538)	A31	C50	527.2	2.56
N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2-isobutoxi-1,1-dimetiletil)amino]propil}-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E539)	A31	C70	539.2	2.64
N-[(1S,2R)-1-bencil-3-({1,1-dimetil-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]etil}amino)-2-hidroxipropil]-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E540)	A31	C71	537.2	2.61
N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1R)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-2-hidroxipropil-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E541)	A31	C72	527.2	2.54
N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1R)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E542)	A73	C72	577.2	2.64
N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-[etil(metil)amino]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E543)	A128	C14	546.5	2.49
N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[1-(3-metoxifenil)-1-metiletil]amino}propil)-3-[etil-(metil)amino]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (E544)	A128	C15	574.5	2.58
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[1-(3-metoxifenil)ciclohexil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E545)	A31	C41	599.5	2.60

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[1-(3-metoxifenil)ciclohexil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E546)	A73	C41	649.5	2.70
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E547)	A73	C42	555.3	2.35
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-{[1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}propil)-3-(etilamino)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (1:1) (E548)	A31	C42	505.3	2.27
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (1:1) (E549)	A73	C1	543.4	2.45
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E550)	A73	C43	545.4	2.28
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)benzamida (1:1) (E551)	A126	C1	568.3	2.80
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propil]-3-ciclopentil-5-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-benzamida (1:1) (E552)	A126	C43	570.3	2.61
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida (1:1) (E553)	A119	C44	563.4	2.53
N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)amino]propil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida (E554)	A119	C45	591.4	2.63
ácido fórmico - N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-etilamino)-2-fluorobenzamida (1:1) (E555)	A119	C46	563.4	2.50

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxipropil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)-benzamida (1:1) (E556)	A127	C1	557.4	2.35
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-(isopropilamino)propil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)benzamida (1:1) (E557)	A127	C28	517.4	2.20
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-propil]-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)benzamida (1:1) (E558)	A127	C40	661.4	2.70
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)benzamida (1:1) (E559)	A127	C14	595.4	2.41
N-((1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino}propil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)-benzamida (E560)	A127	C16	633.4	2.66
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(isopropilamino)-benzamida (1:1) (E561)	A127	C5	601.5	2.80
ácido fórmico - N-((1S,2R)-1-bencil-3-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida (1:1) (E562)	A119	C47	655.4	2.50
ácido fórmico - 3-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-piperidinil)-benzamida (1:1) (E563)	A59	C14	545.2	2.79
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetilhexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-3-(etilamino)-5-(2-oxo-1-piperidinil)-benzamida (1:1) (E564)	A59	C20	537.3	2.81
3-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]-5-(2-oxo-1-piperidinil)benzamida (E565)	A59	C16	583.2	2.69

325
909

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-piperidinil)-5-propilbenzamida (1:1) (E566)	A116	C14	544.3	2.74
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-3-[(1,5-dimetilhexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-3-(2-oxo-1-piperidinil)-5-propilbenzamida (1:1) (E567)	A116	C20	536.3	3.01
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-3-(2-oxo-1-piperidinil)-5-propilbenzamida (E568)	A116	C16	582.2	2.88
N-[(1S,2R)-3-[[(1S)-2-(ciclohexilamino)-1-metil-2-oxoetil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-piperidinil)-5-propilbenzamida (E569)	A116	C6	577.3	2.76
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}benzamida (E570)	A70	C5	573.5	2.67

Ejemplos 571-572 (E571-E572)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al ejemplo 183, a partir de la amina apropiada y el aldehído apropiado:

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r (min)
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[([1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-4-il]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (1:1) (E571)	D120	583.5	2.24
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[1-(2,2, 2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]metil}amino)propil]benzamida (1:1) (E572)	D120	623.4	2.28

378
908
910

Ejemplos 573-695 (E573-E695)

Los compuestos de los ejemplos E573-695 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido apropiado y las aminas indicadas en el cuadro siguiente:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
ácido fórmico - 5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (1:1) (E573)	A118	C14	549.3	2.42
3-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E574)	A11	C40	598.4	2.76
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]benzamida (E575)	A18	C40	634.3	2.78
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]benzamida (E576)	A73	C40	647.4	2.78
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxamida (E577)	A140	C40	621.4	2.75
3-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E578)	A11	C15	560.4	2.62
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-2-oxo-1-pirrolidin)-1*H*-indol-6-carboxamida (E579)	A140	C15	583.4	2.61
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (E580)	A141	C40	621.4	2.81

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E581)	A18	C15	596.5	2.58
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (E582)	A141	C15	583.5	2.62
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E583)	A119	C14	599.4	2.27
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]-metil}amino)propil]benzamida (E584)	A119	C16	637.4	2.48
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-benzamida (E585)	A70	C40	633.3	2.73
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)-fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E586)	A70	C15	595.3	2.57
5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E587)	A118	C16	587.3	2.60
2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)-fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (E588)	A120	C14	548.3	2.64
2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (E589)	A120	C16	586.3	2.79
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-propilbenzamida (E590)	A121	C14	620.5	3.02
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-propilbenzamida (E591)	A121	C28	542.4	2.88

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-5-fenil-1-piperidinil)-5-propilbenzamida (E592)	A121	C1	582.6	2.99
5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzamida (E593)	A118	C40	615.3	2.61
5-(etilamino)-2-fluoro-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E594)	A118	C5	555.4	2.71
N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(etilamino)-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E595)	A118	C1	511.3	2.25
5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E596)	A118	C28	471.3	2.05
5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E597)	A118	C15	577.4	2.42
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]-propil}benzamida (E598)	A119	C5	605.4	2.87
N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida (E599)	A119	C1	561.4	2.42
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E600)	A119	C28	521.3	2.20
4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-1*H*-indazol-6-carboxamida (E601)	A153	C14	592.3	2.39
4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1*H*-indazol-6-carboxamida (E602)	A153	C16	630.3	2.58

913

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1*H*-indazol-6-carboxamida (E603)	A153	C15	620.3	2.46
4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-1*H*-indazol-6-carboxamida (E604)	A153	C40	658.3	2.65
4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-1*H*-indazol-6-carboxamida (E605)	A153	C5	598.5	2.47
N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indazol-6-carboxamida (E606)	A153	C1	554.4	2.08
4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-1H-indazol-6-carboxamida (E607)	A153	C28	514.4	1.91
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)-fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (E608)	A142	C14	569.5	2.38
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (E609)	A142	C15	597.5	2.45
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (E610)	A142	C40	635.4	2.71
N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-etil-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (E611)	A142	C1	531.5	2.33
3-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (E612)	A142	C5	575.4	2.80
3-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida, sal formiato (1:1) (E613)	A122	C5	591.5	2.60

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-benzamida (1:1) (E614)	A73	C5	587.6	2.61
N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-etilamino)-2-fluorobenzamida (E615)	A122	C1	547.5	2.08
7-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1*H*-indol-5-carboxamida (E616)	A146	C14	605.5	2.49
7-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1-metil-1*H*-indol-5-carboxamida (E617)	A146	C16	643.4	2.68
7-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)-fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-1*H*-indol-5-carboxamida (E618)	A146	C15	633.4	2.57
7-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-1-metil-1*H*-indol-5-carboxamida (E619)	A146	C40	671.4	2.74
7-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-1-metil-1*H*-indol-5-carboxamida (E620)	A146	C5	611.5	2.84
N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-7-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-1-metil-1*H*-indol-5-carboxamida (E621)	A146	C1	567.5	2.46
3-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]-4-metil-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzamida (E622)	A129	C16	583.2	2.70
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-metilbenzamida (E623)	A130	C16	619.2	2.77

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-metilbenzamida (E624)	A131	C16	633.2	2.84
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(metiloxi)benzamida (E625)	A132	C16	649.2	2.82
3-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]-4-(metiloxi)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E626)	A133	C16	599.2	2.71
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(metiloxi)benzamida (E627)	A134	C16	635.2	2.76
3-(dietilamino)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-metilbenzamida (E628)	A135	C16	661.2	2.94
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(metiloxi)-5-[(1E)-1-propen-1-il]benzamida (E629)	A136	C16	646.1	2.95
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(metiloxi)-5-propilbenzamida (E630)	A137	C16	648.2	2.99
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxamida (E631)	A154	C16	565.2	2.59
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxamida (E632)	A140	C16	593.2	2.83
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)-fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxamida (E633)	A140	C14	555.2	2.36
4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-fenilmetil)propil]-1*H*-indol-6-carboxamida (E634)	A155	C14	577.1	2.31

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1*H*-indol-6-carboxamida (E635)	A147	C14	605.4	2.60
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(1-metiletil)-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E636)	A104	C14	530.5	2.60
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1-metil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxamida (E637)	A156	C14	541.2	2.50
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzamida (E638)	A138	C14	607.2	2.43
1-butil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metoxi)-fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxamida (E639)	A157	C14	583.2	2.78
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-pentil-1*H*-indol-6-carboxamida (E640)	A158	C14	597.2	2.90
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)-fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E641)	A122	C14	585.3	2.47
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-benzamida (E642)	A122	C16	623.3	2.62
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E643)	A122	C15	613.3	2.56
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]benzamida (E644)	A122	C40	651.3	2.70
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E645)	A119	C15	627.3	2.63

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E646)	A119	C40	665.3	2.77
4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1*H*-indol-6-carboxamida (E647)	A143	C14	591.3	2.60
4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1*H*-indol-6-carboxamida (E648)	A143	C16	629.3	2.75
4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)-fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1*H*-indol-6-carboxamida (E649)	A143	C15	619.4	2.67
4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-1*H*-indol-6-carboxamida (E650)	A143	C40	657.4	2.80
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-2-(metiloxi)benzamida (E651)	A139	C14	611.4	2.59
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-2-(metiloxi)benzamida (E652)	A139	C16	649.3	2.76
5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N'-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)-fenil]etilamino)-1-(fenilmetil)propil]-N,N-dipropil-1,3-bencenodicarboxamida (E653)	A95	C15	693.5	2.82
5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N'-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-N,N-dipropil-1,3-bencenodicarboxamida (E654)	A95	C40	731.4	2.94
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)-fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indazol-6-carboxamida (E655)	A152	C14	556.3	2.33

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indazol-6-carboxamida (E656)	A152	C16	594.3	2.42
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indazol-6-carboxamida (E657)	A152	C15	584.4	2.42
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indazol-6-carboxamida (E658)	A152	C40	622.4	2.61
4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxamida (E659)	A145	C14	607.4	2.61
4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-1*H*-indol-6-carboxamida (E660)	A147	C5	611.5	2.92
4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-1*H*-indol-6-carboxamida (E661)	A143	C5	597.5	2.85
1-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxamida (E662)	A140	C5	561.5	2.83
N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-1*H*-indol-6-carboxamida (E663)	A147	C1	567.5	2.62
N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-1*H*-indol-6-carboxamida (E664)	A143	C1	553.5	2.54
N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-6-carboxamida (E665)	A140	C1	517.4	2.51
4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1*H*-indol-6-carboxamida (E666)	A147	C16	643.5	2.86

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1*H*-indol-6-carboxamida (E667)	A147	C15	633.5	2.75
4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-1*H*-indol-6-carboxamida (E668)	A147	C40	671.5	2.92
7-[acetil(etil)amino]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]-3-metil-1-benzofuran-5-carboxamida (E669)	A159	C16	580.2	2.81
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]-3-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (1:1) (E670)	A160	C16	579.2	2.68
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (E671)	A161	C 16	607.2	2.85
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]-1-metil-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (1:1) (E672)	A162	C16	621.2	2.89
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1-benzofuran-5-carboxamida (E673)	A163	C16	594.2	2.90
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]-4-metil-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-6-carboxamida (1:1) (E674)	A164	C16	596.2	2.81
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (E675)	A141	C16	593.2	2.81
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1-metil-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (E676)	A142	C16	607.2	2.83

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
7-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1*H*-indol-5-carboxamida (E677)	A144	C16	629.1	2.87
N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(1-metiletil)-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (E678)	A161	C14	569.5	2.65
ácido fórmico - 3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-7-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (1:1) (E679)	A141	C14	555.1	2.44
ácido fórmico - 1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-benzoimidazol-6-carboxamida (1:1) (E680)	A149	C14	556.5	2.24
ácido fórmico - 7-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-indol-5-carboxamida (1:1) (E681)	A148	C14	605.5	2.63
ácido fórmico - 3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-7-(2-oxo-1-piperidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (1:1) (E682)	A165	C14	569.2	2.68
3-(1,1-dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-nitrobenzamida (E683)	A123	C14	659.3	2.95
3-(1,1-dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E684)	A125	C14	657.4	2.85
3-amino-5-(1,1-dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E685)	A124	C14	629.4	2.67
3-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)-fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-7-(2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)-1*H*-indol-5-carboxamida (E686)	A166	C14	631.4	2.92

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-benzamida (E687)	A125	C1	619.4	2.89
3-(1,1-dioxido-4-feniltetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E688)	A125	C28	579.4	2.76
ácido fórmico - 1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-carboxamida (1:1) (E689)	A167	C16	595.3	2.67
ácido fórmico - 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1H-benzoimidazol-6-carboxamida (1:1) (E690)	A151	C14	606.3	2.21
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-benzoimidazol-6-carboxamida (E691)	A149	C16	594.5	2.21
1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-benzoimidazol-6-carboxamida (E692)	A149	C40	622.5	2.24
N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-etil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-benzoimidazol-6-carboxamida (E693)	A149	C1	518.4	1.90
1-etil-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-benzoimidazol-6-carboxamida (E694)	A149	C5	562.5	2.33
ácido fórmico - 1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1*H*-benzoimidazol-6-carboxamida (1:1) E695	A149	C15	584.5	2.09

Ejemplo 696

3-(1,1-Dioxidotetrahidro-1,2-tiazepin-2(3H)-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-propilbenzamida (E696)

El compuesto del ejemplo 696 se preparó a partir del compuesto de la descripción 313, de manera análoga al ejemplo 213. $[M+H]^+$ = 594.4, t.r. = 2.77 min.

Ejemplo 697

3-(1,1-Dioxidotetrahidro-1,2-tiazepin-2(3H)-il)-N-1[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-5-propilbenzamida (E697)

El compuesto del ejemplo 697 se preparó a partir del compuesto de la descripción 312, de manera análoga al ejemplo 213. $[M+H]^+$ = 632.1, t.r. = 3.00 min.

Ejemplos 698-703 (E698-703)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al ejemplo 183, a partir de la amina apropiada y el aldehído o cetona apropiada:

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-{[2-(3-clorofenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E698)	D120	611.3	1.01
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-{[2-(3-clorofenil)-1-metiletil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-1-ciclopentil-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)benzamida (E699)	D125	638.4	1.00
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-{[(5-etil-3-tienil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (1:1) (E700)	D120	585.5	2.57
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-{[(4-etil-2-tienil)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (1:1) (E701)	D120	585.5	2.45
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-{[(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]benzamida (1:1) (E702)	D120	569.5	2.31
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-{[(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-metil]amino}propil)benzamida (1:1) (E703)	D120	583.5	2.29

Ejemplo 704

El compuesto del ejemplo E704 se preparó de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido apropiado y la amina indicada en el cuadro siguiente:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-(biciclo[2.2.2]oct-1-ilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E704)	A73	C153	569.5	2.02

Ejemplos 705-709 (E705-709)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al ejemplo 183, a partir de la amina apropiada y el aldehído o cetona apropiada:

Ejemplo	Precursor	$[M+H]^+$	t.r. (min)
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-3-{[(5-etenil-3-tienil)metil]amino}-2-hidroxi-1-fenilmetil)propil]-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E705)	D120	583.5	2.55
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-3-{[(4-etenil-2-furanil)-metil]amino}-2-hidroxi-1-fenilmetil)propil]-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E706)	D120	567.5	2.44
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[1-(2-propen-1-il)-1*H*-pirazol-4-il]-metil}amino)propil]benzamida (1:1) (E707)	D120	581.5	2.29
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-3-{[(4-etenil-2-tienil)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(etilamino)benzamida (1:1) (E708)	D120	583.5	2.52
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-({[1-(2-fluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]metil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]benzamida (1:1) (E709)	D120	587.5	2.22

925

Ejemplos 710-744 (E710-744)

Los compuestos de los ejemplos E710-E744 se prepararon de manera análoga al ejemplo 1, a partir del ácido apropiado y las aminas indicadas en el cuadro siguiente:

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
3-ciclopentil-N-[(1S,2R)-3-[[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-benzamida (E710)	A107	C154	544.7	2.51
3-(etiloxi)-N-[(1S,2R)-3-[[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida (E711)	A11	C154	520.7	2.20
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-[[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E712)	A73	C154	569.6	2.19
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-3-[[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-5-propilbenzamida (E713)	A112	C154	568.6	2.46
ácido fórmico - N-[(1S,2R)-3-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluorobenzamida (1:1) (E714)	A119	C155	597.4	2.30
4-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-8-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxamida (E715)	A171	C14	572.5	2.61
4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)fenil]-metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1*H*-benzoimidazol-6-carboxamida (E716)	A150	C14	592.4	2.21

926

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1*H*-benzoimidazol-6-carboxamida (E717)	A150	C16	630.4	2.51
4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-1*H*-benzoimidazol-6-carboxamida (E718)	A150	C40	658.4	2.51
4-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-1-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxamida (E719)	A145	C40	673.5	2.90
8-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-4-etil-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalincarboxamida (E720)	A172	C16	646.5	2.65
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-2-fluoro-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)amino]-propil}benzamida (1:1) (E721)	A119	C11	653.5	2.54
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-N-[(1S,2R)-3-{[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-5-propilbenzamida (1:1) (E722)	A174	C154	572.4	2.37
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]propil}-5-propilbenzamida (E723)	A174	C5	590.5	2.92
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)-propil]-5-propilbenzamida (E724)	A174	C15	612.5	2.66
3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-5-propilbenzamida (E725)	A174	C16	622.4	2.68

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-[(1r,4R)-biciclo-[2.2.1]hept-1-ilamino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E726)	A73	C152	555.1	2.23
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-N-[(1S,2R)-3-{[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-5-propilbenzamida (1:1) (E727)	A173	C154	586.4	2.50
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]-5-propilbenzamida (E728)	A173	C43	562.4	2.45
ácido fórmico - 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-propilbenzamida (1:1) (E729)	A173	C40	664.5	2.97
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propil]-5-propilbenzamida (E730)	A173	C16	636.4	2.84
3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({[3-(metiloxi)-fenil]metil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-5-propilbenzamida (E731)	A173	C14	598.4	2.70
2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (E732)	A120	C43	512.5	2.32
N-[(1S,2R)-3-{[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-metil]amino}-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (E733)	A120	C154	536.5	2.36
N-[(1S,2R)-3-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]metil}-amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (E734)	A120	C156	578.5	2.40
2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)-amino]-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (E735)	A120	C28	470.5	2.26

Ejemplo	Acido	Amina	$[M+H]^+$	t.r. (min)
N-[(1S,2R)-3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-fluoro-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (E736)	A120	C1	510.5	2.44
ácido fórmico - 2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1,1,5-trimetilhexil)amino]-propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (1:1) (E737)	A120	C5	554.7	3.04
ácido fórmico - 2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (1:1) (E738)	A120	C40	614.6	2.77
ácido fórmico - 2-fluoro-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-({1-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]etil}amino)-1-(fenilmetil)propil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-propilbenzamida (1:1) (E739)	A120	C15	576.6	2.66
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-3-[(1-etilciclobutil)-amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-benzamida (E740)	A73	C69	542.9	1.05
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-[(1-propilciclobutil)-amino]propil}benzamida (E741)	A73	C148	556.9	1.08
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-3-{[1-(1-metiletil)ciclobutil]amino}-1-(fenilmetil)propil]benzamida (E742)	A73	C149	556.9	1.07
clorhidrato de N-[(1S,2R)-3-({1-[(3-clorofenil)metil]ciclobutil}amino)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)benzamida (E743)	A73	C150	639.3	1.41
clorhidrato de 3-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-1,2-tiazin-2-il)-5-(etilamino)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-3-(triciclo[3.3.1.1~3,7~]-dec-2-ilamino)propil]benzamida (E744)	A73	C151	595.7	2.12

La actividad biológica *in vitro* de los compuestos de la invención se puede probar de acuerdo con las pruebas siguientes.

(I) Prueba de inhibición de Asp-2

Para cada compuesto a probar, se agrega en una placa de 384 cavidades:

(a) 1 µl de una solución del compuesto de prueba en DMSO (en la curva de CI_{50} se utilizan diez diluciones en serie de 1 en 2 desde 500 µM).

(b) 10 µl de solución de substrato (FAM- SEVNLDAEFK-TAMRA) en amortiguador. Esta se prepara diluyendo 2 ml de una solución del substrato en DMSO 2 mM, en 400 ml de amortiguador (acetato de sodio 100 mM, pH = 4.5, agua 1 l Milli-Q, Triton X-100 al 0.06% (0.5 ml/l), pH ajustado a 4.5 usando ácido acético glacial). La aminometilfluoresceína (FAM) y la tetrametilrodamina (TAMRA) son moléculas fluorescentes que cooperan para emitir fluorescencia a 535 nm tras la separación del péptido SEVNLDAEFK.

(c) 10 µl de solución de enzima. Esta se prepara diluyendo 16 ml de una solución 500 nM de enzima en 384 ml de amortiguador (preparado como arriba).

En cada placa se incluyen cavidades de blanco (la solución de enzima se reemplaza con amortiguador) como controles. Las cavidades se incuban 1 h a temperatura ambiente y la fluorescencia se lee usando un fluorímetro/espectrofotómetro Tecan Ultra (485 nm de excitación, 535 nm de emisión).

(II) Prueba de inhibición de catepsina D

Para cada compuesto a probar, se agrega en una placa de 384 cavidades:

(a) 1 µl de una solución del compuesto de prueba en DMSO (en la curva de CI_{50} se utilizan diez diluciones en serie de 1 en 2 desde 500 µM).

(b) 10 µl de solución de substrato (FAM-SEVNLDAEFK-TAMRA) en amortiguador. Esta se prepara diluyendo 2 ml de una solución del substrato en DMSO 2 mM, en 400 ml de amortiguador (acetato de sodio 100 mM, pH = 4.5, agua 1 l Milli-Q, Triton X-100 al 0.06% (0.5 ml/l), pH ajustado a 4.5 usando ácido acético glacial).

(c) 10 µl de solución de enzima. Esta se prepara diluyendo 1.6 ml de una solución de enzima de 200 unidades/ml (en HCl 10 mM), en 398.4 ml de amortiguador (preparado como arriba).

En cada placa se incluyen cavidades de blanco (la solución de enzima se reemplaza con amortiguador) como controles. Las cavidades se incuban 1 h a temperatura ambiente y la fluorescencia se lee usando un fluorímetro/espectrofotómetro Tecan Ultra (485 nm de excitación, 535 nm de emisión).

Datos farmacológicos

Los compuestos E1-E744 se analizaron en las pruebas (I) y (II) y mostraron inhibición en la siguiente escala: 1-10000 nM (Asp-2) y 10-10000 nM (CatD). Más particularmente, los compuestos de E12, 22, 30, 31, 33, 50, 54-56, 60, 65, 86,102, 179, 218, 222-223, 241, 245-246, 249, 255, 266, 270, 271, 277-278, 280-289, 296, 299, 303, 313-315, 317-318, 320-322, 325, 327, 329, 332-333, 361-363, 373, 375, 406-408, 559-560, 562, 583-584, 587, 632,

641-642, 647-648, 656, 680, 690-691, 694-695, 700, 703, 708, 713, 716-718, 720-721, 725, 727, 730-731 y 733, mostraron inhibición en la siguiente escala: 1-50 nM (Asp-2) y 100-10000 nM (CatD). Más particularmente, los compuestos de E30-31, 33, 270, 562, 584, 700 y 721, mostraron inhibición en la siguiente escala: 1-10 nM (Asp-2) y 500-10000 nM (CatD).

Abreviaciones

DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMAP	dimetilaminofenol
DABCO	1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano
DME	éter dimetílico
EDAC	N-etil-N-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
THF	tetrahidrofurano
DEAD	dicarboxilato de dietilacetileno
DCM	diclorometano
TFA	ácido trifluoroacético
HOBT	N-hidroxibenzotriazol
FAM	carboxifluoresceína
TAMRA	carboxitetrametilrodamina
[ ]	código de aminoácido de una letra para la secuencia de péptido

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

932

Folio 9[illegible]

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	05 54176
	Solicitud internacional	EP2003/13806
	Fecha inicio fase nacional	05/07/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1904
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 17 NOV. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10