

[DESCRIPCIÓN]

UN NUEVO DERIVADO DEL ÁCIDO AMINOALCANOICO QUE CONTIENE UN GRUPO BIFENILO Y UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ANTIFÚNGICA QUE LO COMPRENDE

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a un compuesto derivado en el que se introduce un grupo bifenilo en un ácido aminoalcanoico, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar una enfermedad infecciosa fúngica que los incluye como ingrediente activo.

[Antecedentes de la técnica]

Cuanto más larga es la vida de las personas contemporáneas, más infecciones fúngicas oportunistas aumentan, especialmente entre los ancianos debido a la disminución de las funciones inmunes. Además, las infecciones por hongos infecciosos oportunistas están aumentando en todo el mundo, en particular entre los pacientes inmunodeprimidos que son tratados con agentes inmunosupresores para reducir una respuesta de rechazo al trasplante, o los pacientes trasplantados de órganos con funciones inmunes deterioradas, o pacientes con inmunidad debilitada debido a la quimioterapia o debido al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Para las infecciones fúngicas en el pasado, las infecciones fúngicas locales como el pie de atleta, la tiña crural y la candidiasis oral ocurrían comúnmente, pero recientemente, las infecciones fúngicas sistémicas han tendido a ocurrir con tanta frecuencia que son el cuarto tipo de infección más común en los hospitales. Como hongos patógenos oportunistas representativos, se han reportado *Candida albicans*, *Candida glabrata*,

Candida krusei, *Cryptococcus neoformans* y similares. *Cryptococcus neoformans*, que es un hongo patógeno que causa infecciones sistémicas, se encuentra típicamente en el suelo en todo el mundo, y sus basidiosporas podrían inhalarse del entorno circundante a los pulmones a través de los órganos respiratorios humanos. En el caso de pacientes con inmunidad debilitada, como pacientes con trasplante de órganos o pacientes con SIDA, los hongos que acechan en los pulmones pueden provocar infecciones pulmonares y penetrar en el sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica (BHE) para causar encefalomeningitis potencialmente mortal. En particular, la encefalomeningitis causada por *Cryptococcus* da como resultado la tasa de mortalidad más alta entre las encefalomeningitis, con más de 600,000 muertes en todo el mundo cada año. Sin embargo, dado que los hongos consisten en células eucariotas como las células animales, las vías metabólicas bioquímicas de los hongos y los mamíferos son tan similares que es difícil encontrar un objetivo farmacológico específico para hongos. Por tanto, los agentes antifúngicos convencionales para tratar la criptococosis tienen varias limitaciones en su uso clínico. Los agentes antifúngicos desarrollados hasta ahora para suprimir los hongos *Cryptococcus* incluyen la clase polienos que comprende anfotericina B; la clase azoles que comprende ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol; y la clase no-azoles tales como terbinafina y flucitosina; la clase equinocandina como caspofungina. La anfotericina B, uno de los antifúngicos poliénicos, se une al ergosterol en la membrana celular de *Cryptococcus* para inducir daño oxidativo y causa la muerte de las células fúngicas. La anfotericina B, sin embargo, causa efectos adversos resultantes de su severa toxicidad para el cuerpo humano. Se sabe que los antifúngicos de la clase azol inhiben la biosíntesis del ergosterol, uno de los elementos esenciales de la membrana celular de los hongos, al inhibir la 14- α -desmetilasa, que participa en la conversión del lanosterol en ergosterol, debilitando así

la membrana celular y provocando la muerte celular de los hongos. Sin embargo, se informó que se ha incrementado la aparición de resistencia a los azoles dentro de las especies de hongos. La terbinafina suprime la síntesis de ergosterol al inhibir la conversión de escualeno en epoxi de escualeno. La flucitosina, que es un antagonista metabólico que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos, exhibe efectos antifúngicos al causar codificación errónea del ARN fúngico y antagonizar la síntesis de ADN fúngico. Los antifúngicos de la clase de las equinocandinas revelan efectos antifúngicos al inhibir la síntesis de la pared celular de los hongos, mientras que los otros agentes antifúngicos mencionados anteriormente actúan sobre la membrana celular de los hongos. Como se describió anteriormente, los agentes o fármacos antifúngicos convencionales tienen una serie de problemas de efectos secundarios tales como toxicidad grave y desarrollo de resistencia a los fármacos, etc. Por lo tanto, ha sido muy necesario desarrollar un agente antifúngico de nueva clase que sea capaz de mejorar los efectos antifúngicos, mientras minimiza los efectos secundarios.

[Divulgación]

[Problema técnico]

La presente invención proporciona un nuevo derivado de ácido aminoalcanoico que contiene un grupo bifenilo, una sal y/o un solvato del mismo.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica antifúngica que comprende dicho derivado del ácido aminoalcanoico, una sal y/o un solvato del mismo como ingrediente activo.

Además, la presente invención proporciona un agente antifúngico agrícola que comprende dicho derivado del ácido aminoalcanoico, una sal y/o un solvato del mismo como ingrediente activo.

Además, la presente invención proporciona un agente antifúngico animal que

comprende dicho derivado de ácido aminoalcanoico, una sal y/o un solvato del mismo como ingrediente activo.

Además, la presente invención proporciona una composición antifúngica que comprende dicho derivado del ácido aminoalcanoico, una sal y/o un solvato del mismo como ingrediente activo.

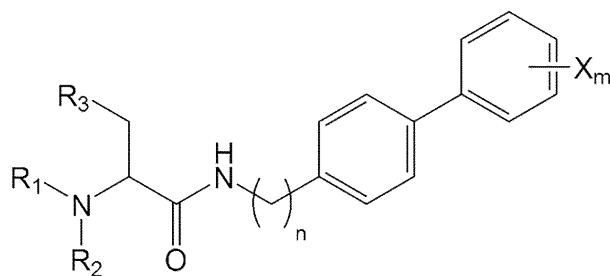
Además, la presente invención proporciona una composición limpiadora del cuerpo humano, una composición cosmética o una composición de champú que comprende dicho derivado del ácido aminoalcanoico, una sal y/o un solvato del mismo como ingrediente activo.

Además, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar un derivado de benciloxibencilaminil aminoácido de la presente invención.

[Solución técnica]

Como un aspecto para lograr los objetos anteriores, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



en dicha Fórmula 1,

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

son cada uno independientemente iguales o diferentes entre sí, y cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₇, hidroxilo, un halógeno,

un alquilo C₁₋₇ halogenado, un alquilo C₁₋₇ y un alquilo C₁₋₇ halogenado, y

X es m sustituyentes (m es un número entero de 1 a 5) que son iguales o diferentes entre sí, seleccionados del grupo que consiste en un grupo halógeno, un grupo alquilo C₁₋₇ halogenado y un grupo alcoxí C₁₋₇ halogenado.

Además, el compuesto representado por la Fórmula 1 es un compuesto que no tiene limitación en una estructura de disposición 3D de un sustituyente unido a un carbono quiral, y puede incluir todos los enantiómeros o isómeros ópticos estructuralmente disponibles. En particular, el compuesto representado por la Fórmula 1 puede proporcionarse en forma de un solo isómero (R) o (S) del mismo o una mezcla de los mismos, por ejemplo, una mezcla racémica o racemato del mismo, pero sin limitarse a ello.

En la presente invención, el halógeno se puede seleccionar del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, y

el alquilo C₁₋₇ puede ser un alquilo lineal, ramificado o cíclico, y puede seleccionarse del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo.

El grupo alquilo C₁₋₇ puede seleccionarse del grupo que consiste en metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexilo, heptilo y octilo.

El alquilo C₁₋₇ halogenado puede seleccionarse del grupo que consiste en difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, trifluoropentilo, trifluorohexilo y trifluoroheptilo, y

el alquilo C₁₋₇ halogenado se puede seleccionar del grupo que consiste en difluorometiloxi, trifluorometiloxi, difluoroetiloxi, trifluoroetiloxi, trifluoropropiloxi, trifluoropentiloxi, trifluorohexiloxi y trifluoroheptiloxi.

La presente invención puede incluir no solo dicha Fórmula 1 o una sal

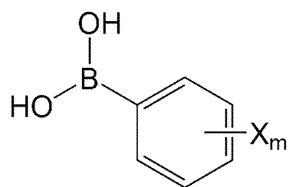
farmacéuticamente aceptable de la misma, sino también un solvato o hidrato que presente los mismos efectos, que se pueda preparar a partir de la misma dentro del alcance de la presente invención.

El compuesto de la presente invención se basa en un ácido aminoalcanoico y puede ser un derivado en el que se introduce un grupo bifenilo en el ácido aminoalcanoico.

Por ejemplo, el ácido aminoalcanoico puede ser un derivado de α -aminoácido que contiene una cadena de hidrocarburo lineal C_{2-4} en la cadena lateral, por ejemplo, ácido α -aminobutírico, norvalina o norleucina.

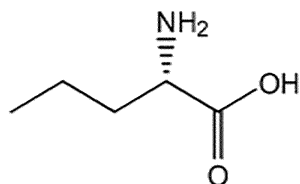
Como se usa en este documento, el término "ácido α -aminobutírico (AABA)" se refiere a un compuesto representado por la siguiente Fórmula 6, que tiene un nombre IUPAC de ácido 2-aminobutírico, y es un α -aminoácido no proteinogénico de fórmula $C_4H_9NO_2$, que también se sabe que es homoalanina en bioquímica. El ácido α -aminobutírico incluye una cadena de hidrocarburo lineal C_2 en la cadena lateral, que contiene C_1 adicional en comparación con la alanina.

[Fórmula 6]



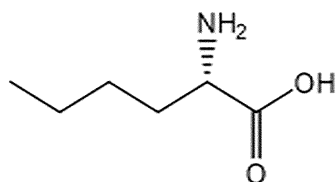
Como se usa en este documento, el término "norvalina (Nva)" se refiere a un compuesto representado por la siguiente Fórmula 7, que tiene un nombre IUPAC de ácido 2-aminopentanoico, y es un aminoácido soluble en agua que es un isómero de valina, que es un aminoácido de cadena ramificada (BCAA) de fórmula $CH_3(CH_2)_2CH(NH_2)CO_2H$.

[Fórmula 7]



Como se usa en este documento, el término "norleucina (Nle)" se refiere a un compuesto representado por la siguiente Fórmula 8, que tiene un nombre IUPAC de ácido 2-aminohexanoico, y es un aminoácido que tiene la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$.

[Fórmula 8]



Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede ser un compuesto en el que R_1 y R_2 son cada uno independientemente H o metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, ciclobutilo, n-pentilo, ciclopentilo, n-hexilo o ciclohexilo, y R_3 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

Además, el compuesto de la presente invención puede ser un compuesto en el que R_1 y R_2 son cada uno independientemente H o metilo, y R_3 es metilo, etilo o n-propilo, pero sin limitarse a ellos.

Por ejemplo, X en el compuesto de la presente invención puede ser uno cualquiera o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi. Por ejemplo, el sustituyente puede ser uno, dos o más que son iguales entre sí o seleccionados de manera diferente.

Por ejemplo, X en el compuesto de la presente invención puede ser fluoro,

cloro, trifluorometilo o trifluorometoxi y, en particular, X puede ser p-fluoro, m-fluoro, p,m-difluoro, p-cloro, m-cloro, p, m-dicloro, p-trifluorometilo o p-trifluorometoxi, pero sin limitarse a ellos.

Específicamente, el compuesto de la presente invención puede ser

- 1) 2-amino-N- (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)butanamida;
- 2) 2-amino-N- (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)pentanamida;
- 3) 2-amino-N- (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)hexanamida;
- 4) 2-amino-N- (4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)pentanamida;
- 5) N- (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(metilamino)butanamida;
- 6) N- (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(metilamino)pentanamida;
- 7) N- (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(metilamino)hexanamida;
- 8) N- (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(dimetilamino)pentanamida;
- 9) 2-amino-N-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida;
- 10) 2-amino-N-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)hexanamida;
- 11) 2-amino-N-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida;
- 12) 2-amino-N-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)hexanamida;
- 13) 2-amino-N-((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida;
- 14) 2-amino-N-((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)hexanamida;
- 15) N-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-2-(metilamino)pentanamida;
- 16) 2-(metilamino)-N-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida;
- 17) N-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-2-(dimetilamino)pentanamida;
- 18) 2-amino-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)butanamida;
- 19) 2-amino-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida;
- 20) 2-amino-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida;

- 21) 2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)butanamida;
 - 22) 2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida;
 - 23) 2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida;
 - 24) 2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)butanamida;
 - 25) 2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida;
 - 26) 2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida;
 - 27) 2-amino-N-(2-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida;
 - 28) N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-2-(metilamino)butanamida;
 - 29) N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-2-(metilamino)pentanamida;
 - 30) N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-2-(metilamino)hexanamida;
 - 31) 2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)butanamida;
 - 32) 2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida;
 - 33) 2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida;
 - 34) 2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)butanamida;
 - 35) 2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida;
 - 36) 2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida; o
 - 37) N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-2-(dimetilamino)pentanamida;
- pero no se limita a ello.

El compuesto de la presente invención puede estar en forma de sal

farmacéuticamente aceptable. Como sal, se puede usar una sal de adición de ácido formada por un ácido libre farmacéuticamente aceptable. Como se usa en este documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición orgánica o inorgánica del compuesto representado por la Fórmula 1 que es tolerada y suficientemente atóxica para ser usada por pacientes en cualquier concentración que exhiba efectos farmacológicos del compuesto.

La sal de adición de ácido se prepara mediante métodos típicos, por ejemplo, disolviendo el compuesto en una solución ácida acuosa en exceso y precipitando la sal obtenida usando un disolvente orgánico miscible en agua, por ejemplo, metanol, etanol, acetona o acetonitrilo. Se calienta la misma cantidad molar de compuesto y ácido o alcohol (por ejemplo, éter monometílico de glicol) en agua, y luego la mezcla resultante se puede evaporar y secar, o la sal precipitada se puede filtrar por succión.

En este caso, como ácido libre, se pueden utilizar ácidos orgánicos e inorgánicos. Además, como ácidos inorgánicos, se pueden usar ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido tartárico y similares, y como ácidos orgánicos se pueden usar ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glucurónico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido carbónico, ácido vainílico, ácido yodhídrico y similares, pero el ácido libre no se limita a ellos.

Además, se puede preparar una sal de metal farmacéuticamente aceptable usando una base. Se obtiene una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, disolviendo el compuesto en una cantidad excesiva de una solución de

hidróxido de metal alcalino o de hidróxido de metal alcalinotérreo, filtrando una sal del compuesto no disuelta y luego evaporando y secando el filtrado. En este caso, como sal metálica, es farmacéuticamente preferible preparar particularmente sales de sodio, potasio o calcio, pero la sal metálica no se limita a las mismas. Además, se puede obtener una sal de plata correspondiente haciendo reaccionar una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo con una sal de plata adecuada (por ejemplo, nitrato de plata).

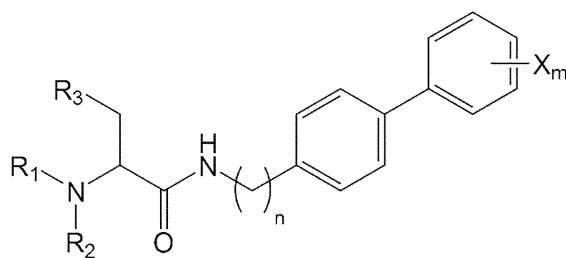
La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención incluye una sal de un grupo ácido o básico que puede estar presente en el compuesto de Fórmula 1, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable puede comprender sales de sodio, calcio, potasio y similares de un grupo hidroxilo. Los ejemplos de otras sales farmacéuticamente aceptables de un grupo amino incluyen sales de hidrobromuro, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, acetato, succinato, citrato, tartrato, lactato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), p-toluensulfonato (tosilato), y similares, y se puede preparar mediante un método de preparación de sal conocido en la técnica.

La sal del compuesto de Fórmula 1 de la presente invención es una sal farmacéuticamente aceptable, y cualquier sal está disponible sin limitación siempre que la sal muestre una actividad farmacológica equivalente a la del compuesto de Fórmula 1. Por ejemplo, una sal del compuesto de Fórmula 1 presenta actividad antifúngica.

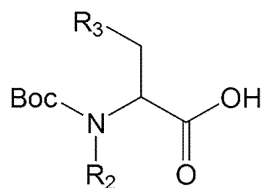
Como otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto derivado, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que se introduce un grupo bifenilo en el ácido aminoalcanoico, incluyendo el método un primer paso para formar un enlace peptídico mediante hacer reaccionar un compuesto derivado de ácido aminoalcanoico protegido por un grupo protector butoxycarbonilo (Boc), que está representado por la

siguiente Fórmula 2, con un compuesto derivado de bifenilo que incluye un grupo amina primaria, que está representado por la siguiente Fórmula 3; y un segundo paso para eliminar el grupo protector Boc haciendo reaccionar el compuesto obtenido en el primer paso con un ácido:

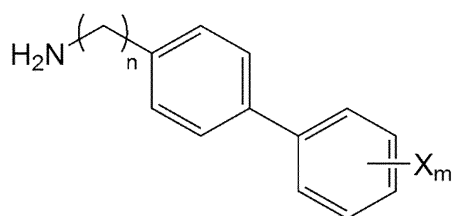
[Fórmula 1]



[Fórmula 2]



[Fórmula 3]



en la Fórmula 1,

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

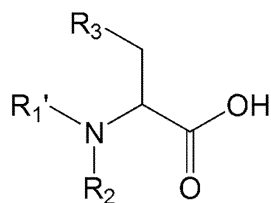
R₁, R₂, y R₃ son cada uno independientemente iguales o diferentes entre sí, y cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₇, hidroxilo, un halógeno, un alquilo C₁₋₇ halogenado, un alquilo C₁₋₇ y un alquilo C₁₋₇ halogenado, y

X es m sustituyentes (m es un número entero de 1 a 5) que son iguales o

diferentes entre sí, seleccionados del grupo que consiste en un grupo halógeno, un grupo alquilo C₁₋₇ halogenado y un grupo alcoxi C₁₋₇ halogenado.

En el método de preparación de la presente invención, el compuesto derivado del ácido aminoalcanoico protegido por el grupo protector Boc, que está representado por la Fórmula 2, puede prepararse haciendo reaccionar un derivado de aminoácido representado por la siguiente Fórmula 4 con dicarbonato de di-terc-butilo (también conocido como anhídrido de Boc):

[Fórmula 4]



en dicha Fórmula 4,

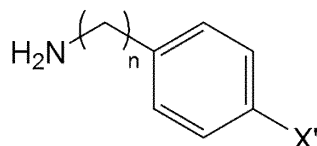
R₁', R₂, y R₃ son cada uno independientemente iguales o diferentes entre sí, y cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₇, hidroxilo, un halógeno, un alquiloC₁₋₇ halogenado, un alquiloxi C₁₋₇ y un alquiloxi C₁₋₇ halogenado.

En este caso, cuando R₂ del compuesto finalmente preparado es un alquilo, puede realizarse adicionalmente una etapa de alquilación del compuesto haciendo reaccionar el compuesto con un haloalcano en presencia de una base después de la reacción anterior. Por ejemplo, la alquilación se puede llevar a cabo disolviendo el compuesto representado por la Fórmula 4 y un compuesto haloalcano correspondiente de 5 a 20 equivalentes del compuesto, por ejemplo, yoduro de alcano en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, agregando hidruro de sodio como un base a baja temperatura, por ejemplo, 0°C y luego reaccionando los reactivos de 15 a 30°C

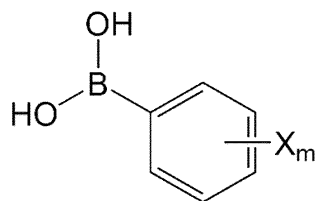
durante 12 a 48 horas, pero sin limitarse a ello. Una reacción de alquilación de aminas conocida en la técnica se puede usar sin limitación o se puede realizar modificándola.

Mientras tanto, en el método de preparación de la presente invención, se puede preparar un compuesto derivado de bifenilo que contiene un grupo amina primaria, que está representado por la Fórmula 3, haciendo reaccionar un derivado de alquilamina C_{0-2} en el que se sustituye un grupo halofenilo en un extremo, que está representado por la siguiente Fórmula 5 con dicarbonato de di-terc-butilo para introducir un grupo protector Boc en un grupo amina, haciendo reaccionar el derivado de alquilamina resultante con un derivado de ácido fenilborónico representado por la siguiente Fórmula 6, y luego haciendo reaccionar los reactivos con un ácido para eliminar el grupo protector Boc:

[Fórmula 5]



[Fórmula 6]



en dichas fórmulas,

X' es un halógeno, y

X es m sustituyentes (m es un número entero de 1 a 5) que son iguales o diferentes entre sí, seleccionados del grupo que consiste en un grupo halógeno, un grupo alquilo C_{1-7} halogenado y un grupo alcoxi C_{1-7} halogenado.

En este caso, la reacción con el derivado de ácido fenilborónico se puede lograr mediante una reacción de acoplamiento cruzado usando un catalizador metálico en presencia de una base. Por ejemplo, la reacción se puede realizar en condiciones básicas mediante un catalizador metálico como paladio o níquel. El catalizador metálico puede ser un catalizador en el que un ligando de fosfina está unido a un metal. Por ejemplo, la reacción puede ser una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura realizada por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en presencia de Na_2CO_3 , pero no se limita a ello.

Por ejemplo, en el método de preparación de la presente invención, el primer paso se puede lograr mediante una reacción de acoplamiento de anhídrido realizada en un disolvente orgánico en presencia de N-metilmorfolina (NMM) o cloroformiato de isobutilo (IBCF). Como disolvente orgánico, se puede utilizar tetrahidrofurano, pero el disolvente orgánico no se limita al mismo.

Por ejemplo, en el método de preparación de la presente invención, el segundo paso para eliminar el grupo protector Boc se puede realizar llevando a cabo una reacción con ácido clorhídrico, pero no se limita a ello.

Además, el método de preparación de la presente invención puede incluir además un tercer paso de formación de una amina secundaria alquilando la amina después del segundo paso cuando cada uno de R_1 y R_2 del compuesto finalmente preparado es un alquilo. La aminación se puede realizar haciendo reaccionar con formaldehído mientras se suministra gas hidrógeno en presencia de Pd/C como agente reductor. Por ejemplo, la reacción se puede realizar de 15 a 30°C durante 6 a 24 horas, pero no se limita a ello, y la reacción de alquilación de aminas conocida en la técnica se puede usar sin limitación o se puede realizar modificándola.

Como otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición antifúngica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto derivado en el que

se introduce un grupo bifenilo en un ácido aminoalcanoico y un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa fúngica, en la que la composición comprende, como ingrediente activo, un derivado de ácido aminoalcanoico en el que se introduce un grupo bifenilo, un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por ejemplo, el nuevo derivado de ácido aminoalcanoico en el que se introduce un grupo bifenilo, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede exhibir actividad antifúngica contra hongos infecciosos oportunistas y, por lo tanto, puede usarse como una composición antifúngica, y, además, se puede utilizar para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa por hongos.

Como se usa en este documento, el término "prevención" se refiere a cualquier acción que suprima, inhiba o retrase el inicio, desarrollo o recurrencia de cualquier enfermedad en cuestión mediante la administración de dicha composición farmacéutica. El término "tratamiento" se refiere a cualquier acción en la que los síntomas de cualquier enfermedad en cuestión se alivien o mejoren de manera beneficiosa mediante la administración de dicha composición farmacéutica.

Por ejemplo, una enfermedad infecciosa fúngica que puede prevenirse o tratarse mediante la composición farmacéutica de la presente invención puede incluir, por ejemplo, enfermedades infecciosas causadas por *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Candida auris*, *Candida glabrata* y *Aspergillus fumigatus*. La enfermedad infecciosa fúngica puede ser encefalomeningitis causada por *Cryptococcus*, pero no se limita a ella.

La composición farmacéutica según la presente invención puede comprender, como ingrediente activo, un compuesto representado por la Fórmula 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y también puede incluir además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede formularse y usarse en diversas formas, como una forma de dosificación oral, como un polvo, gránulos, una tableta, una cápsula, una suspensión, una emulsión, un jarabe o un aerosol, o una inyección de una solución de inyección estéril mediante un método convencional de acuerdo con cada uso pretendido, y se puede administrar por vía oral o mediante varias vías que incluyen la administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, rectal, tópica y similares. Los ejemplos de un vehículo, diluyente o excipiente adecuado que puede incluirse en dicha composición incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma de acacia, alginato, gelatina, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, metilhidroxibenzoato, propilhidroxibenzoato, talco, estearato de magnesio, aceite mineral y similares. Además, la composición de la presente invención puede incluir además una carga, un anticoagulante, un lubricante, un agente humectante, una fragancia, un agente emulsionante, un conservante y similares.

Una preparación sólida para administración oral incluye una tableta, una píldora, un polvo, gránulos, una cápsula y similares, y la preparación sólida se formula mezclando al menos un excipiente, por ejemplo, almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa, gelatina y similares con la composición. Además, además de un simple excipiente, se puede usar un lubricante como estearato de magnesio y talco.

Como preparación líquida para administración oral, se puede usar una suspensión, un líquido para uso interno, una emulsión, un jarabe o similar, y además de

agua y parafina líquida, que son diluyentes simples de uso común, varios excipientes, por ejemplo, se puede emplear un agente humectante, un edulcorante, un agente aromatizante, un agente conservante o similares.

Los ejemplos de una preparación para administración parenteral incluyen una solución acuosa estéril, un disolvente no acuoso, una suspensión, una emulsión, una preparación liofilizada y un supositorio. Como disolvente no acuoso y suspensión, es posible utilizar propilenglicol, polietilenglicol, un aceite vegetal como el aceite de oliva, un éster inyectable como el oleato de etilo y similares. Como base del supositorio, es posible utilizar Witepsol®, Macrogol, Tween 61, manteca de cacao, grasa de laurina, glicerogelatina y similares. Mientras tanto, la inyección puede incluir aditivos de la técnica relacionada, como un solubilizante, un agente isotónico, un agente de suspensión, un emulsionante, un estabilizador y un conservante.

La composición de la presente invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. El término "cantidad farmacéuticamente eficaz", como se usa en este documento, se refiere a una cantidad que es suficiente para tratar enfermedades con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable al tratamiento médico y que no causa efectos secundarios, y se puede determinar un nivel de dosificación eficaz de acuerdo con varios factores que incluyen el estado de salud del paciente, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la actividad de los medicamentos, la sensibilidad a los medicamentos, el método de administración, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la duración del tratamiento y los medicamentos utilizados en combinación o simultáneamente, y otros factores bien conocidos en el campo de la medicina. La composición de la presente invención puede administrarse como un agente terapéutico individual o en combinación con otros agentes terapéuticos, puede administrarse secuencial o simultáneamente con

ciertos agentes terapéuticos convencionales y puede administrarse en una sola dosis o en múltiples dosis. Es importante administrar la composición en una cantidad mínima que pueda obtener los máximos efectos sin efectos secundarios, teniendo en cuenta todos los factores antes mencionados, y esta cantidad puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica.

Por ejemplo, dado que la cantidad puede aumentarse o disminuirse dependiendo de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, el sexo, el peso corporal, la edad y similares, la dosis no pretende limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Además, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad infecciosa fúngica, incluyendo el método la administración de la composición farmacéutica a un individuo que lo necesite.

Como se usa en este documento, el término "individuo" se refiere a animales que incluyen un mono, una vaca, un caballo, una oveja, un cerdo, un pollo, un pavo, una codorniz, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo o un conejillo de indias, incluido un ser humano que desarrolló una enfermedad infecciosa fúngica o es probable que desarrolle la enfermedad infecciosa fúngica, y la enfermedad puede prevenirse o tratarse eficazmente administrando la composición farmacéutica de la presente invención a un individuo. Además, la composición farmacéutica de la presente invención exhibe un efecto terapéutico sobre una enfermedad inducida por una infección por hongos debido a la actividad antifúngica de la misma y, por lo tanto, puede exhibir un efecto sinérgico cuando se administra en combinación con un agente terapéutico existente.

Como se usa en este documento, el término "administración" se refiere a la provisión de un material predeterminado a un paciente mediante cualquier método

apropiado. Con respecto a la vía de administración de la composición de la presente invención, la composición de la presente invención se puede administrar mediante cualquier vía general, que puede llegar a un tejido diana. La vía de administración puede ser administración intraperitoneal, administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración intradérmica, administración oral, administración tópica, administración intranasal, administración intrapulmonar y administración rectal, pero no se limita a las mismas. Además, la composición farmacéutica de la presente invención también puede administrarse mediante cualquier dispositivo que pueda permitir que un material o ingrediente activo se mueva a una célula diana. Los modos y preparaciones de administración preferidos son inyección intravenosa, inyección subcutánea, inyección intradérmica, inyección intramuscular, inyección por goteo y similares. Se puede preparar una preparación inyectable usando un solvente acuoso tal como solución salina fisiológica y solución de Ringer, un solvente no acuoso tal como un aceite vegetal, un éster de ácido graso superior (por ejemplo, oleato de etilo y similares) y un alcohol (por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, glicerina y similares), y puede incluir un vehículo farmacéutico como un estabilizador para prevenir el deterioro (por ejemplo, ácido ascórbico, bisulfito de sodio, pirosulfito de sodio, BHA, tocoferol, EDTA, y similares), un emulsionante, un tampón para el control del pH y un conservante para inhibir el crecimiento microbiano (por ejemplo, nitrato de fenilmercurio, timerosal, cloruro de benzalconio, fenol, cresol, alcohol bencílico y similares).

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" utilizado en combinación con el ingrediente activo en la presente invención se refiere a una cantidad de un compuesto derivado del ácido aminoalcanoico en el que se introduce un grupo bifenilo en el ácido aminoalcanoico, que es eficaz para prevenir o tratar una enfermedad diana, un

estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Efectos ventajosos]

Según diversas realizaciones ejemplares de la presente invención, las desventajas de los fármacos convencionales utilizados como agentes antifúngicos pueden superarse mediante un compuesto que utilice un ácido aminoalcanoico que contenga un grupo bifenilo, por ejemplo, ácido alfa-aminobutírico o norvalina o norleucina como esqueleto básico. En particular, la presente invención puede proporcionar agentes antifúngicos que tienen una seguridad y eficacia mejoradas para aliviar o eliminar los efectos secundarios de los antifúngicos convencionales y potenciar los efectos terapéuticos. Por tanto, la presente invención puede proporcionar una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir diversas enfermedades infecciosas fúngicas. Además, el compuesto de la presente invención puede usarse para preparar una composición antibacteriana contra bacterias gram-positivas, gram-negativas y resistentes a MRSA. Además, el compuesto de la presente invención puede usarse para el desarrollo de un agente terapéutico antiinflamatorio.

[Descripción de los dibujos]

FIG. 1 compara la actividad antifúngica del compuesto 74 de la presente invención con la de fármacos comparativos disponibles comercialmente.

FIG. 2 compara la actividad fungicida del compuesto 74 de la presente invención con la de fármacos comparativos disponibles comercialmente.

FIG. 3 compara el efecto de eliminar una biopelícula del compuesto 74 de la presente invención con los de fármacos comparativos disponibles comercialmente.

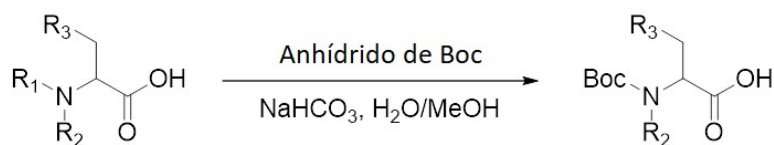
[Mejor modalidad]

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos de preparación y Ejemplos. Sin embargo, los

siguientes ejemplos de preparación y ejemplos son solo para ejemplificar la presente invención, y el alcance de la presente invención no se limita a ellos.

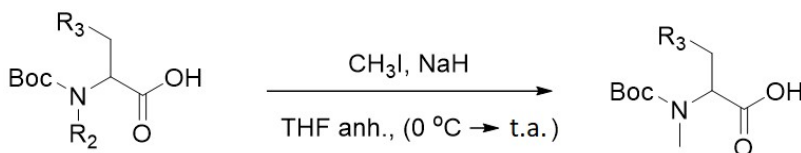
Primero, las reacciones utilizadas en la síntesis del compuesto de la presente invención se generalizaron y resumieron como sigue.

Esquema de Reacción a: introducción del grupo protector Boc



Se disolvieron norleucina (1,0 eq), anhídrido de Boc (1,5 eq) y bicarbonato de sodio (1,5 eq) en un disolvente mixto 1:1 de agua destilada y metanol y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 36 a 48 horas. Después de que la mezcla se concentrara al vacío, el pH de una capa acuosa se ajustó a 2 con ácido clorhídrico 1,0 M. Luego, la humedad de una capa orgánica obtenida por extracción con acetato de etilo se eliminó con sulfato de sodio y el solvente se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título.

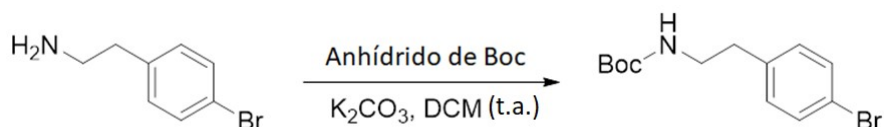
Esquema de Reacción b: metilación del grupo amina



El compuesto (1,0 eq) obtenido del Esquema de Reacción a y yodometano (10 eq) se disolvieron en un disolvente de tetrahidrofurano y se añadió muy lentamente hidruro de sodio (10 eq) gota a gota al mismo a 0°C. Los reactivos se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completada la reacción, el producto resultante se diluyó con un disolvente de éter y se le añadió agua destilada. El

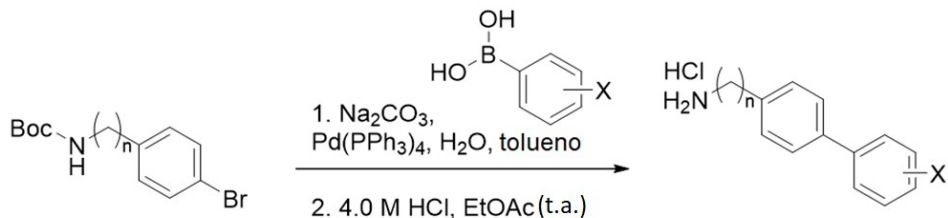
pH de una capa acuosa se ajustó a 2 con una solución de ácido cítrico al 20%. Luego, la humedad de una capa orgánica obtenida por extracción con acetato de etilo se eliminó con sulfato de sodio y el solvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido se separó y purificó mediante cromatografía usando gel de sílice para obtener el compuesto del título.

Esquema de Reacción C: introducción del grupo protector Boc en el grupo amina primaria



Después de disolver 4-bromofetilamina (1,0 eq) en un disolvente de cloruro de metileno, se le añadieron carbonato de potasio (1,5 eq) y anhídrido de Boc (1,05 eq) y la mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 a 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó dos veces con agua destilada. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y luego se concentró al vacío. El residuo obtenido se lavó con hexano y luego se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título.

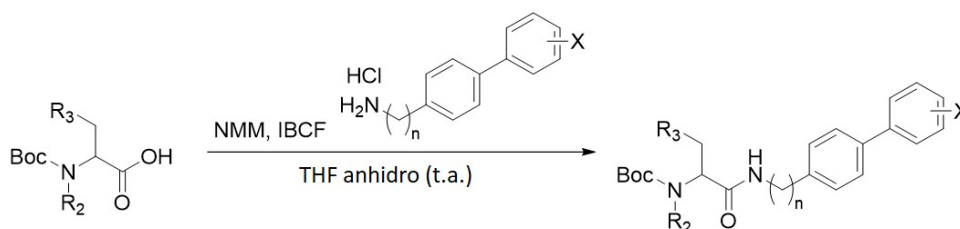
Esquema de Reacción d: síntesis del derivado de hidrocloreto de bifenilamina



El compuesto obtenido del Esquema de Reacción c, carbamato de terc-butil (4-bromobencil) o (4-bromofenil) carbamato de terc-butilo (1,0 eq), ácido benceno borónico (1,5 eq), carbonato de sodio (5,0 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,04 eq)

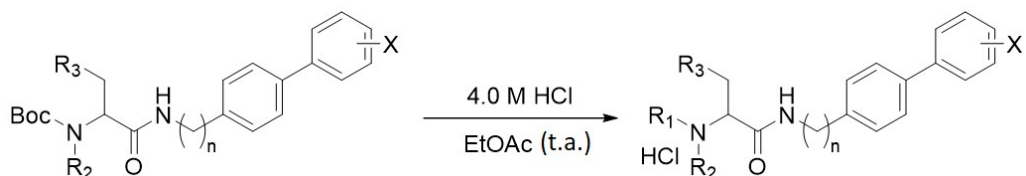
se disolvieron en una mezcla de disolvente de 2: 1 a 2,5: 1 de tolueno desgasificado y agua destilada, y se hicieron reaccionar a reflujo a una temperatura de 140°C durante 12 a 18 horas. Después de la reacción, el catalizador se eliminó mediante filtración a través de Celite y el disolvente se evaporó de la capa orgánica filtrada en un estado de vacío. El residuo obtenido se separó y purificó por cromatografía usando gel de sílice. Después de que el producto purificado se disolvió en un disolvente de acetato de etilo, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente mientras se le añadía ácido clorhídrico 4,0 M (6,0 a 10,0 eq). El sólido blanco obtenido en forma de sal se lavó con acetato de etilo y luego se secó completamente al vacío para obtener el compuesto del título.

Esquema de Reacción e: reacción de acoplamiento de anhídrido mixto (MAC)



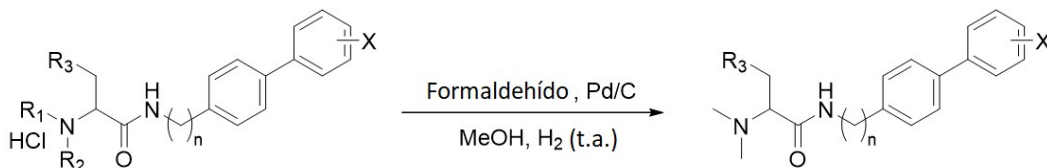
El compuesto sintetizado según el Esquema de Reacción a o el compuesto sintetizado según el Esquema de Reacción b (1,0 eq) y N-metilmorfolina (NMM, 2,5 a 2,8 eq) se pusieron en un disolvente de tetrahidrofurano destilado y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Luego se le añadió cloroformiato de isobutilo (IBCF, 1,3 eq) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 15 minutos, y luego se le añadió el compuesto (1,05 eq) obtenido del Esquema de Reacción d. Se dejó reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 a 5 horas. La mezcla se filtró para evaporar el disolvente al vacío. El residuo obtenido se separó y purificó mediante cromatografía usando gel de sílice para obtener el compuesto del título.

Esquema de Reacción f: eliminación del grupo protector Boc

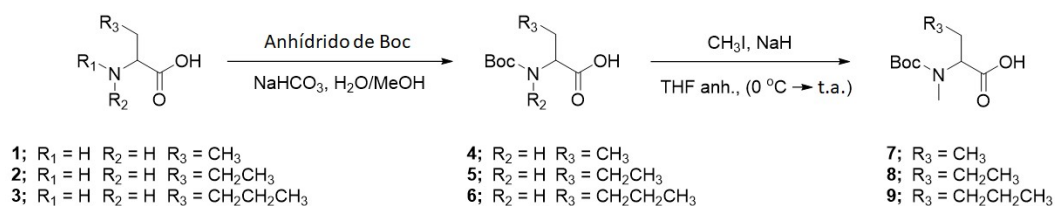


Después de que el derivado del compuesto (1,0 eq) obtenido del Esquema de Reacción e se disolviera en un disolvente de acetato de etilo, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía ácido clorhídrico 4,0 M (6,0 a 10,0 eq) a la misma. El sólido blanco obtenido en forma de sal se lavó con acetato de etilo y luego se secó completamente al vacío para obtener el compuesto del título.

Esquema de Reacción g - Dimetilación del grupo amina



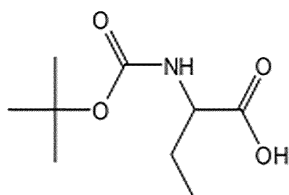
El compuesto (1,0 eq) obtenido del Esquema de Reacción f se disolvió en metanol, se le añadió trietilamina (6,0 eq) y luego formaldehído (solución al 37% en peso, 1,0 a 2,5 eq) y un catalizador de paladio al 10% (0,1 a 0,5 eq) se le añadieron secuencialmente. Los reactivos se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la reacción, el catalizador se eliminó mediante filtración a través de Celite y la capa orgánica filtrada se evaporó al vacío para obtener un sólido blanco. El producto resultante se recrystalizó con metanol y éter dietílico para obtener el compuesto del título.



Los ejemplos de preparación para sintetizar el compuesto de la presente invención son los siguientes.

Ejemplos de preparación

Ejemplo de preparación 1: Preparación de ácido (R)/(S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoico (4)

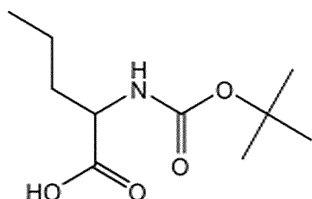


Se hicieron reaccionar el compuesto 1 (ácido 2-aminobutanoico, 5,00 g, 48,5 mmol), anhídrido de Boc (19,9 ml, 72,7 mmol) y NaHCO₃ (6,11 g, 72,7 mmol) usando el Esquema de Reacción a para sintetizar el compuesto 4, (R)/(Ácido S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoico (8,25 g, 83%) en forma de polvo blanco.

R_f = 0,00 (DCM 9,5:Metanol 0,5 y unas gotas de ácido acético);

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 12,40 (C(O)OH), 7,02 (d, *J* = 7,9 Hz, Boc-NH), 3,69-3,82 (m, Quiral-H), 1,48-1,72 (m, CH₂CH₃), 1,38 (s, Boc), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 2: Preparación de ácido (R)/(S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pentanoico (5)

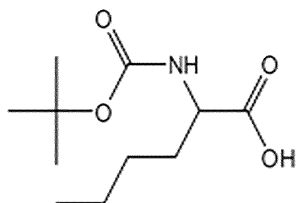


Se hicieron reaccionar el compuesto 2 (ácido 2-aminopentanoico, 10,00 g, 25,6 mmol), anhídrido de Boc (35,1 ml, 128,0 mmol) y NaHCO_3 (10,8 g, 128,0 mmol) usando el Esquema de Reacción a para sintetizar el compuesto 5, (R) Ácido/(S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pentanoico (13,40 g, 83%) en forma de un polvo blanco.

$R_f = 0,85$ (DCM 3:Metanol 17);

^1H RMN(DMSO- d_6 , 400 MHz) 12,40 (C(O)OH), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, Boc-NH), 3,75-3,89 (m, Quiral-H), 1,50-1,65 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,20-1,38 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Boc), 0,85 (t, $J = 7,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 3: Preparación de ácido (R)/(S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)hexanoico (6)

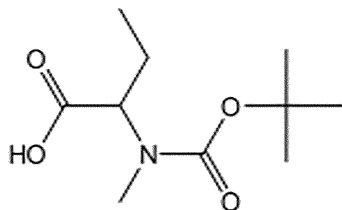


Se hicieron reaccionar el compuesto 3 (ácido 2-aminohexanoico, 5,00 g, 38,1 mmol), anhídrido de Boc (15,7 ml, 57,2 mmol) y NaHCO_3 (4,80 g, 57,2 mmol) usando el Esquema de Reacción a para sintetizar el compuesto 6, (R)/(Ácido S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)hexanoico (7,14 g, 81%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,40$ (DCM 9:Metanol 1);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 10,26 (C(O)OH), 5,00 (d, $J = 7,6$ Hz, Boc-NH), 4,32-4,33 (m, Quiral-H), 1,63-1,87 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,47 (s, Boc), 1,31-1,38 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,93 (t, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 4: Preparación de ácido (R)/(S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)butanoico (7)



Se hicieron reaccionar el compuesto 4 (3,00 g, 14,8 mmol), CH_3I (9,2 ml, 147,6 mmol) y NaH (3,54 g, 147,6 mmol) usando el Esquema de Reacción b para sintetizar el compuesto 7, (R)/(S)-2-(ácido (terc-butoxicarbonil)(metil)amino)butanoico (2,84 g, 88%) en forma de aceite amarillo.

$R_f = 0,45$ (DCM 9:Metanol 1 y unas gotas de ácido acético);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) 12,7 (C(O)OH), 4,14-4,43 (m, Quiral-H), 2,71 (s, NCH_3), 1,50-1,73 (m, CH_2CH_3 , Boc), 0,79-0,87 (m, CH_2CH_3).

Ejemplo de preparación 5: Preparación de ácido (R)/(S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)pentanoico (8)

Se hicieron reaccionar el compuesto 5 (1,50 g, 6,90 mmol), CH_3I (4,3 ml, 69,0 mmol) y NaH (1,66 g, 69,0 mmol) usando el Esquema de Reacción b para sintetizar el compuesto 8, (R)/(S)-2-(ácido (terc-butoxicarbonil)(metil)amino)pentanoico (1,34 g, 83%) en forma de aceite amarillo.

$R_f = 0,45$ (DCM 9:Metanol 1 y unas gotas de ácido acético);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) 12,7 (C(O)OH), 4,54-4,28 (m, Quiral-H), 2,70 (s, NCH_3), 1,79-1,64 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,41-1,37 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Boc), 1,37-1,29 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 6: Preparación de ácido (R)/(S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)hexanoico (9)

Se hicieron reaccionar el compuesto 6 (3,00 g, 13,0 mmol), CH_3I (8,1 ml, 129,7 mmol) y NaH (5,19 g, 129,7 mmol) usando el Esquema de Reacción b para

sintetizar el compuesto 9, (R)/(S)-2-(ácido(terc-butoxicarbonil)(metil)amino)hexanoico (3,18 g, 100%) en forma de aceite amarillo.

$R_f = 0,38$ (DCM 9:Metanol 1);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 12,6 (C(O)OH), 4,25-4,52 (m, Quiral-H), 2,70 (s, NCH_3), 1,66-1,79 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,18-1,40 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Boc), 0,86-0,89 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 7: Preparación de (4-bromofenetil)carbamato de terc-butilo (12)

Se hicieron reaccionar 4-bromofenetilamina (3,9 ml, 25,1 mmol), K_2CO_3 (5,21 g, 37,7 mmol) y anhídrido de Boc (7,2 ml, 26,4 mmol) usando el Esquema de Reacción c para sintetizar el compuesto 12, (4-bromofenetil)carbamato de terc-butilo. (6,23 g, 83%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,36$ (EtOAc 1:n-hexano 5);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, ArH), 7,15 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 6,87 (s, NH), 3,09-3,14 (m, NHCH_2CH_2), 2,64-2,67 (m, NHCH_2CH_2), 1,35 (s, Boc).

Ejemplo de preparación 8: Preparación de clorhidrato de 3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil] -4-amina (13)

Después de que se obtuvo un compuesto haciendo reaccionar el Compuesto 10 (4-bromofenilcarbamato de terc-butilo, 4,00 g, 14,7 mmol), ácido 3,4-diclorofenilborónico (3,37 g, 17,6 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,68 g, 0,59 mmol), y Na_2CO_3 (7,80 g, 73,5 mmol) usando el Esquema de Reacción d, se eliminó un grupo Boc usando 4,0 M HCl (7,9 mL, 31,5 mmol en dioxano) para sintetizar el Compuesto 13, Clorhidrato de 3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil] -4-amina (1,27 g, 34%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9:acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9,94 (s, NH_3), 7,95 (d, $J = 2,0$ Hz, ArH), 7,40-7,80 (m, ArH), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, ArH).

Ejemplo de preparación 9: Preparación de clorhidrato de 4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-amina (14)

Después, se obtuvo un compuesto haciendo reaccionar el compuesto 10 (3,99 g, 14,7 mmol), ácido 4- (trifluorometoxi) fenilborónico (7,77 g, 22,0 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0,68 g, 0,59 mmol) y Na_2CO_3 (7,77 g, 73,3 mmol) usando el Esquema de Reacción d, se eliminó un grupo Boc usando HCl 4,0 M (12,8 mL, 51,1 mmol en dioxano) para sintetizar el Compuesto 14, 4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-clorhidrato de amina (1,99 g, 48%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9:acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9,45 (bRs, NH_3), 7,77 (d, $J = 8,7$ Hz, ArH), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, ArH), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, ArH), 7,28 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH).

Ejemplo de preparación 10: Preparación de clorhidrato de 2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) metan-1-amina (15)

Después de que se obtuvo un compuesto haciendo reaccionar el Compuesto 11 (4-bromobencilcarbamato de terc-butilo, 6,00 g, 21,0 mmol), ácido 3,4-diclorofenilborónico (4,80 g, 25,2 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0,97 g, 0,84 mmol) y Na_2CO_3 (111,1 g, 104,8 mmol) usando el Esquema de Reacción d, se eliminó un grupo Boc usando HCl 4,0 M (3,1 mL, 12,3 mmol en dioxano) para sintetizar el Compuesto 15, Clorhidrato de 2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) metan-1-amina (1,08 g, 17%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9:acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,71 (s, NH_3), 7,97 (s, ArH), 7,63-7,83 (m,

ArH), 4,07 (s, NH₃CH₂).

Ejemplo de preparación 11: Preparación de clorhidrato de (4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanamina (16)

Después, se obtuvo un compuesto haciendo reaccionar el compuesto 11 (6,00 g, 21,0 mmol), ácido 4- (trifluorometil) fenilborónico (5,97 g, 31,5 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0,97 g, 0,84 mmol) y Na₂CO₃ (11,1 g, 104,8 mmol) utilizando el Esquema de Reacción d, se eliminó un grupo Boc utilizando HCl 4,0 M (17,9 ml, 71,7 mmol en dioxano) para sintetizar el Compuesto 16, clorhidrato de (4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil] -4 -il)metanamina (1,08 g, 66%) en forma de polvo blanco. R_f = 0,00 (EtOAc 9:acetona 1);

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) 8,49 (s, NH₃), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, ArH), 7,83 (t, *J* = 9,0 Hz, ArH), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, ArH), 4,09 (s, NH₃CH₂).

Ejemplo de preparación 12: Preparación de clorhidrato de (4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metanamina (17)

Después, se obtuvo un compuesto haciendo reaccionar el compuesto 11 (4,00 g, 14,0 mmol), ácido 4- (trifluorometoxi) fenilborónico (4,32 g, 21,0 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0,65 g, 0,56 mmol) y Na₂CO₃ (7,41 g, 69,9 mmol) usando el Esquema de Reacción d, se eliminó un grupo Boc usando HCl 4,0 M (13,9 ml, 55,6 mmol en dioxano) para sintetizar el Compuesto 17, clorhidrato de (4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil] -4-il)metanamina (2,73 g, 65%) en forma de un polvo blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9:acetona 1);

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) 8,33 (s, NH₃), 7,81-7,83 (m, ArH), 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, ArH), 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, ArH), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, ArH), 4,08 (s, NH₃CH₂).

Ejemplo de preparación 13: Preparación de clorhidrato de 2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etan-1-amina (18)

Después, se obtuvo un compuesto haciendo reaccionar el Compuesto 12 ((4-bromofenil) carbamato de terc-butilo, 1,00 g, 3,33 mmol), ácido 3,4-diclorofenilborónico (0,76 g, 4,00 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0,15 g, 0,15 mmol) y Na_2CO_3 (1,77 g, 16,7 mmol) usando el Esquema de Reacción d, se eliminó un grupo Boc usando HCl 4,0 M (2,50 ml, 10,0 mmol en dioxano) para sintetizar el Compuesto 18, clorhidrato de 2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etan-1-amina (2,73 g, 65%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9:acetona 1);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 8,33 (s, NH_3), 7,93 (d, $J = 1,9$ Hz, ArH), 7,66-7,72 (m, ArH), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 2,98-3,07 (m, $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Ejemplo de preparación 14: Preparación de clorhidrato de 2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il) etan-1-amina (19)

Después, se obtuvo un compuesto haciendo reaccionar el compuesto 12 (0,50 g, 1,67 mmol), ácido 4- (trifluorometil) fenilborónico (0,38 g, 2,00 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0,08 g, 0,07 mmol) y Na_2CO_3 (0,88 g), 8,33 mmol) utilizando el Esquema de Reacción d, se eliminó un grupo Boc utilizando HCl 4,0 M (1,25 ml, 5,00 mmol en dioxano) para sintetizar el Compuesto 19, Clorhidrato de 2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il) etan-1-amina (0,28 g, 56%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9:acetona 1);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 8,37 (s, NH_3), 7,71-7,91 (m, ArH), 7,44 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 3,01-3,11 (m, $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Ejemplo de preparación 15: Preparación de clorhidrato de 2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) etan-1-amina (20)

Después, se obtuvo un compuesto haciendo reaccionar el compuesto 12 (1,50 g, 5,00 mmol), ácido 4- (trifluorometoxi) fenilborónico (1,23 g, 6,00 mmol), tetraquis

(trifenilfosfina) paladio (0,23 g, 0,20 mmol) y Na_2CO_3 (2,65 g, 25,0 mmol) usando el Esquema de Reacción d, se eliminó un grupo Boc usando HCl 4,0 M (3,75 ml, 15,0 mmol en dioxano) para sintetizar el Compuesto 20, Clorhidrato de 2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) etan-1-amina (0,88 g, 55%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9:acetona 1);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 8,31 (s, NH_3), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, ArH), 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 2,97-3,10 (m, $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Ejemplo de preparación 16: Preparación de clorhidrato de 2-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il) etan-1-amina (21)

Después, se obtuvo un compuesto haciendo reaccionar el compuesto 12 (1,00 g, 3,33 mmol), ácido 3,4-diclorofenilborónico (0,76 g, 4,00 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0,15 g, 0,15 mmol) y Na_2CO_3 (1,77 g, 16,7 mmol) utilizando el Esquema de Reacción d, se eliminó un grupo Boc utilizando HCl 4,0 M (2,50 ml, 10,0 mmol en dioxano) para sintetizar el Compuesto 21, Clorhidrato de 2-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il) etan-1-amina (2,73 g, 65%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9:acetona 1);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 7,95 (s, NH_3), 7,74-7,79 (m, ArH), 7,67 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 7,48-7,54 (m, ArH), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 2,90-3,09 (m, $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Ejemplo de preparación 17: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1 - ((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxobutan-2-il) carbamato (22)

Se hicieron reaccionar el compuesto 4 (0,63 g, 3,12 mmol), NMM (0,96 ml, 8,74 mmol), IBCF (0,53 ml, 4,06 mmol) y el compuesto 13 (0,90 g, 3,28 mmol) usando

el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 22, ((1-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxobutan-2-il) carbamato de R)/(S)-terc-butilo (1,09 g, 82%) en forma de polvo amarillo pálido.

$R_f = 0,33$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8,55 (s, C(O)NH), 7,58 (d, $J = 7,3$ Hz, ArH), 7,44-7,47 (m, ArH), 7,34 (dd, $J = 1,8$ Hz, 8,3 Hz, ArH), 5,12 (s, Boc-NH), 4,18 (s, Quiral-H), 1,67-2,05 (m, CH_2CH_3), 1,47 (s, Boc), 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, CH_2CH_3).

Ejemplo de preparación 18: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1 - ((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxopentan-2-il) carbamato (23)

Se hicieron reaccionar el compuesto 5 (0,30 g, 1,52 mmol), NMM (0,42 ml, 3,80 mmol), IBCF (0,26 ml, 1,98 mmol) y el compuesto 13 (0,44 g, 1,60 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 23, ((1-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxopentan-2-il) carbamato de R)/(S)-terc-butilo (0,61 g, 92%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,37$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8,53 (s, C(O)NH), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, ArH), 7,48-7,50 (m, ArH), 7,38 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,3 Hz, ArH), 5,08 (s, Boc-NH), 4,24 (s, Quiral-H), 1,63-1,99 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,47-1,50 (m, Boc, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 19: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1 - ((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxohexan-2-il) carbamato (24)

Se hicieron reaccionar el Compuesto 6 (0,80 g, 3,46 mmol), NMM (0,95 ml, 8,69 mmol), IBCF (0,58 ml, 4,50 mmol) y el Compuesto 13 (1,00 g, 3,64 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el Compuesto 24, ((1-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxohexan-2-il) carbamato de R)/(S)-terc-butilo (1,11) g, 71%) en

forma de polvo blanco.

$R_f = 0,50$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 10,10 (s, NH), 7,91 (d, $J = 1,9$ Hz, ArH), 7,64-7,74 (m, ArH), 7,04 (d, $J = 7,8$ Hz, NH), 4,02-4,07 (m, NHCHCH₂), 1,57-1,64 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,39 (s, Boc), 1,26-1,32 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,86 (t, $J = 6,8$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 20: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 - ((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino) pentan-2-il) carbamato (25)

Se hicieron reaccionar el compuesto 5 (0,43 g, 1,97 mmol), NMM (0,61 ml, 5,52 mmol), IBCF (0,33 ml, 2,56 mmol) y el compuesto 14 (0,60 g, 2,07 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 25, (R)/(S)-terc-butil (1-oxo-1 - ((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino) pentan-2-il) carbamato (0,66 g, 73%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,30$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,62 (s, C(O)NH), 7,61 (d, $J = 7,3$ Hz, ArH), 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, ArH), 7,49 (d, $J = 7,9$ Hz, ArH), 7,26-7,29 (m, ArH), 5,19 (d, $J = 7,4$ Hz, Boc-NH), 4,29 (s, Quiral-H), 1,65-1,98 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,43-1,56 (m, Boc, CH₂CH₂CH₃), 0,99 (t, $J = 7,1$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 21: Preparación de (R)/(S)-terc-butilo (1 - ((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxobutan-2-il)(metil) carbamato (26)

Se hicieron reaccionar el compuesto 7 (0,68 g, 3,12 mmol), NMM (0,96 ml, 8,74 mmol), IBCF (0,53 ml, 4,06 mmol) y el compuesto 13 (0,90 g, 3,28 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 26, (R)/(S)-tert-butil (1 - ((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxobutan-2-il)(metil) carbamato (0,74 g, 54%) en forma de aceite.

$R_f = 0,50$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8,50 (s, C(O)NH), 7,58-7,63 (m, ArH), 7,46-7,50 (m, ArH), 7,38 (dd, $J = 1,8$ Hz, 8,2 Hz, ArH), 4,57 (s, Quiral-H), 2,83 (s, NCH_3), 1,71-2,04 (m, CH_2CH_3), 1,51 (d, $J = 6,8$ Hz, Boc), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, CH_2CH_3).

Ejemplo de preparación 22: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1 - ((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxopentan-2-il)(metil) carbamato (27)

Se hicieron reaccionar el compuesto 8 (0,86 g, 3,72 mmol), NMM (1,14 ml, 10,4 mmol), IBCF (0,63 ml, 4,83 mmol) y el compuesto 13 (1,07 g, 3,90 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 27, (R)/(S)-tert-butil (1 - ((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxopentan-2-il)(metil) carbamato (0,79 g, 47%) en forma de polvo amarillo.

$R_f = 0,48$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8,49 (s, C(O)NH), 7,58-7,64 (m, ArH), 7,47-7,51 (m, ArH), 7,38 (d, $J = 8,3$ Hz, ArH), 4,66 (s, Quiral-H), 2,82 (s, NCH_3), 1,67-2,04 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,51 (s, Boc), 1,33-1,39 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 23: Preparación de (R)/(S)-terc-butil (1 - ((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxohexan-2-il)(metil) carbamato (28)

Compuesto 9 (R)/(S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino) ácido hexanoico (0,84 g, 3,47 mmol), NMM (1,10 ml, 9,71 mmol), IBCF (0,58 ml, 4,51 mmol) , y el Compuesto 13 (1,00 g, 3,64 mmol) se hicieron reaccionar usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el Compuesto 28, (R)/(S)-tert-butil (1 - ((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxohexan-2-il)(metil) carbamato (0,86 g, 53%) en forma de aceite.

$R_f = 0,55$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8,49 (s, C(O)NH), 7,58-7,64 (m, ArH), 7,47-7,51

(m, ArH), 7,38 (dd, $J = 2,1$ Hz, 8,4 Hz, ArH), 4,64 (s, Quiral-H), 2,82 (s, NCH₃), 1,67-2,01 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,52 (s, Boc), 1,24-1,44 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,93 (t, $J = 7,1$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 24: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)butanamida (29)

Se hicieron reaccionar el compuesto 22 (1,06 g, 2,50 mmol) y HCl 4,0 M (3,80 ml, 15,0 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 29, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)butanamida (0,87 g, 97%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 11,05 (s, C(O)NH), 8,38 (s, NH₃), 7,93 (d, $J = 1,9$ Hz, ArH), 7,66-7,79 (m, ArH), 4,01-4,04 (m, Quiral-H), 1,86-1,91 (m, CH₂CH₃), 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 25: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)pentanamida (30)

Se hicieron reaccionar el compuesto 23 (0,58 g, 1,33 mmol) y HCl 4,0 M (2,00 ml, 7,95 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 30, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)pentanamida (0,40 g, 81%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) 11,05 (s, C(O)NH), 8,40 (s, NH₃), 7,93 (d, $J = 1,5$ Hz, ArH), 7,66-7,79 (m, ArH), 4,06 (s, Quiral-H), 1,79-1,85 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,36-1,43 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 26: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)hexanamida (31)

El compuesto 24 (1,10 g, 2,44 mmol) y HCl 4,0 M (3,66 ml, 14,6 mmol en dioxano) se hicieron reaccionar usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 31, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N- (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)hexanamida (0,81 g, 86%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 10,97 (s, C(O)NH), 8,38 (s, NH₃), 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, ArH), 7,66-7,78 (m, ArH), 4,03 (s, Quiral-H), 1,81-1,87 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,33-1,39 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,87 (t, $J = 6,9$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 27: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)pentanamida (32)

Se hicieron reaccionar el compuesto 25 (0,64 g, 1,41 mmol) y HCl 4,0 M (2,12 ml, 8,46 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 32, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)pentanamida (0,51 g, 93%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 10,90 (s, C(O)NH), 8,35 (s, NH₃), 7,76-7,79 (m, ArH), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, ArH), 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 4,03 (s, Quiral-H), 1,82 (q, $J = 6,9$ Hz, 7,9 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1,34-1,47 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 28: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(metilamino)butanamida (33)

Se hicieron reaccionar el compuesto 26 (0,69 g, 1,58 mmol) y HCl 4,0 M (2,40 ml, 9,50 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 33, clorhidrato de (R)/(S)-N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(metilamino)butanamida (0,55 g, 93%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 11,00 (s, C(O)NH), 9,13 (s, NH₂), 7,94 (d, $J = 1,7$ Hz, ArH), 7,66-7,78 (m, ArH), 3,96 (t, $J = 5,5$ Hz, Quiral-H), 2,57 (s, NCH₃), 1,87-2,05 (m, CH₂CH₃), 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 29: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-N- (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(metilamino)pentanamida (34)

Se hicieron reaccionar el compuesto 27 (0,38 g, 0,83 mmol) y HCl 4,0 M (1,25 ml, 4,98 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 34, clorhidrato de (R)/(S)-N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(metilamino)pentanamida (0,23 g, 71%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

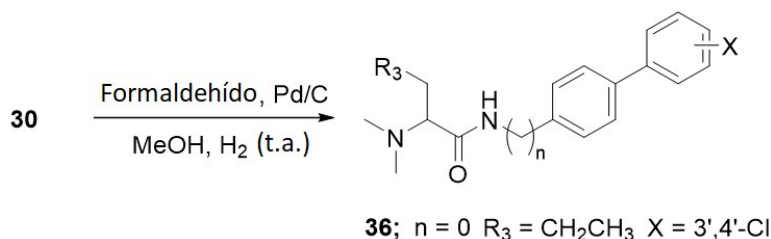
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 10,98 (s, C(O)NH), 9,09 (s, NH₂), 7,94 (s, ArH), 7,66-7,76 (m, ArH), 3,96 (t, $J = 6,1$ Hz, Quiral-H), 2,57 (s, NCH₃), 1,80-1,93 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,31-1,39 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 30: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-N- (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(metilamino)hexanamida (35)

Se hicieron reaccionar el compuesto 28 (0,82 g, 1,77 mmol) y HCl 4,0 M (2,65 ml, 10,6 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 35, clorhidrato de (R)/(S)-N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(metilamino)hexanamida (0,60 g, 84%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

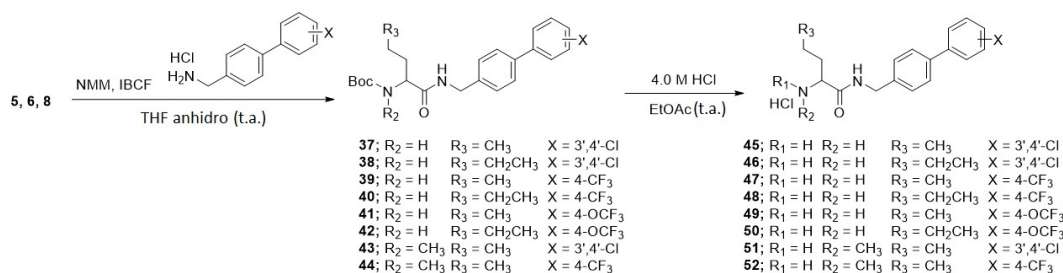
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 10,81 (s, C(O)NH), 9,05 (s, NH₂), 7,94 (d, $J = 2,0$ Hz, ArH), 7,66-7,77 (m, ArH), 3,92 (s, Quiral-H), 2,57 (s, NCH₃), 1,87-1,99 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,29-1,33 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,86 (t, $J = 6,8$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).



Ejemplo de preparación 31: Preparación de (R)/(S)-N- (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(dimetilamino)pentanamida (36)

Se hicieron reaccionar el compuesto 30 (1,0 eq), trietilamina (6,0 eq), formaldehído (2,0 eq) y un catalizador de paladio (0,4 eq) usando el Esquema de Reacción g para sintetizar el compuesto 36, (R)/(S)-N- (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(dimetilamino)pentanamida.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 10,98 (s, C(O)NH), 7,94 (s, ArH), 7,66-7,76 (m, ArH), 3,96 (t, $J = 6,1$ Hz, Quiral-H), 2,57 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1,80-1,93 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,31-1,39 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).



Ejemplo de preparación 32: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1 - (((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)-1-oxopentan-2 -il) carbamato (37)

Se hicieron reaccionar el Compuesto 5 (0,57 g, 2,64 mmol), NMM (0,73 ml, 6,60 mmol), IBCF (0,45 ml, 3,43 mmol) y el Compuesto 15 (0,80 g, 2,77 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el Compuesto 37, ((1-(((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)-1-oxopentan-2-il) carbamato de R)/(S)-terc-butilo (1,20 g, 100%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,04$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,64 (d, $J = 2,0$ Hz, ArH), 7,49 (dd, $J = 2,6$ Hz, 8,5 Hz, ArH), 7,33-7,40 (m, ArH), 6,48 (s, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 4,93 (s, Boc-NH), 4,49 (d, $J = 4,2$ Hz, NHCH_2), 4,07-4,09 (m, Quiral-H), 1,36-1,43 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Boc), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 33: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1 - (((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)-1-oxohexan-2-il) carbamato (38)

Se hicieron reaccionar el compuesto 6 (0,38 g, 1,65 mmol), NMM (0,45 ml, 4,13 mmol), IBCF (0,28 ml, 2,15 mmol) y el compuesto 15 (0,50 g, 1,74 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 38, (R)/(S)-tert-butil (1 - (((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)-1-oxohexan-2-il) carbamato (0,46 g, 60%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,19$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,63 (d, $J = 2,0$ Hz, ArH), 7,49 (dd, $J = 4,3$ Hz, 8,2 Hz, ArH), 7,33-7,39 (m, ArH), 6,55 (s, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 4,98 (d, $J = 3,8$ Hz, Boc-NH), 4,49 (d, $J = 5,5$ Hz, NHCH_2), 4,07-4,11 (m, Quiral-H), 1,58-1,90 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42 (s, Boc), 1,34 (d, $J = 2,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,88-0,94 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 34: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 (((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino) pentan-2- yl) carbamato (39)

Se hicieron reaccionar el compuesto 5 (0,36 g, 1,66 mmol), NMM (0,46 ml, 4,14 mmol), IBCF (0,28 ml, 2,15 mmol) y el compuesto 16 (0,50 g, 1,74 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 39, (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 - (((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino) pentan-2-il) carbamato (0,72 g, 96%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,17$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) 7,62-7,70 (m, ArH), 7,44 (dd, $J = 8,1$ Hz, 44,7 Hz, ArH), 6,85 (s, C(O)NH), 5,16-5,18 (m, Boc-NH), 4,47-4,49 (m, ArCH₂), 4,11-4,15 (m, Quiral-H), 1,54-1,89 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,41 (s, Boc, CH₂CH₂CH₃), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 35: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 (((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino) hexan-2- yl) carbamato (40)

Se hicieron reaccionar el Compuesto 6 (0,54 g, 2,32 mmol), NMM (0,71 ml, 6,49 mmol), IBCF (0,39 ml, 3,01 mmol) y el Compuesto 16 (0,70 g, 2,43 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el Compuesto 40, (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 - (((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino) hexan-2-il) carbamato (0,87 g, 81%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,16$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,70 (q, $J = 4,6$ Hz, 8,6 Hz, ArH), 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 6,50 (s, C(O)NH), 4,96 (s, Boc-NH), 4,53 (d, $J = 4,7$ Hz, NHCH₂), 4,09-4,10 (m, Quiral-H), 1,59-1,94 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,45 (s, Boc), 1,37-1,38 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,93 (t, $J = 7,0$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 36: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 (((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino) pentan-2- yl) carbamato (41)

El compuesto 5 (0,55 g, 2,51 mmol), NMM (0,77 ml, 7,02 mmol), IBCF (0,42 ml, 3,26 mmol) y el compuesto 17 (0,80 g, 2,63 mmol) se hicieron reaccionar usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 41, (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 - (((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino) pentan-2-il) carbamato (1,05 g, 90%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,09$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,57-7,61 (m, ArH), 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH),

7,37 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,30 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 6,47 (s, C(O)NH), 4,96 (s, Boc-NH), 4,52 (s, NHCH₂), 4,10-4,11 (m, Quiral-H), 1,59-1,94 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,37-1,45 (m, CH₂CH₂CH₃, Boc), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 37: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 (((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino) hexan-2- yl) carbamato (42)

Se hicieron reaccionar el compuesto 6 (0,58 g, 2,51 mmol), NMM (0,77 ml, 7,02 mmol), IBCF (0,42 ml, 3,26 mmol) y el compuesto 17 (0,80 g, 2,63 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 42, (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 - (((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino) hexan-2-il) carbamato (1,06 g, 88%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,18$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,58-7,61 (m, ArH), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, ArH), 6,52 (s, C(O)NH), 4,99 (s, Boc-NH), 4,53 (d, $J = 5,1$ Hz, NHCH₂), 4,09-4,11 (m, Quiral-H), 1,62-1,94 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,45 (s, Boc), 1,36-1,37 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,92 (t, $J = 6,9$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 38: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1 - (((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)-1-oxopentan-2 -il)(metil) carbamato (43)

Se hicieron reaccionar el compuesto 8 (0,38 g, 1,65 mmol), NMM (0,46 ml, 4,13 mmol), IBCF (0,28 ml, 2,15 mmol) y el compuesto 15 (0,50 g, 1,73 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 43, (R)/(S)-terc-butilo (1 - (((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)-1-oxopentan-2-il)(metil) carbamato (0,57 g, 73%) en forma de aceite.

$R_f = 0,18$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 7,30-7,68 (m, ArH), 6,27-6,64 (m, C(O)NH),

4,41-4,59 (m, NHCH₂, Quiral-H), 2,78 (s, NCH₃), 2,04-1,63 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,44 (s, Boc), 1,32-1,26 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 39: Preparación de (R)/(S)-tert-butil metil (1-oxo-1-(((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino) pentan-2-il) carbamato (44)

Se hicieron reaccionar el compuesto 8 (0,38 g, 1,66 mmol), NMM (0,46 ml, 4,14 mmol), IBCF (0,28 ml, 2,15 mmol) y el compuesto 16 (0,50 g, 1,74 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 44, (R)/(S)-tert-butil metil (1-oxo-1 - (((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino) pentan-2-il) carbamato (0,49 g, 64%) en forma de aceite.

$R_f = 0,22$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 7,64-7,71 (m, ArH), 7,44 (dd, $J = 7,9$ Hz, 53,4 Hz, ArH), 6,28-6,64 (m, C(O)NH), 4,43-4,61 (m, NHCH₂, Quiral-H), 2,78 (s, NCH₃), 1,63-2,04 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,44 (s, Boc), 1,26-1,35 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 40: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida (45)

Se hicieron reaccionar el compuesto 37 (1,19 g, 2,64 mmol) y HCl 4,0 M (3,95 ml, 15,8 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 45, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-((3', 4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida (0,73 g, 71%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9,04 (s, C(O)NH), 8,21 (s, NH₃), 7,94 (s, ArH), 7,66-7,73 (m, ArH), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 4,39-4,41 (m, NHCH₂), 3,78-3,82 (t, $J = 6,3$ Hz, Quiral-H), 1,68-1,76 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,29-1,39 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 41: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)hexanamida (46)

Se hicieron reaccionar el compuesto 38 (0,46 g, 0,99 mmol) y HCl 4,0 M (1,48 ml, 1,48 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 46, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)hexanamida (0,27 g, 85%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9,17 (m, C(O)NH), 8,32 (s, NH₃), 7,94 (d, $J = 2,0$ Hz, ArH), 7,66-7,73 (m, ArH), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 4,34-4,45 (m, NHCH₂), 3,81 (t, $J = 6,1$ Hz, Quiral-H), 1,75-1,76 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,27-1,28 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,85 (t, $J = 6,6$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 42: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida (47)

Se hicieron reaccionar el compuesto 39 (0,70 g, 1,55 mmol) y HCl 4,0 M (2,33 ml, 9,32 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 47, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida (0,60 g, 99%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) 9,37 (t, $J = 5,7$ Hz, C(O)NH), 8,46 (s, NH₃), 7,71-7,92 (m, ArH), 7,45-7,51 (m, ArH), 4,40-4,43 (m, NHCH₂), 3,89 (s, Quiral-H), 1,74-1,82 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,16-1,42 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 43: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)hexanamida (48)

Se hicieron reaccionar el compuesto 40 (0,85 g, 1,83 mmol) y HCl 4,0 M

(2,75 ml, 11,0 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 48, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)hexanamida (0,72 g, 98%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9,09 (s, C(O)NH), 8,23 (s, NH_3), 7,89 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, ArH), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 7,44 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 4,36-4,46 (m, NHCH_2), 3,80 (t, $J = 6,4$ Hz, Quiral-H), 1,74-1,76 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,27-1,29 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,85 (t, $J = 6,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 44: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida (49)

Se hicieron reaccionar el compuesto 41 (1,04 g, 2,22 mmol) y HCl 4,0 M (3,34 ml, 13,3 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 49, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida (0,82 g, 92%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9,14 (t, $J = 5,7$ Hz, C(O)NH), 8,30 (s, NH_3), 7,77-7,81 (m, ArH), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 4,40 (d, $J = 5,8$ Hz, NHCH_2), 3,82 (t, $J = 6,5$ Hz, Quiral-H), 1,71-1,76 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,28-1,38 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 45: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)hexanamida (50)

Se hicieron reaccionar el compuesto 42 (1,04 g, 2,17 mmol) y HCl 4,0 M (3,26 ml, 13,0 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 50, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-

il)metil)hexanamida (0,88 g, 97%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9,09 (t, $J = 5,8$ Hz, C(O)NH), 8,25 (s, NH₃), 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, ArH), 7,66 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, ArH), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 4,35-4,44 (m, NHCH₂), 3,80 (t, $J = 6,4$ Hz, Quiral-H), 1,72-1,75 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,27-1,28 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,85 (t, $J = 6,5$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 46: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-N-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-2-(metilamino)pentanamida (51)

Se hicieron reaccionar el compuesto 43 (0,84 g, 1,81 mmol) y HCl 4,0 M (2,80 ml, 10,9 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 51, clorhidrato de (R)/(S)-N- (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-2-(metilamino)pentanamida (0,64 g, 88%) en forma de un polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

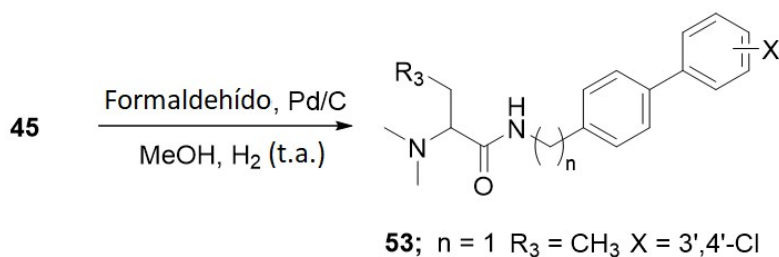
^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) 9,10-9,78 (m, NH₂), 9,57 (t, $J = 5,5$ Hz, C(O)NH), 7,96 (s, ArH), 7,69-7,72 (m, ArH), 7,43 (d, $J = 10,7$ Hz, ArH), 4,42-4,44 (m, NHCH₂), 3,85-3,90 (m, Quiral-H), 2,48 (s, NCH₃), 1,76-1,90 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,26-1,38 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,90 (t, $J = 7,1$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 47: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida (52)

Se hicieron reaccionar el compuesto 44 (0,45 g, 0,97 mmol) y HCl 4,0 M (1,45 ml, 5,81 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 52, Clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)pentanamida (0,32 g, 82%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

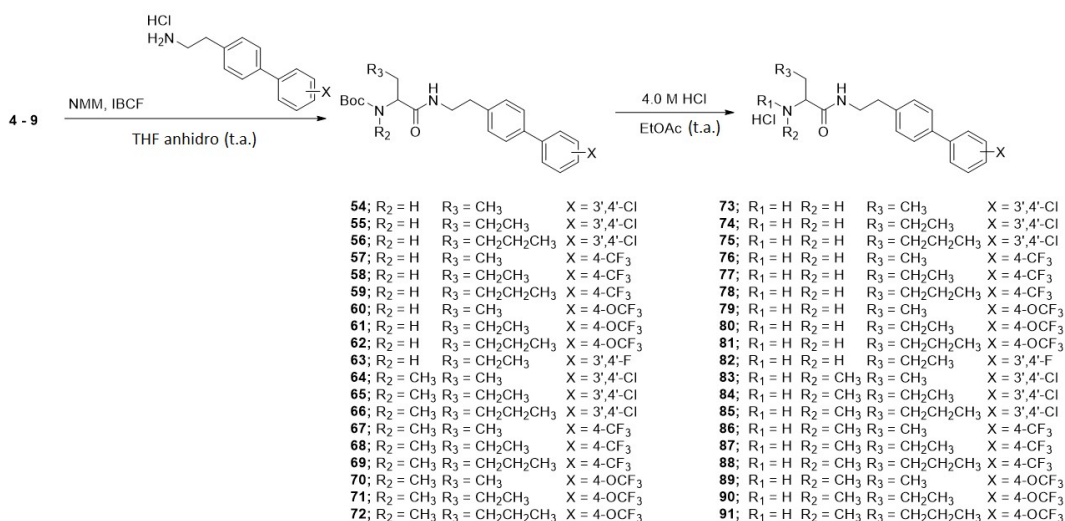
^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) 9,03-9,81 (m, NH_2), 9,52 (t, $J = 5,5$ Hz, C(O)NH), 7,72-7,92 (m, ArH), 7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 4,43-4,45 (m, NHCH_2), 3,86 (s, Quiral-H), 2,48 (s, NCH_3), 1,77-1,89 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,25-1,38 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).



Ejemplo de preparación 48: Preparación de (R)/(S)-N-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-2-(dimetilamino)pentanamida (53)

Se hicieron reaccionar el compuesto 45 (1,0 eq), trietilamina (6,0 eq), formaldehído (1,05 eq) y un catalizador de paladio (0,2 eq) usando el Esquema de Reacción g para sintetizar el compuesto 53, (R)/(S)-N-(((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-2-(dimetilamino)pentanamida.

^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) 9,57 (t, $J = 5,5$ Hz, C(O)NH), 7,96 (s, ArH), 7,69-7,72 (m, ArH), 7,43 (d, $J = 10,7$ Hz, ArH), 4,42-4,44 (m, NHCH_2), 3,85-3,90 (m, Quiral-H), 2,48 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1,76-1,90 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,26-1,38 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,90 (t, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).



Ejemplo de preparación 49: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1 - ((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino)-1-oxobutano -2-il) carbamato (54)

Se hicieron reaccionar el compuesto 4 (0,32 g, 1,57 mmol), NMM (0,43 ml, 3,93 mmol), IBCF (0,27 ml, 2,05 mmol) y el compuesto 18 (0,50 g, 1,65 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 54, (R)/(S)-tert-butil (1 - ((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino)-1-oxobutan-2- il) carbamato (0,66 g, 93%) en forma de polvo blanco.

R_f = 0,05 (EtOAc 1:n-hexano 3);

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,65 (s, ArH), 7,47-7,50 (m, ArH), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, ArH), 7,26-7,28 (m, ArH), 6,07 (s, C(O)NH), 4,94 (s, Boc-NH), 3,93 (d, J = 6,6 Hz, Quiral-H), 3,50-3,94 (m, NHCH₂CH₂), 2,86 (t, J = 6,9 Hz, NHCH₂CH₂), 1,55-2,88 (m, CH₂CH₃), 1,43 (s, Boc), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 50: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1 - ((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino)-1-oxopentano -2-il) carbamato (55)

Se hicieron reaccionar el Compuesto 5 (0,50 g, 2,30 mmol), NMM (0,51 ml, 4,60 mmol), IBCF (0,39 ml, 2,99 mmol) y el Compuesto 18 (0,73 g, 2,42 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el Compuesto 55, (R)/(S)-tert-butil (1 - ((2-

(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etilamino)-1-oxopentan-2- yl) carbamato (0,96 g, 89%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,26$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,46-7,64 (m, ArH), 7,26-7,40 (m, ArH), 6,36 (s, C(O)NH), 5,07 (s, Boc-NH), 4,01-4,03 (m, Quiral-H), 3,47-3,61 (m, NHCH_2CH_2), 2,85 (t, $J = 7,0$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,67 (s, NCH_3), 1,48-1,80 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42 (s, Boc), 1,26-1,36 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 51: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1 - ((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etilamino)-1-oxohexano -2-il) carbamato (56)

El compuesto 6 (0,36 g, 1,57 mmol), NMM (0,43 ml, 3,93 mmol), IBCF (0,27 g, 2,05 mmol) y el compuesto 18 (0,50 g, 16,5 mmol) se hicieron reaccionar usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 56, (R)/(S)-tert-butil (1 - ((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etilamino)-1-oxohexano-2- yl) carbamato (0,76 g, 100%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,07$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,65 (s, ArH), 7,48 (d, $J = 6,3$ Hz, ArH), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, ArH), 7,26-7,28 (m, ArH), 6,07 (s, C(O)NH), 4,91 (s, Boc-NH), 3,97 (d, $J = 5,6$ Hz, Quiral-H), 3,51-3,62 (m, NHCH_2CH_2), 2,86 (t, $J = 6,1$ Hz, NHCH_2CH_2), 1,51-1,81 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42 (s, Boc), 1,27 (d, $J = 6,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,87 (d, $J = 5,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 52: Preparación de (R)/(S)-terc-butil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il) etilamino) butano -2-il) carbamato (57)

Se hicieron reaccionar el compuesto 4 (0,42 g, 2,08 mmol), NMM (0,57 ml, 5,21 mmol), IBCF (0,35 ml, 2,71 mmol) y el compuesto 19 (0,66 g, 2,19 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 57, (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 -

((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) butan-2- yl) carbamato (0,92 g, 98%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,16$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,70 (s, ArH), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, ArH), 7,29-7,33 (m, ArH), 6,15 (s, C(O)NH), 5,00 (s, Boc-NH), 3,94-3,99 (m, Quiral-H), 3,53-3,66 (m, NHCH_2CH_2), 2,90 (t, $J = 7,0$ Hz, NHCH_2CH_2), 1,58-1,90 (m, CH_2CH_3), 1,45 (s, Boc), 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, CH_2CH_3).

Ejemplo de preparación 53: Preparación de (R)/(S)-terc-butil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) pentano -2-il) carbamato (58)

Se hicieron reaccionar el compuesto 5 (0,55 g, 2,53 mmol), NMM (0,69 ml, 6,31 mmol), IBCF (0,43 ml, 3,28 mmol) y el compuesto 19 (0,80 g, 2,65 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 58, (R)/(S)-terc-butil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) pentan-2- yl) carbamato (1,05 g, 89%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,20$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) 7,67 (s, ArH), 7,41 (dd, $J = 8,1$ Hz, 63,6 Hz, ArH), 6,36 (s, C(O)NH), 5,05-5,07 (m, Boc-NH), 4,00-4,05 (m, Quiral-H), 3,45-3,66 (m, NHCH_2CH_2), 2,87 (t, $J = 7,1$ Hz, NHCH_2CH_2), 1,50-1,83 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42 (s, Boc), 1,28-1,39 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 54: Preparación de (R)/(S)-terc-butil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) carbamato (59)

Se hicieron reaccionar el compuesto 6 (0,76 g, 3,16 mmol), NMM (0,87 ml, 7,89 mmol), IBCF (0,53 ml, 4,10 mmol) y el compuesto 19 (1,00 g, 3,31 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 59, ((1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) carbamato de R)/(S)-terc-butilo (1,34 g ,

89%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,13$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7,87 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH, C(O)NH), 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, ArH), 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 6,73 (d, $J = 8,2$ Hz, Boc-NH), 3,83 (q, $J = 5,6$ Hz, 8,4 Hz, Quiral-H), 3,24-3,43 (m, NHCH_2CH_2), 2,77 (t, $J = 7,0$ Hz, NHCH_2CH_2), 1,37-1,52 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Boc), 1,15-1,20 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,80 (t, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 55: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) butano -2-il) carbamato (60)

Se hicieron reaccionar el Compuesto 4 (0,49 g, 2,40 mmol), NMM (0,66 ml, 6,00 mmol), IBCF (0,41 ml, 3,12 mmol) y el Compuesto 20 (0,80 g, 2,52 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el Compuesto 60, (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) butan-2- yl) carbamato (0,94 g, 84%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,14$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,68-7,73 (m, ArH), 7,51-7,62 (m, ArH), 7,29-7,33 (m, ArH), 6,17 (d, $J = 5,6$ Hz, C(O)NH), 5,01 (s, NH), 3,95-3,98 (m, Quiral-H), 3,51-3,67 (m, NHCH_2CH_2), 2,87-2,92 (m, NHCH_2CH_2), 1,56-1,92 (m, CH_2CH_3), 1,45 (s, Boc), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, CH_2CH_3).

Ejemplo de preparación 56: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) pentano -2-il) carbamato (61)

Se hicieron reaccionar el Compuesto 5 (0,33 g, 1,50 mmol), NMM (0,41 ml, 3,75 mmol), IBCF (0,25 ml, 1,95 mmol) y el Compuesto 20 (0,50 g, 1,57 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el Compuesto 61, (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) pentan-2- yl) carbamato (0,70 g,

98%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,12$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7,88 (t, $J = 5,6$ Hz, C(O)NH), 7,74-7,77 (m, ArH), 7,59 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,44 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 7,32 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 6,74 (d, $J = 8,2$ Hz, Boc-NH), 4,86 (q, $J = 5,6$ Hz, 8,2 Hz, Quiral-H), 3,26-3,40 (m, NHCH_2CH_2), 2,76 (t, $J = 7,0$ Hz, NHCH_2CH_2), 1,37-1,52 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Boc), 1,17-1,25 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,81 (t, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 57: Preparación de (R)/(S)-terc-butil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) hexano -2-il) carbamato (62)

Se hicieron reaccionar el Compuesto 6 (0,50 g, 2,18 mmol), NMM (0,60 ml, 5,45 mmol), IBCF (0,37 ml, 2,83 mmol) y el Compuesto 20 (0,72 g, 2,29 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el Compuesto 62, (R)/(S)-tert-butil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) hexan-2- yl) carbamato (0,95 g, 88%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,13$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,70-7,73 (m, ArH), 7,57 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 6,15 (s, C(O)NH), 4,95 (s, Boc-NH), 4,00 (q, $J = 6,4$ Hz, 7,2 Hz, Quiral-H), 3,53-3,65 (m, NHCH_2CH_2), 2,90 (t, $J = 7,0$ Hz, NHCH_2CH_2), 1,52-1,85 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,45 (s, Boc), 1,31-1,34 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,90 (t, $J = 6,9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 58: Preparación de (R)/(S)-terc-butil (1 - ((2-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino)-1-oxopentano -2-il) carbamato (63)

Se hicieron reaccionar el Compuesto 5 (0,50 g, 2,29 mmol), NMM (0,70 ml, 6,40 mmol), IBCF (0,39 ml, 2,97 mmol) y el Compuesto 21 (0,80 g, 2,40 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el Compuesto 63, (R)/(S)-tert-butil (1 - ((2-

(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino)-1-oxopentan-2- yl) carbamato (0,97 g, 98%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,10$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,46 (d, $J = 7,9$ Hz, ArH), 7,33-7,38 (m, ArH), 7,17-7,27 (m, ArH), 6,11 (s, C(O)NH), 4,92 (s, Boc-NH), 3,96-4,01 (m, Quiral-H), 3,47-3,63 (m, NHCH_2CH_2), 2,85 (t, $J = 7,0$ Hz, NHCH_2CH_2), 1,48-1,82 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42 (s, Boc), 1,26-1,36 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 59: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1 - ((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino)-1-oxobutano -2-il)(metil) carbamato (64)

Se hicieron reaccionar el Compuesto 7 (0,82 g, 3,78 mmol), NMM (1,04 ml, 9,44 mmol), IBCF (0,64 ml, 4,91 mmol) y el Compuesto 18 (1,20 g, 3,97 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el Compuesto 64, (R)/(S)-tert-butil (1 - ((2 - ((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino)-1-oxobutan-2 -il)(metil) carbamato (1,38 g, 79%) en forma de aceite.

$R_f = 0,22$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,66 (d, $J = 2,0$ Hz, ArH), 7,49-7,53 (m, ArH), 7,41 (dd, $J = 2,1$ Hz, 6,3 Hz, ArH), 7,27-7,29 (m ArH), 6,26 (s, C(O)NH), 4,44 (s, Quiral-H), 3,55-3,64 (m, NHCH_2CH_2), 2,87 (t, $J = 6,7$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,70 (s, NCH₃), 1,61-1,98 (m, CH_2CH_3), 1,45 (s, Boc), 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, CH_2CH_3).

Ejemplo de preparación 60: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1 - ((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino)-1-oxopentano -2-il)(metil) carbamato (65)

Se hicieron reaccionar el compuesto 8 (0,35 g, 1,51 mmol), NMM (0,33 ml, 3,03 mmol), IBCF (0,26 ml, 1,97 mmol) y el compuesto 18 (0,48 g, 1,59 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 65, (R)/(S)-tert-butil (1 - ((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino)-1-oxopentan-2- il)(metil) carbamato (0,69 g,

95%) en forma de aceite.

$R_f = 0,33$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,46-7,64 (m, ArH), 7,35-7,40 (m, ArH), 7,25-7,27 (m, ArH), 5,95-6,25 (m, C(O)NH), 4,51 (s, Quiral-H), 3,53-3,60 (m, NHCH_2CH_2), 2,84 (t, $J = 6,6$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,67 (s, NCH_3), 1,57-1,90 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42 (s, Boc), 1,22-1,32 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 61: Preparación de (R)/(S)-tert-butil (1 - ((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino)-1-oxohexano -2-il)(metil) carbamato (66)

Se hicieron reaccionar el compuesto 9 (0,29 g, 1,20 mmol), NMM (0,33 ml, 2,99 mmol), IBCF (0,20 ml, 0,16 mmol) y el compuesto 18 (0,38 g, 1,26 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 66, (R)/(S)-tert-butil (1 - ((2 - ((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino)-1-oxohexan-2 -il)(metil) carbamato (0,60 g, 97%) en forma de aceite.

$R_f = 0,30$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 7,89 (d, $J = 1,9$ Hz, ArH, C(O)NH), 7,62-7,71 (m, ArH), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 4,27-4,47 (m, Quiral-H), 3,32-3,35 (m, NHCH_2CH_2), 2,77 (t, $J = 6,5$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,67 (s, NCH_3), 1,53-1,71 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,39 (s, Boc), 1,12-1,28 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,84 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 62: Preparación de (R)/(S)-tert-butil metil (1-oxo-1 ((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) butano -2-il) carbamato (67)

Se hicieron reaccionar el compuesto 7 (0,62 g, 2,84 mmol), NMM (0,87 ml, 7,95 mmol), IBCF (0,48 ml, 3,69 mmol) y el compuesto 19 (0,90 g, 2,98 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 67, (R)/(S)-tert-butil metil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) butan-2 -il) carbamato

(0,89 g, 67%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,15$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,70 (t, $J = 9,7$ Hz, ArH), 7,56 (d, $J = 7,9$ Hz, ArH), 7,28-7,32 (m, ArH), 5,94-6,22 (m, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 4,45 (s, Quiral-H), 3,57-3,64 (m, NHCH_2CH_2), 2,89 (d, $J = 6,1$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,70 (s, NCH_3), 1,61-1,99 (m, CH_2CH_3), 1,45 (s, Boc), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, CH_2CH_3).

Ejemplo de preparación 63: Preparación de (R)/(S)-tert-butil metil (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) pentano -2-il) carbamato (68)

El compuesto 8 (0,58 g, 2,53 mmol), NMM (0,69 ml, 6,31 mmol), IBCF (0,43 ml, 3,28 mmol) y el compuesto 19 (0,80 g, 2,65 mmol) se hicieron reaccionar usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 68, (R)/(S)-tert-butil metil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) pentan-2 -il) carbamato (1,19 g, 98%) en forma de aceite.

$R_f = 0,26$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) 7,64-7,70 (m, ArH), 7,41 (dd, $J = 8,1$ Hz, 67,4 Hz, ArH), 5,95-6,21 (s, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 4,52 (s, Quiral-H), 3,54-3,63 (m, NHCH_2CH_2), 2,86 (t, $J = 6,8$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,67 (s, NCH_3), 1,55-1,91 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42 (s, Boc), 1,23-1,27 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,88-0,95 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 64: Preparación de (R)/(S)-tert-butil metil ((1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) carbamato de hexan-2-il) (69)

Se hicieron reaccionar el compuesto 9 (0,70 g, 2,84 mmol), NMM (0,87 ml, 7,95 mmol), IBCF (0,48 ml, 3,69 mmol) y el compuesto 19 (0,90 g, 2,98 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 69, (R)/(S)-tert-butil metil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) hexan-2 -il) carbamato (0,88 g, 63%) en forma de polvo amarillo.

$R_f = 0,32$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, ArH, C(O)NH), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, ArH), 7,66 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 4,27-4,47 (m, Quiral-H), 3,32-3,33 (m, NHCH_2CH_2), 2,78 (t, $J = 6,8$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,66 (s, NCH_3), 1,53-1,71 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,39 (s, Boc), 1,12-1,28 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,84-0,89 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 65: Preparación de (R)/(S)-tert-butil metil (1-oxo-1 ((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) butano -2-il) carbamato (70)

Se hicieron reaccionar el compuesto 7 (0,65 g, 3,00 mmol), NMM (0,92 ml, 8,99 mmol), IBCF (0,51 ml, 3,90 mmol) y el compuesto 20 (1,00 g, 3,15 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 70, (R)/(S)-tert-butil metil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) butan-2 -il) carbamato (1,00 g, 69%) en forma de aceite.

$R_f = 0,19$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,51-7,70 (m, ArH), 7,29 (t, $J = 3,7$ Hz, ArH), 5,98-6,26 (m, C(O)NH), 4,45 (s, Quiral-H), 3,59-3,60 (m, NHCH_2CH_2), 2,87 (s, NHCH_2CH_2), 2,70 (d, $J = 3,2$ Hz, NCH_3), 1,62-2,07 (m, CH_2CH_3), 1,45 (s, Boc), 0,90 (m, CH_2CH_3).

Ejemplo de preparación 66: Preparación de (R)/(S)-tert-butil metil (1-oxo-1 ((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) pentano -2-il) carbamato (71)

Se hicieron reaccionar el compuesto 8 (0,25 g, 1,08 mmol), NMM (0,30 ml, 2,69 mmol), IBCF (0,18 ml, 1,40 mmol) y el compuesto 20 (0,36 g, 1,13 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 71, (R)/(S)-tert-butil metil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) pentan-2 -il) carbamato (0,32 g, 60%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,18$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7,89 (s, C(O)NH), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, ArH), 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, ArH), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,30 (d, $J = 7,8$ Hz, ArH), 4,30-4,49 (m, Quiral-H), 3,28-3,40 (m, NHCH_2CH_2), 2,77 (s, NHCH_2CH_2), 2,66 (s, NCH_3), 1,53-1,90 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,39 (s, Boc), 1,16-1,23 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,88-0,89 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Ejemplo de preparación 67: Preparación de (R)/(S)-tert-butil metil (1-oxo-1 ((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) hexano -2-il) carbamato (72)

Se hicieron reaccionar el compuesto 9 (0,74 g, 3,00 mmol), NMM (0,92 ml, 8,99 mmol), IBCF (0,51 ml, 3,90 mmol) y el compuesto 20 (1,00 g, 3,15 mmol) usando el Esquema de Reacción e para sintetizar el compuesto 72, (R)/(S)-tert-butil metil (1-oxo-1 - ((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)amino) hexan-2 -il) carbamato (0,92 g, 60%) en forma de aceite.

$R_f = 0,29$ (EtOAc 1:n-hexano 3);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7,88 (s, C(O)NH), 7,74-7,77 (m, ArH), 7,59 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, ArH), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 4,28-4,47 (m, Quiral-H), 3,30-3,34 (m, NHCH_2CH_2), 2,77 (t, $J = 6,7$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,66 (s, NCH_3), 1,53-1,72 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,39 (s, Boc), 1,12-1,29 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,84-0,90 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 68: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)butanamida (73)

Se hicieron reaccionar el compuesto 54 (0,66 g, 1,47 mmol) y HCl 4,0 M (2,20 ml, 8,81 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 73, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il) etil)butanamida (0,52 g, 91%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,66 (t, $J = 5,3$ Hz, C(O)NH), 8,23 (s, NH_3), 7,92 (d, $J = 1,9$ Hz, ArH), 7,65-7,72 (m, ArH), 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 3,67 (t, $J = 6,0$ Hz, Quiral-H), 3,31-3,55 (m, NHCH_2CH_2), 2,79-2,83 (m, NHCH_2CH_2), 1,67-1,74 (m, CH_2CH_3), 0,79 (t, $J = 7,4$ Hz, CH_2CH_3).

Ejemplo de preparación 69: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida (74)

Se hicieron reaccionar el Compuesto 55 (0,95 g, 2,04 mmol) y HCl 4,0 M (3,06 ml, 12,2 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el Compuesto 74, (R)/(S) Hidrocloruro de -2-amino-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida (0,66 g, 80%) en forma de polvo amarillo.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,82 (t, $J = 5,3$ Hz, C(O)NH), 8,34 (s, NH_3), 7,64-7,90 (m, ArH), 7,35-7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 3,73 (t, $J = 6,3$ Hz, Quiral-H), 3,29-3,57 (m, NHCH_2CH_2), 2,82-2,85 (m, NHCH_2CH_2), 1,60-1,67 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,14-1,22 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,80 (t, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 70: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida (75)

Se hicieron reaccionar el compuesto 56 (0,75 g, 1,56 mmol) y HCl 4,0 M (2,35 ml, 9,39 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 75, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida (0,60 g, 92%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,60 (t, $J = 5,5$ Hz, C(O)NH), 8,18 (s, NH_3), 7,91 (d, $J = 2,0$ Hz, ArH), 7,65-7,72 (m, ArH), 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 3,66 (t, $J = 6,2$

Hz, Quiral-H), 3,28-3,58 (m, NHCH_2CH_2), 2,81-2,85 (m, NHCH_2CH_2), 1,59-1,64 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,14-1,23 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,79 (t, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 71: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)butanamida (76)

Se hicieron reaccionar el compuesto 57 (0,90 g, 2,00 mmol) y HCl 4,0 M (3,00 ml, 12,0 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 76, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)butanamida (0,75 g, 96%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 8,62 (s, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 8,17 (s, NH_3), 7,88 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, ArH), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, ArH), 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 3,66 (t, $J = 6,1$ Hz, Quiral-H), 3,30-3,57 (m, NHCH_2CH_2), 2,82 (t, $J = 7,0$ Hz, NHCH_2CH_2), 1,67-1,74 (m, CH_2CH_3), 0,79 (t, $J = 7,5$ Hz, CH_2CH_3).

Ejemplo de preparación 72: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida (77)

Se hicieron reaccionar el compuesto 58 (1,03 g, 2,22 mmol) y HCl 4,0 M (5,56 ml, 22,2 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 77, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida (0,75 g, 85%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) 8,81 (t, $J = 5,3$ Hz, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 8,35 (s, NH_3), 7,84 (dd, $J = 8,2$ Hz, 15,7 Hz, ArH), 7,54 (dd, $J = 8,1$ Hz, 73,4 Hz, ArH), 3,71-3,75 (t, $J = 6,3$ Hz, Quiral-H), 3,30-3,60 (m, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,85 (t, $J = 6,3$ Hz, NHCH_2CH_2), 1,61-1,68 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,15-1,22 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,80 (t, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 73: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida (78)

Se hicieron reaccionar el compuesto 59 (1,32 g, 2,76 mmol) y HCl 4,0 M (4,14 ml, 16,6 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 78, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida (0,82 g, 72%) en forma de polvo blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) 8,69 (t, *J* = 4,9 Hz, C(O)NH), 8,26 (s, NH₃), 7,88 (d, *J* = 8,2 Hz, ArH), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, ArH), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, ArH), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, ArH), 3,69 (t, *J* = 6,2 Hz, Quiral-H), 3,29-3,59 (m, NHCH₂CH₂), 2,80-2,89 (m, NHCH₂CH₂), 1,61-1,67 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,14-1,23 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,79 (t, *J* = 6,8 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 74: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)butanamida (79)

Se hicieron reaccionar el compuesto 60 (0,91 g, 1,95 mmol) y HCl 4,0 M (2,92 ml, 11,7 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 79, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)butanamida (0,43 g, 54%) en forma de un polvo amarillo.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) 8,67 (s, C(O)NH), 8,24 (s, NH₃), 7,35-7,89 (m, ArH), 3,67 (d, *J* = 4,3 Hz, Quiral-H), 3,30-3,55 (m, NHCH₂CH₂), 2,80-2,85 (m, NHCH₂CH₂), 1,68-1,75 (m, CH₂CH₃), 0,80 (t, *J* = 7,5 Hz, CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 75: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida (80)

Se hicieron reaccionar el compuesto 61 (0,70 g, 1,45 mmol) y HCl 4,0 M (2,18 ml, 8,70 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 80, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida (0,55 g, 91%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,71 (t, $J = 5,4$ Hz, C(O)NH), 8,28 (s, NH₃), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, ArH), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,35-7,45 (m, ArH), 3,70 (t, $J = 6,4$ Hz, Quiral-H), 3,28-3,57 (m, NHCH₂CH₂), 2,80-2,86 (m, NHCH₂CH₂), 1,61-1,65 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,13-1,24 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,80 (t, $J = 7,4$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 76: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida (81)

Se hicieron reaccionar el compuesto 62 (0,79 g, 1,59 mmol) y HCl 4,0 M (2,38 ml, 9,54 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 81, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida (0,62 g, 91%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,66 (t, $J = 5,4$ Hz, C(O)NH), 8,23 (s, NH₃), 7,88 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, ArH), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 3,68 (t, $J = 6,4$ Hz, Quiral-H), 3,29-3,59 (m, NHCH₂CH₂), 2,81-2,87 (m, NHCH₂CH₂), 1,60-1,66 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,13-1,23 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,79 (t, $J = 7,0$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 77: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3', 4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida (82)

Se hicieron reaccionar el compuesto 62 (0,94 g, 2,17 mmol) y HCl 4,0 M (3,26 ml, 13,0 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el

compuesto 82, Clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N- 2-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida (0,68 g, 85%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,55 (s, C(O)NH), 8,10 (s, NH₃), 7,72-7,77 (m, ArH), 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 7,50-7,53 (m, ArH), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 3,65 (t, $J = 5,9$ Hz, Quiral-H), 3,29-3,57 (m, NHCH₂CH₂), 2,78-2,84 (m, NHCH₂CH₂), 1,58 (q, $J = 6,9$ Hz, 8,8 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1,14-1,20 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,80 (t, $J = 7,3$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 78: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-N- (2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-2-(metilamino)butanamida (83)

Se hicieron reaccionar el compuesto 64 (1,31 g, 2,81 mmol) y HCl 4,0 M (4,20 ml, 16,9 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 83, Clorhidrato de (R)/(S)-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-2-(metilamino)butanamida (1,07 g, 94%) en forma de un polvo amarillo.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,79 (s, C(O)NH, NH₂), 7,92 (d, $J = 2,0$ Hz, ArH), 7,65-7,72 (m, ArH), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 3,59 (t, $J = 6,4$ Hz, Quiral-H), 3,39-3,53 (m, NHCH₂CH₂), 2,83 (t, $J = 6,8$ Hz, NHCH₂CH₂), 2,38 (t, $J = 6,1$ Hz, NCH₃), 1,68-1,80 (m, CH₂CH₃), 0,77 (t, $J = 7,5$ Hz, CH₂CH₃).

Ejemplo de preparación 79: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-2-(metilamino) pentanamida (84)

Se hicieron reaccionar el compuesto 65 (0,65 g, 1,36 mmol) y HCl 4,0 M (2,03 ml, 8,13 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 84, Clorhidrato de (R)/(S)-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-2-(metilamino)pentanamida (0,33 g, 57%) en forma de un polvo amarillo.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9,26 (s, NH_2), 8,96 (t, $J = 5,3$ Hz, C(O)NH), 7,90-7,91 (m, ArH), 7,64-7,71 (m, ArH), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 3,64-3,68 (m, Quiral-H), 3,42-3,56 (m, NHCH_2CH_2), 2,84 (t, $J = 6,8$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,35 (s, NCH_3), 1,60-1,77 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,09-1,16 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,80 (t, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 80: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-2-(metilamino)hexanamida (85)

Se hicieron reaccionar el compuesto 66 (0,57 g, 1,16 mmol) y HCl 4,0 M (1,74 ml, 6,95 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 85, Clorhidrato de (R)/(S)-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-2-(metilamino)hexanamida (0,38 g, 75%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,70-9,36 (s, NH_2), 8,80 (t, $J = 5,4$ Hz, C(O)NH), 7,91 (d, $J = 2,0$ Hz, ArH), 7,65-7,72 (m, ArH), 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 3,55 (t, $J = 6,6$ Hz, Quiral-H), 3,38-3,52 (m, NHCH_2CH_2), 2,83 (t, $J = 6,8$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,35 (s, NCH_3), 1,60-1,76 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,05-1,23 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,78 (t, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 81: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)butanamida (86)

Se hicieron reaccionar el compuesto 67 (0,86 g, 1,84 mmol) y HCl 4,0 M (2,77 ml, 11,1 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 86, Clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)butanamida (0,65 g, 88%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9,04 (s, NH_2), 8,79 (s, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, ArH), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, ArH), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 3,59 (t, $J = 2,5$ Hz, 4,9 Hz, Quiral-H), 3,40-3,56 (m, NHCH_2CH_2), 2,84 (t, $J = 6,9$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,37 (s, NCH_3), 1,67-1,85 (m, CH_2CH_3), 0,77 (t, $J = 7,5$ Hz, CH_2CH_3).

Ejemplo de preparación 82: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida (87)

Se hicieron reaccionar el compuesto 68 (1,17 g, 2,45 mmol) y HCl 4,0 M (3,67 ml, 14,7 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 87, Clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida (81%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,93-9,79 (m, NH_2), 9,04 (t, $J = 5,2$ Hz, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 7,84 (dd, $J = 8,3$ Hz, 15,1 Hz, ArH), 7,54 (dd, $J = 8,0$ Hz, 73,4 Hz, ArH), 3,68-3,72 (m, Quiral-H), 3,42-3,58 (m, NHCH_2CH_2), 2,87 (t, $J = 6,7$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,36 (s, NCH_3), 1,64-1,82 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,09-1,22 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,81 (t, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 83: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida (88)

Se hicieron reaccionar el compuesto 69 (0,85 g, 1,72 mmol) y HCl 4,0 M (2,60 ml, 10,3 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 88, Clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida (0,53 g, 71%) en forma de polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9,00 (s, NH_2), 8,75 (t, $J = 5,4$ Hz, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, ArH), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, ArH), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,38 (d,

$J = 8,2$ Hz, ArH), 3,57-3,61 (m, Quiral-H), 3,40-3,55 (m, NHCH_2CH_2), 2,84 (t, $J = 6,8$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,36 (s, NCH_3), 1,60-1,75 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,06-1,24 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,78 (t, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 84: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)butanamida (89)

Se hicieron reaccionar el compuesto 70 (0,97 g, 2,01 mmol) y HCl 4,0 M (3,00 ml, 12,1 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 89, Clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)butanamida (0,73 g, 88%) en forma de un polvo amarillo.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 9,00 (s, NH_2), 8,77 (s, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 7,77 (d, $J = 8,7$ Hz, ArH), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 3,57-3,60 (m, Quiral-H), 3,39-3,55 (m, NHCH_2CH_2), 2,82 (t, $J = 6,9$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,37 (s, NCH_3), 1,67-1,83 (m, CH_2CH_3), 0,77 (t, $J = 7,5$ Hz, CH_2CH_3).

Ejemplo de preparación 85: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida (90)

Se hicieron reaccionar el compuesto 71 (0,83 g, 1,67 mmol) y HCl 4,0 M (2,51 ml, 10,0 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 90, Clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida (0,40 g, 61%) en forma de un polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 8,85-9,19 (m, NH_2), 8,75 (s, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 7,76 (d, $J = 7,7$ Hz, ArH), 7,61 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, ArH), 7,35 (d, $J = 7,4$ Hz, ArH), 3,60 (s, Quiral-H), 3,40-3,56 (m, NHCH_2CH_2), 2,83 (t, $J = 6,5$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,36 (s, NCH_3), 1,60-1,66 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,09-1,17 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),

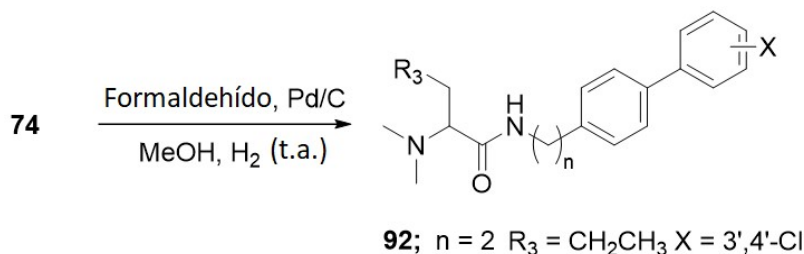
0,80 (t, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo de preparación 86: Preparación de clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida (91)

Se hicieron reaccionar el compuesto 72 (0,89 g, 1,74 mmol) y HCl 4,0 M (2,61 ml, 10,4 mmol en dioxano) usando el Esquema de Reacción f para sintetizar el compuesto 91, Clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)hexanamida (0,66 g, 86%) en forma de un polvo blanco.

$R_f = 0,00$ (EtOAc 9: acetona 1);

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 8,95 (s, NH_2), 8,72 (s, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 7,76 (d, $J = 8,7$ Hz, ArH), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, ArH), 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 3,57-3,60 (m, Quiral-H), 3,29-3,56 (m, NHCH_2CH_2), 2,83 (t, $J = 6,8$ Hz, NHCH_2CH_2), 2,37 (s, NCH_3), 1,59-1,74 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,08-1,24 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,78 (t, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).



Ejemplo de preparación 87: Preparación de (R)/(S)-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-2-(dimetilamino)pentanamida (92)

Se hicieron reaccionar el Compuesto 74 (1,0 eq), trietilamina (6,0 eq), formaldehído (1,05 eq) y un catalizador de paladio (0,2 eq) usando el Esquema de Reacción g para sintetizar el compuesto 92, (R)/(S)-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-2-(dimetilamino)pentanamida.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 8,96 (t, $J = 5,3$ Hz, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 7,90-7,91 (m, ArH), 7,64-7,71 (m, ArH), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH), 3,64-3,68 (m, Quiral-H), 3,42-3,56

(m, NHCH₂CH₂), 2,82-2,85 (m, NHCH₂CH₂), 2,35 (s, N(CH₃)₂), 1,60-1,77 (m, CH₂CH₂CH₃), 1,09-1,16 (m, CH₂CH₂CH₃), 0,80 (t, $J = 7,2$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

[Modo de invención]

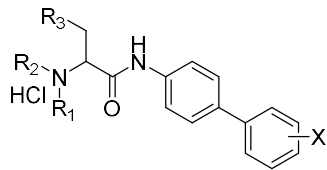
Ejemplos

Ejemplo 1: Análisis de la actividad antifúngica frente a hongos patógenos de humanos

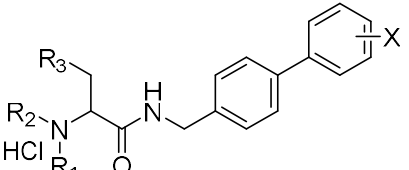
Se realizó una prueba de susceptibilidad antifúngica *in vitro* de acuerdo con las pautas del US Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para medir el grado de actividad antifúngica de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de Preparación contra hongos patógenos oportunistas. En el presente ejemplo, se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) a las que los compuestos pueden inhibir el crecimiento de hongos para hongos patógenos *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Candida glabrata* y *Aspergillus fumigatus*, y se muestran en la Tabla 1. El valor de CMI ($\mu\text{g}/\text{mL}$) se expresa como un valor de rango. Específicamente, las especies de *Candida* y *Cryptococcus neoformans* se incubaron en un medio sólido de agar dextrosa Sabouraud (SDA) (Sigma-Aldrich) durante 24 y 48 horas, respectivamente, para obtener colonias individuales. Las colonias individuales obtenidas se suspendieron en solución salina fisiológica al 0,85% para preparar una suspensión de células fúngicas (1 a 5×10^6 células/ mL). Se sembraron células fúngicas diluidas 2000 veces en caldo RPMI1640 (Sigma-Aldrich) en placas de 96 pozos (5×10^2 a $2,5 \times 10^3$ células/ mL , 195 μL /pozo). Se prepararon dos diluciones en serie (128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, y 0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) de los compuestos diluyendo los compuestos sintetizados de acuerdo con los ejemplos de preparación anteriores. Luego, se añadieron 5 μL de cada dilución al pozo de la placa de 96 pozos que contenía la suspensión de células fúngicas para dar una suspensión final de 200 μL por pozo. Las especies de *Candida* tratadas

con el compuesto y *C. neoformans* se incubaron a 35°C durante 48 horas y 72 horas, respectivamente, y luego se determinaron las CMI observando visualmente el fondo de la placa de 96 pozos para confirmar si los hongos se desarrollaron y crecieron. Como control positivo, se usó anfotericina B (AMB), que es altamente tóxica para el cuerpo humano, pero es conocida como un agente antifúngico representativo. Los resultados se muestran en las Tablas 1 a 3.

[Tabla 1]

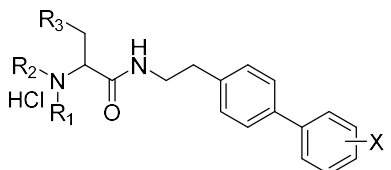
								
Ejemplo de preparación # (Compuesto #)	R1	R2	R3	X	CMI (µg/mL)			
					<i>C.neoformans</i>	<i>C.albicans</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>A.fumigatus</i>
24 (29)	H	H	CH ₃	3,4-Cl	2~8	4~16	4~16	4~16
25 (30)	H	H	CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	2~8	4~16	4~16	4~16
26 (31)	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	0,5~4	0,5~4	0,5~4	0,5~4
27 (32)	H	H	CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	2~8	4~16	4~16	4~16
28 (33)	H	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl	4~16	8~32	8~32	8~32
29 (34)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	2~8	4~16	8~32	8~32
30 (35)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	0,5~4	0,5~4	0,5~4	0,5~4
31 (36)	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	2~8	4~16	4~16	4~16

[Tabla 2]

								
Ejemplo de preparación # (Compuesto #)	R1	R2	R3	X	CMI (µg/mL)			
					<i>C.neoformans</i>	<i>C.albicans</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>A.fumigatus</i>
40 (45)	H	H	CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	2~8	8~32	8~32	8~32

41 (46)	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	0,5~4	2~8	2~8	2~8
42 (47)	H	H	CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	4~16	8~32	8~32	8~32
43 (48)	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	4~16	4~16	4~16	4~16
44 (49)	H	H	CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	4~16	8~32	8~32	8~32
45 (50)	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	4~16	4~16	4~16	4~16
46 (51)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	2~8	4~16	4~16	4~16
47 (52)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	4~16	8~32	8~32	8~32
48 (53)	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	2~8	8~32	8~32	8~32

[Tabla 3]

								
Ejemplo de preparación # (Compuesto #)	R1	R2	R3	X	CMI (µg/mL)			
					<i>C.neoformans</i>	<i>C.albicans</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>A.fumigatus</i>
68 (73)	H	H	CH ₃	3,4-Cl	2~8	8~32	8~32	8~32
69 (74)	H	H	CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	0,5~4	0,5~4	0,5~4	0,5~4
70 (75)	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	0,5~4	0,5~4	0,5~4	0,5~4
71 (76)	H	H	CH ₃	4-CF ₃	8~32	16~64	8~32	8~32
72 (77)	H	H	CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	4~16	8~32	8~32	8~32
73 (78)	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	2~8	4~16	4~16	4~16
74 (79)	H	H	CH ₃	4-OCF ₃	8~32	8~32	8~32	8~32
75 (80)	H	H	CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	2~8	4~16	4~16	4~16
76 (81)	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	2~8	2~8	2~8	2~8
77 (82)	H	H	CH ₂ CH ₃	3,4-F	4~16	4~16	4~16	4~16
78 (83)	H	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl	2~8	8~32	8~32	8~32
79 (84)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	2~8	4~1	4~1	4~1
80 (85)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3,4-Cl	0,5~4	0,5~4	0,5~4	0,5~4
81 (86)	H	CH ₃	CH ₃	4-CF ₃	8~32	16~64	16~64	16~64
82 (87)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	4~16	4~16	4~16	4~16
83 (88)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	2~8	4~16	4~16	4~16
84 (89)	H	CH ₃	CH ₃	4-OCF ₃	8~32	8~32	8~32	8~32
85 (90)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	4~16	4~16	4~16	4~16
86 (91)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	2~8	4~16	4~16	4~16
87 (92)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl	4~16	8~32	8~32	8~32
ABM					0,25	0,25	0,5	1

Ejemplo 2: Análisis de actividad antifúngica para el Compuesto 74

Para evaluar la actividad antifúngica del Compuesto 74, se midió la concentración mínima inhibitoria (CMI) capaz de inhibir el crecimiento de hongos de acuerdo con las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Se esparcieron células fúngicas en medio sólido YPD (Sigma-Aldrich) y luego se dividieron en alícuotas en los pozos de las placas de 96 pozos ($2,5 \times 10^3$ microconidios/mL para las especies de *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* o fue de $2,5 \times 10^3$ ufc/mL para especies de *Candida albicans*, *Candida glabrata* y *Cryptococcus neoformans*, 195 μL /pozo). Se realizaron dos diluciones seriadas del Compuesto 74, cuyas concentraciones oscilan entre 128 y 0,5 $\mu\text{g/mL}$ (128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1 y 0,5 $\mu\text{g/mL}$). A continuación, se añadieron 5 μL de cada dilución de Compuesto 74 al pozo de la placa de 96 pozos que incluía células fúngicas para dar una suspensión final de 200 μL /pozo. Las células fúngicas tratadas con el compuesto se incubaron en una incubadora de 35 °C durante 48 horas (especies *Candida*) y durante 72 horas (especies *C. neoformans* y *Trichophyton*), respectivamente. Después de la incubación, se determinaron las CIM ($\mu\text{g/mL}$) mediante la lectura visual del fondo de la placa de 96 pozos para detectar el crecimiento de hongos. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Hongo objetivo	CMI ($\mu\text{g/mL}$)
<i>T. rubrum</i> (KCCM60443)	1 ~ 4
<i>T. rubrum</i> (KCCM60450)	2 ~ 4
<i>T. mentagrophytes</i> (KCCM60449)	2 ~ 8
<i>C. albicans</i> ATCC90028 (WT), n=30	2 ~ 4
<i>C. albicans</i> 12-99 (Mutante)	2 ~ 8
<i>C. glabrata</i> , n=30	2 ~ 4
<i>C. tropicalis</i>	2 ~ 4

<i>C. neoformans</i> , n=10	2 ~ 4
<i>A. fumigatus</i>	2 ~ 8

Ejemplo 3: Comparación de los efectos de acción rápida del Compuesto 74 con comparadores disponibles comercialmente

Para evaluar los efectos de acción rápida del Compuesto 74, se estudió el crecimiento de *Candida albicans* mediante el tratamiento de *Candida albicans* con el Compuesto 74 o un fármaco comercialmente disponible de Efinaconazol, Tavaborol, Terbinafina o Ciclopirox a la misma concentración durante el mismo período de tiempo. Específicamente, se prepararon células de *Candida albicans* a una concentración de $2,5 \times 10^3$ ufc/ml y se dividieron en alícuotas de 195 μl /pozo en placas de 96 pozos. Posteriormente, las células de *Candida albicans* en la placa de 96 pozos se trataron con el Compuesto 74 o cada uno de los fármacos comparativos disponibles comercialmente (50 $\mu\text{g/ml}$ o 100 $\mu\text{g/ml}$) durante 30 minutos, respectivamente. A continuación, se sembraron células fúngicas tratadas con el Compuesto 74 en medio YPD (Sigma-Aldrich) y se contó el número de colonias individuales que crecieron. Los resultados se muestran en la FIG. 1. Como se muestra en la FIG. 1, se confirmó que Compuesto 74 tiene excelentes efectos de acción rápida en comparación con los medicamentos de la competencia disponibles comercialmente.

Ejemplo 4: Comparación de los efectos fungicidas del Compuesto 74 con fármacos competitivos disponibles comercialmente

Para evaluar los efectos fungicidas del Compuesto 74, se estudió el crecimiento de *T. rubrum* después de tratar *T. rubrum* con el Compuesto 74 o un fármaco antifúngico comercialmente disponible de Efinaconazol, Amorolfina, Terbinafina, Ciclopirox o Anfotericina B (0,5, 1-, 2 -, 4-, 8- o 16 veces de las CIM respectivas del Compuesto 74 o los demás fármacos antifúngicos disponibles

comercialmente) durante un tiempo predeterminado. Específicamente, se prepararon células de *T. rubrum* (6×10^3 ufc/ml) y se dividieron en alícuotas de 195 $\mu\ell$ /pozo en placas de 96 pozos. A continuación, se añadió 5 $\mu\ell$ de Compuesto 74 o cada uno de los demás medicamentos disponibles comercialmente al pozo de la placa de 96 pozos que contenía células de *T. rubrum* para dar una suspensión final de 200 $\mu\ell$ /pozo. 0, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72 o 120 horas después de la adición, las células fúngicas tratadas con el Compuesto 74 u otros fármacos antifúngicos se esparcieron en medio sólido YPD, y luego se contó el número de colonias individuales que crecieron. Los resultados se ilustran en la FIG. 2. Como se muestra en la FIG. 2, Compuesto 74 exhibió efectos fungicidas a la concentración CMI, lo que sugiere que el Compuesto 74 tiene efectos fungicidas a una concentración más baja que otros comparadores.

Ejemplo 5: Comparación de las actividades de alteración de la biopelícula del Compuesto 74 con fármacos disponibles comercialmente

Se estudiaron las actividades de ruptura de biopelículas del Compuesto 74. Se permitió que *Candida albicans* formara una biopelícula. A continuación, se añadió el Compuesto 74 o los fármacos disponibles comercialmente de Caspofungina, Anfotericina B o Eflinaconazol a la biopelícula obtenida en concentraciones respectivas de 4, 8, 16 y 32 $\mu\text{g/ml}$ para evaluar la ruptura de la biopelícula. Específicamente, las células de *Candida albicans* ($2,5 \times 10^3$ ufc/ml) se sembraron en una placa de 96 pozos y se incubaron durante 90 minutos para formar una biopelícula, y luego la biopelícula se trató con el Compuesto 74 o cada uno de los fármacos comparativos anteriores, y luego se estudió el crecimiento de *Candida albicans* 24 horas después del tratamiento. Los resultados se presentan en la FIG. 3. Como se muestra en la FIG. 3, se sugirió que el Compuesto 74 de la presente invención exhibió efectos inhibitorios notables del crecimiento en *Candida albicans* a través de la alteración de la biopelícula,

especialmente en comparación con los de los fármacos comparativos disponibles comercialmente.

Ejemplo 6: Análisis de actividades antibacterianas

Se evaluaron las actividades antibacterianas contra bacterias Gram-positivas, bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes a múltiples fármacos para los compuestos de la presente invención. La prueba de CMI se realizó de acuerdo con las pautas de CLSI. *E. coli* (-), *P. aeruginosa* (-) y *S. enterica* (-) se utilizaron como bacterias Gram negativas, *B. cereus* (+), *B. subtilis* (+), *B. coagulans* (+), *L. monocytogenes* (+), *M. luteus* (+), *P. acnes* (+), *S. epidermidis* (+) y *S. aureus* (+) se utilizaron como bacterias Gram-positivas. Se utilizó *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) como bacteria resistente a múltiples fármacos. Las células bacterianas se incubaron hasta que la DO₆₀₀ de las colonias individuales alcanzó 0,1. Las células diluidas 100 veces en un medio líquido MHB (Sigma-Aldrich) se sembraron en placas de 96 pozos para dar una suspensión de 100 μl por pozo con OD₆₀₀ de 0,001. A continuación, se añadieron los compuestos de la presente invención diluidos en serie dos veces (64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, y 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) a los pozos para proporcionar una suspensión final de 200 μl /pozo. Posteriormente, las células bacterianas se incubaron a 37°C durante 24 horas, y luego se determinaron las CMI ($\mu\text{g}/\text{ml}$) mediante lectura visual y detección de densidad óptica a 600 nm (OD₆₀₀). Como control positivo, se utilizaron norfloxacin y vancomicina. Los resultados se muestran en las Tablas 5 a 8.

[Tabla 5]

Compuesto	<i>B. cereus</i> (+)	<i>B. subtilis</i> (+)	<i>B. coagulans</i> (+)
74	16	8	2
84	32	16	8
51	32	16	4
75	16	8	2, 4
46	16	8	4

85	32	16	4
30	32	16	8
78	16	<4	<4
76	64	16	<4
81	16	4	<4
79	64	16	<4
31	<4	<4	<4
73	32	8	<4
86	64	32	<4
89	>64	16	<4
88	>64	32	<4
91	16	16	<4
29	8	<4	<4
33	16	8	<4
35	<4	<4	<4
34	8	<4	<4
Nofloxacina	1	<0,125	<0,125
Vancomicina	0,5	0,25	0,25

[Tabla 6]

Compuesto	<i>E. coli</i> (-)	<i>S. aureus enterica</i> (-)
74	32	>32
84	>32	>32
51	>32	>32
75	32	>32
46	32	32
85	>32	>32
30	>32	>32
78	8	16
76	16	32
81	8	16
79	16	32
31	<4	8
73	8	16
86	32	64
89	16	32
88	8	>64
91	8	16
29	8	8
33	8	16
35	<4	64
34	8	32
Nofloxacina	<0,125	<0,125
Vancomicina	64	>64

[Tabla 7]

Compuesto	<i>L. monocytogenes</i> (+)	<i>M. luteus</i> (+)	<i>P. acnes</i> (+)
74	8	8	8
84	16	16	16
51	16	16	16
75	8	8	8
46	8	8	8
85	16	8	16
30	16	8, 16	16
78	<4	8	>64
76	16	16	16
81	<4	<4	8
79	16	16	16
31	<4	<4	<4
73	8	8	8
86	16	16	16
89	16	16	16
88	<4	>64	<4
91	<4	<4	<4
29	<4	<4	<4
33	<4	<4	<4
35	>64	<4	<4
34	<4	<4	<4
Nofloxacina	<0,125	<0,125	<0,125
Vancomicina	0,25	0,25	<0,125

[Tabla 8]

Compuesto	<i>S. epidermidis</i> (+)	<i>S. aureus</i> (+)	MRSA
74	8	8	8
84	16	16	16
51	16	16	16
75	8	8	8
46	8	8	8
85	16	16	16
30	16	16	16
78	8	8	8
76	16	32	32
81	8	8	8
79	8	16	16
31	<4	<4	<4
73	8	8	8
86	16	32	32
89	16	32	32
88	8	8	8
91	<4	8	8
29	<4	<4	<4
33	<4	8	<4
35	<4	8	<4

34	<4	<4	<4
Nofloxacina			0,5
Vancomicina			1

Ejemplo 7: Análisis de actividades antiinflamatorias

Los efectos antiinflamatorios de los compuestos de la presente invención se evaluaron utilizando células RAW264.7 que fueron estimuladas para secretar interleucina 6 (IL-6). Específicamente, se inocularon células RAW264.7 (obtenidas del Korean Cell Line Bank), macrófagos de ratón, en una placa de 12 pozos a 5×10^5 células/pozo y se incubaron a 37°C durante 16 a 24 horas. Los compuestos de la presente invención se añadieron al medio de cultivo celular que contenía células RAW264.7 incubadas como se describió anteriormente a una concentración final de 0 o 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, y luego se incubaron a 37°C durante 1 hora. A continuación, se añadió más lipopolisacárido (LPS, Sigma-Aldrich, EE. UU.) al medio a una concentración final de 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, y el medio se incubó a 37°C durante 24 horas para inducir la expresión de IL-6. A partir de entonces, los niveles de IL-6 producidos por las células RAW264.7 se midieron usando un kit ELISA (Komabiotek Inc. Korea) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los resultados se muestran en la Tabla 9. En la Tabla 9, los niveles de IL6 se expresaron como un porcentaje relativo (%) entre los niveles de IL6 inducidos por LPS después del tratamiento con el compuesto de la presente invención y los niveles de IL6 inducidos por LPS sin el tratamiento del compuesto de la presente invención.

[Tabla 9]

Compuesto No.	Niveles relativos de IL-6 (%)
76	9,58
47	12
48	67
49	50
50	68
52	13
32	16
53	5
77	5

45	3
80	6
82	3
83	9
36	9
87	24

[Aplicabilidad industrial]

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto y el uso del mismo, se puede usar para la preparación de composiciones antifúngicas y antibacterianas, y se puede usar para el desarrollo de una composición farmacéutica para prevenir y tratar enfermedades infecciosas por hongos.