(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 984 182**

(51) Int. Cl.:

C07C 237/20 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2020 PCT/KR2020/008306**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2020 WO20262996**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2020 E 20830693 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2024 EP 3992177**

(54) Título: **Compuesto derivado que introduce un grupo bifenilo en un nuevo ácido aminoalcanoico y composición farmacéutica antifúngica que comprende el mismo**

(30) Prioridad:

25.06.2019 KR 20190075893

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2024

(73) Titular/es:

AMTIXBIO CO., LTD. (100.0%)
A-513, Beobwon-ro 11-gil Songpa-gu
Seoul 05836, KR

(72) Inventor/es:

PARK, KI DUK;
PARK, JONG HYUN;
KIM, HYEON JI;
LEE, YE RIM;
KIM, SIWON;
CHOI, JI WON;
YEON, SEUL KI;
LEE, JONG-SEUNG;
BAHN, YONG-SUN;
CHEONG, EUNJI;
LEE, KYUNG-TAE y
HONG, JOOHYEON

(74) Agente/Representante:

CALLE LÓPEZ, Alejandro

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto derivado que introduce un grupo bifenilo en un nuevo ácido aminoalcanoico y composición farmacéutica antifúngica que comprende el mismo

[Campo técnico]

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

[Antecedentes de la técnica]

Cuanto más larga es la esperanza de vida del hombre contemporáneo, más aumentan las infecciones fúngicas oportunistas, especialmente entre los ancianos, debido a la disminución de las funciones inmunitarias. Asimismo, las infecciones por hongos infecciosos oportunistas están aumentando en todo el mundo, en particular entre pacientes inmunodeprimidos que reciben tratamiento con agentes inmunosupresores para reducir la respuesta de rechazo a un trasplante, o los pacientes que han recibido un trasplante de órganos con funciones inmunitarias deterioradas, o pacientes con inmunidad debilitada debido a la quimioterapia o al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Con respecto a las infecciones fúngicas en el pasado, las infecciones fúngicas locales como pie de atleta, tiña crural y candidiasis se produjeron con frecuencia, pero recientemente, las infecciones fúngicas sistémicas han tendido a producirse con tanta frecuencia que son el cuarto tipo de infección más habitual en los hospitales. Como hongos patógenos oportunistas representativos, *Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei, Criptococo neoformans,* y similares han sido indicados. *Cryptococcus neoformans,* que es un hongo patógeno que causa infecciones sistémicas, se encuentra típicamente en el suelo de todo el mundo, y sus basidiosporas podrían ser inhaladas del entorno circundante a los pulmones a través de los órganos respiratorios humanos. En el caso de pacientes con inmunidad reducida, como pacientes trasplantados de órganos o pacientes con SIDA, los hongos ocultos en los pulmones pueden provocar infecciones pulmonares y penetrar en el sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica (BBB) para provocar encefalomingitis potencialmente mortal. En concreto, la encefalomeningitis causada por *Cryptococcus* provoca la mayor tasa de mortalidad entre las encefalomingitis, con más de 600.000 muertes en todo el mundo cada año. Sin embargo, dado que los hongos consisten en células eucariotas semejantes a las de las células de animales, las vías metabólicas bioquímicas de los hongos y los mamíferos son tan similares que resulta difícil encontrar una diana farmacológica específica para los hongos. Por tanto, los agentes antifúngicos convencionales para tratar la criptococosis presentan una serie de limitaciones en su uso clínico. Los agentes antifúngicos desarrollados hasta ahora para suprimir los hongos *Cryptococcus* incluyen la clase de polienos que comprende anfotericina B; la clase de azoles que comprende ketoconazol, fluconazol, itraconazol, y voriconazol; y las clases distintas de los azoles tales como terbinafina y flucitosina; la clase de equinocandinas tales 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 provocar la muerte de las células fúngicas. La anfotericina B, sin embargo, provoca efectos adversos resultantes de su grave toxicidad para el cuerpo humano. Se sabe que los antifúngicos de 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 de lanosterol en ergosterol, debilitando de este modo la membrana celular y provocando la muerte de las células fúngicas. Se informó, sin embargo, que ha aumentado 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, presenta efectos antifúngicos al provocar una codificación errónea del ARN fúngico y antagonizar la síntesis del 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. Los derivados de bifenilo usados en composiciones antifúngicas se describen en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 27 (19), 4571-4575 (2017).

Tal como se ha desvelado anteriormente, los agentes o fármacos antifúngicos convencionales tienen una serie de problemas de efectos secundarios, 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 y al mismo tiempo minimizar los efectos secundarios.

[Divulgación]

[Problema técnico]

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

De manera adicional, la presente invención tiene como objetivo proporcionar una composición farmacéutica antifúngica que comprende el dicho derivado de ácido aminoalcanoico, una sal y/o un solvato del mismo como principio activo.

De manera adicional, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un agente antifúngico agrícola que comprende el dicho derivado de ácido aminoalcanoico, una sal y/o un solvato del mismo como principio activo.

Asimismo, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un agente antifúngico animal que comprende el dicho derivado de ácido aminoalcanoico, una sal y/o un solvato del mismo como principio activo.

Asimismo, la presente invención tiene como objetivo proporcionar una composición antifúngica que comprende el dicho derivado de ácido aminoalcanoico, una sal y/o un solvato del mismo como principio activo.

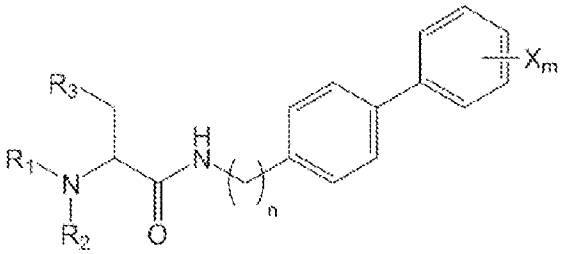
Asimismo, la presente invención tiene como objetivo proporcionar una composición de higiene para el cuerpo humano, composición cosmética, o composición de champú que comprende el dicho derivado de ácido aminoalcanoico, una sal y/o un solvato del mismo como principio activo.

Asimismo, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar un derivado de aminoácido de benciloxibencilaminilo 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 la dicha Fórmula 1,

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,
R_1, R_2, y R_3 son cada uno independientemente iguales o diferentes entre sí, y cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-7}, hidroxilo, un halógeno, un alquilo C_{1-7} halogenado, un alquiloxi C_{1-7} y un alquiloxi C_{1-7} 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 C_{1-7} halogenado y un grupo alcoxi C_{1-7} halogenado.

De manera adicional, el compuesto representado por la Fórmula 1 es un compuesto que no tiene limitación en cuanto a 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 concreto, el compuesto representado por la Fórmula 1 se puede proporcionar en forma de un isómero (R) o (S) del mismo, individualmente o una mezcla de los mismos, por ejemplo, una mezcla racémica o un racemato del mismo, pero sin limitarse a los mismos.

En la presente invención, el halógeno puede seleccionarse del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, y el alquilo C_{1-7} 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 alquiloxi C_{1-7} puede seleccionarse del grupo que consiste en metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexiloxi, heptiloxi y octiloxi.

El alquilo C_{1-7} halogenado puede seleccionarse del grupo que consiste en difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, trifluoropentilo, trifluorohexilo y trifluoroheptilo, y
el alquiloxi C_{1-7} halogenado puede seleccionarse del grupo que consiste en difluorometiloxi, trifluorometiloxi, difluoroetiloxi, trifluoroetiloxi, trifluoropropiloxi, trifluoropentiloxi, trifluorohexiloxi y trifluoroheptiloxi.

La presente invención puede incluir no sólo la dicha Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sino también un solvato o hidrato que presenta los mismos efectos, que se puede preparar a partir del mismo dentro del alcance de la presente invención.

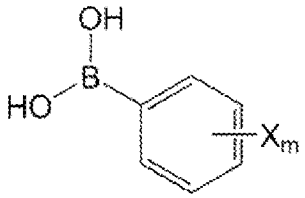
El compuesto de la presente invención se basa en un ácido aminoalcanoico y puede ser un derivado en el que se

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.

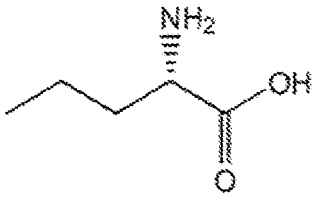
Como se usa en el presente documento, la expresión "ácido α-aminobutírico (AABA)" se refiere a un compuesto representado por la siguiente Fórmula 6, cuya denominación IUPAC es ácido 2-aminobutírico y es un α-aminoácido no proteinógeno de fórmula $C_4H_9NO_2$, que también se conoce como homoalanina en 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]



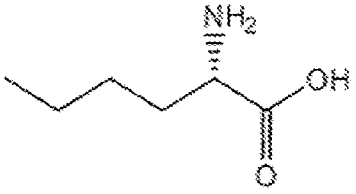
Como se usa en el presente documento, el término "norvalina (Nva)" se refiere a un compuesto representado por la siguiente Fórmula 7, cuya denominación IUPAC es ácido 2-aminopentanoico, y es un aminoácido soluble en agua que es un isómero de valina, que es un aminoácido de cadena ramificada (BCAA) de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

[Fórmula 7]



Como se usa en el presente documento, el término "norleucina (Nle)" se refiere a un compuesto representado por la siguiente Fórmula 8, cuya denominación IUPAC es ácido 2-aminohexanoico y es un aminoácido que tiene la fórmula $CH_3(CH_2)_3CH(NH_2)CO_2H$.

[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.

Asimismo, 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 los mismos.

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 forma diferente.

Por ejemplo, X en el compuesto de la presente invención puede ser flúor, 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 los mismos.

De manera específica, 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'-(trifuloromet il)-[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 los mismos.

El compuesto de la presente invención puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Como sal, puede usarse una sal de adición de ácido formada por un ácido libre farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, la expresión "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 presente efectos farmacológicos del compuesto.

La sal de adición de ácido se prepara por métodos típicos, por ejemplo, disolviendo el compuesto en un exceso de solución ácida acuosa 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 a continuación la mezcla resultante puede evaporarse y secarse, o la sal precipitada puede filtrarse con succión.

En este caso, como ácido libre, pueden usarse ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos. Además, como ácidos inorgánicos, pueden usarse ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido tartárico y similares, y como ácidos orgánicos pueden usarse ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, 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 vanílico, ácido yodhídrico y similares, pero el ácido libre no se limita a los mismos.

Además, se puede preparar una sal metálica farmacéuticamente aceptable usando una base. Una sal de metal alcalino o sal de metal alcalinotérreo se obtiene, por ejemplo, disolviendo el compuesto en una cantidad en exceso de una solución de hidróxido de metal alcalino o de hidróxido de metal alcalinotérreo, filtrando una sal del compuesto no disuelta y después evaporando y secando un filtrado. En este caso, como sal de metal, es farmacéuticamente preferible preparar particularmente, sales de sodio, potasio o calcio, pero la sal metálica no se limita a las mismas. De manera adicional, se puede obtener una sal de plata correspondiente a la misma haciendo reaccionar una sal de metal

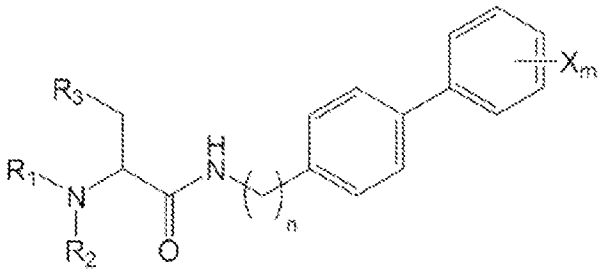
alcalino o de metal alcalinotérreo con una sal de plata adecuada (por ejemplo, nitrato de plata).

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, salvo que se indique otra cosa. 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 bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, acetato, succinato, citrato, tartrato, lactato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), p-toluenosulfonato (tosilato), y similares, y pueden prepararse mediante un método de preparación de sales conocido en la técnica.

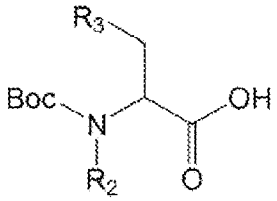
La sal del compuesto de Fórmula 1 de la presente invención es una sal farmacéuticamente aceptable, y cualquier sal está disponible sin limitación siempre que la sal muestre una actividad farmacológica equivalente a la del compuesto de Fórmula 1. Por ejemplo, una sal del compuesto de Fórmula 1 presenta 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 una primera etapa de formación de un enlace peptídico haciendo reaccionar un compuesto derivado de ácido aminoalcanoico protegido por un grupo protector butoxicarbonilo (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 una segunda etapa de eliminación del grupo protector Boc haciendo reaccionar el compuesto obtenido en la primera etapa con un ácido:

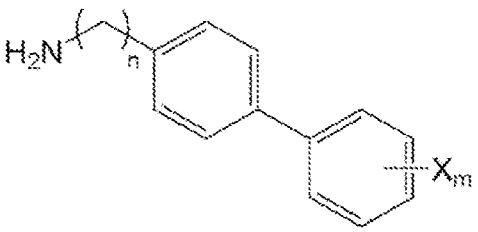
[Fórmula 1]



[Fórmula 2]



[Fórmula 3]



en la Fórmula 1,

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

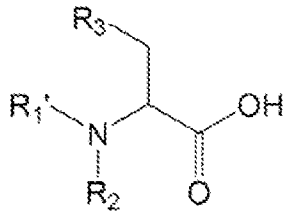
R_1, R_2, y R_3 son cada uno independientemente iguales o diferentes entre sí, y cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-7}, hidroxilo, un halógeno, un alquilo C_{1-7} halogenado, un alquiloxi C_{1-7} y un alquiloxi C1-7 halogenado, y

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 C_{1-7} halogenado y un grupo alcoxi C_{1-7} halogenado.

En el método de preparación de la presente invención, el compuesto derivado de 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]

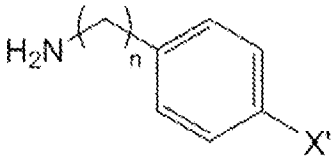


en la dicha Fórmula 4,
R_1', R_2, y R_3 son cada uno independientemente iguales o diferentes entre sí, y cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-7}, hidroxilo, un halógeno, un alquilo C_{1-7} halogenado, un alquiloxi C_{1-7} y un alquiloxi C_{1-7} halogenado.

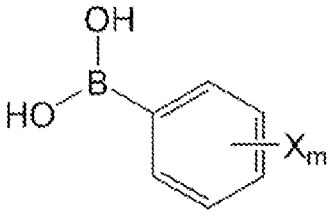
En este caso, cuando R_2 del compuesto finalmente preparado es un alquilo, se puede realizar además una etapa de alquilación del compuesto haciendo reaccionar el compuesto con un haloalcano en presencia de una base después de la reacción anterior. Por ejemplo, la alquilación se puede llevar a cabo disolviendo el compuesto representado por la Fórmula 4 y un compuesto de haloalcano correspondiente de 5 a 20 equivalentes del compuesto, por ejemplo, yoduro de alcano en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, añadiendo hidruro de sodio como base a baja temperatura, por ejemplo, 0 °C y luego hacer reaccionar 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 realizarse mediante modificación.

Por otro lado, en el método de preparación de la presente invención, un compuesto derivado de bifenilo que contiene un grupo amina primaria, que está representado por la Fórmula 3 puede prepararse haciendo reaccionar un derivado de alquilamina C_{0-2} en el que un grupo halofenilo en un extremo está sustituido, 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 a continuación haciendo reaccionar los reactivos con un ácido para eliminar el grupo protector Boc:

[Fórmula 5]



[Fórmula 6]



en las 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 del ácido fenilborónico puede lograrse mediante una reacción de acoplamiento cruzado usando un catalizador metálico en presencia de una base. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en condiciones básicas mediante un catalizador metálico tal 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 $Pd(PPh_3)_4$ en presencia de Na_2CO_3, pero no

se limita a la misma.

Por ejemplo, en el método de preparación de la presente invención, la primera etapa puede lograrse 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, puede usarse tetrahidrofurano, pero el disolvente orgánico no se limita al mismo.

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

Asimismo, el método de preparación de la presente invención puede incluir además una tercera etapa de formación de una amina secundaria mediante alquilación de amina después de la segunda etapa cuando cada uno de R_1 y R_2 del compuesto finalmente preparado es un alquilo. La aminación puede realizarse por la reacción con formaldehído mientras se suministra gas hidrógeno en presencia de Pd/C como agente reductor. Por ejemplo, la reacción puede realizarse 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 realizarse mediante modificación.

Como todavía otro aspecto, la presente invención proporciona una composición antifúngica que comprende, como principio 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 aún otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa fúngica, en donde la composición comprende, como principio 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 presentar actividad antifúngica contra hongos infecciosos oportunistas y, por tanto, puede usarse como una composición antifúngica y, es más, puede usarse para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa fúngica.

Como se usa en el presente documento, el término "prevención" se refiere a cualquier acción que suprima, inhiba o retrase la aparición, desarrollo o recurrencia de cualquier enfermedad en cuestión mediante la administración de la 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 la 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 encefalomingitis causada por *Cryptococcus,* pero sin limitarse a la misma.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede comprender, como principio 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 se puede formular y usar en diversas formas tales como una forma farmacéutica oral, tal como un polvo, granulados, un comprimido, una cápsula, una suspensión, una emulsión, un jarabe, o un aerosol, o una inyección de una solución inyectable estéril mediante un método convencional según cada uso previsto, y puede administrarse por vía oral o mediante diversas vías, incluyendo administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, rectal, tópica y similares. 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 arábiga, alginato, gelatina, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, talco, estearato de magnesio, aceite mineral y similares. Además, la composición de la presente invención puede incluir además un material de relleno, un anticoagulante, un lubricante, un agente humectante, una fragancia, un agente emulsionante, un conservante y similares.

Una preparación sólida para administración oral incluye un comprimido, una píldora, un polvo, granulados, 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, también puede usarse un lubricante tal como estearato de magnesio y talco.

Como preparación líquida para administración oral, puede usarse una suspensión, un líquido para uso interno, una emulsión, un jarabe o similares, y además de agua y parafina líquida, que son diluyentes simples de uso común, pueden emplearse diversos excipientes, por ejemplo, un agente humectante, un edulcorante, un agente saborizante, un agente conservante o similares.

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 la suspensión, es posible usar propilenglicol, polietilenglicol, un aceite vegetal, tal como aceite de oliva, un éster inyectable tal como oleato de etilo, y similares. Como base del supositorio, es posible usar Witepsol®, Macrogol, Tween 61, manteca de cacao, grasa de laurina, glicerogelatina, y similares. Por otro lado, la inyección puede incluir aditivos en la técnica relacionada, tales 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. La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz", como se usa en el presente 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 un nivel de dosificación eficaz puede determinarse según diversos factores que incluyen el estado de salud del paciente, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la actividad de los fármacos, la sensibilidad a los fármacos, el método de administración, el momento de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la duración del tratamiento, y los fármacos usados en combinación o simultáneamente, y otros factores bien conocidos en el campo médico. La composición de la presente invención puede administrarse como un agente terapéutico individual o en combinación con otros agentes terapéuticos, puede administrarse de forma secuencial o simultánea con ciertos agentes terapéuticos convencionales, y puede administrarse en una dosis única o en dosis múltiples. Es importante administrar la composición en una cantidad mínima que pueda obtener el máximo efecto sin ningún efecto secundario, teniendo en cuenta todos los factores mencionados anteriormente, y esto puede determinarse fácilmente por los expertos en la materia.

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

Asimismo, la presente invención proporciona compuestos de uso en un método para tratar una enfermedad infecciosa fúngica, incluyendo el método administrar la composición farmacéutica a un individuo que lo necesite.

Como se usa en el presente documento, el término "individuo" se refiere a animales, incluyendo 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, incluyendo 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 presenta un efecto terapéutico sobre una enfermedad inducida por una infección fúngica debido a la actividad antifúngica de la misma y, por lo tanto, puede presentar un efecto sinérgico cuando se administra en combinación con un agente terapéutico existente.

Como se usa en el presente documento, el término "administración" se refiere al suministro 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 puede administrarse por 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. De manera adicional, la composición farmacéutica de la presente invención también puede administrarse mediante cualquier dispositivo que pueda permitir que un material o principio activo se desplace hasta 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 disolvente acuoso tal como solución salina fisiológica y solución de Ringer, un disolvente 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 tal 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 fenilmercúrico, timerosal, cloruro de benzalconio, fenol, cresol, alcohol bencílico, y similares).

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" usada en combinación con el principio activo en la presente invención se refiere a una cantidad de un compuesto derivado de 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]

De acuerdo con varias realizaciones ilustrativas de la presente invención, las desventajas de los fármacos convencionales usados como agentes antifúngicos pueden superarse mediante un compuesto que usa un ácido

aminoalcanoico que contiene un grupo bifenilo, por ejemplo, ácido alfa-aminobutírico o norvalina o norleucina como cadena principal básica. En concreto, la presente invención puede proporcionar agentes antifúngicos que tienen seguridad y eficacia mejoradas para aliviar o eliminar los efectos secundarios de los antifúngicos convencionales y mejorar los efectos terapéuticos. Por lo 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. De manera adicional, el compuesto de la presente invención puede usarse para el desarrollo de un agente terapéutico antiinflamatorio.

[Descripción de los dibujos]

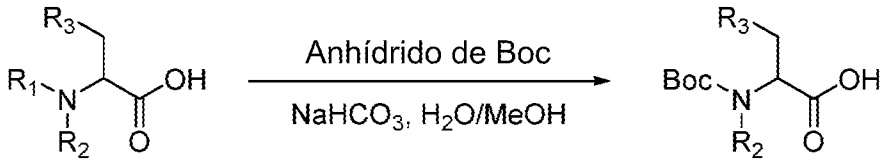
La FIG. 1 compara la actividad antifúngica del Compuesto 74 de la presente invención con la de los fármacos comparativos disponibles en el mercado.
La FIG. 2 compara la actividad fungicida del Compuesto 74 de la presente invención con la de los fármacos comparativos disponibles en el mercado.
La FIG. 3 compara el efecto de eliminar una biopelícula del Compuesto 74 de la presente invención con el de los fármacos comparativos disponibles en el mercado.

[Mejor modo]

A continuación, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos de preparación y Ejemplos. Sin embargo, los siguientes Ejemplos de preparación y Ejemplos son sólo para ejemplificar la presente invención, y el alcance de la presente invención no se limita a los mismos.

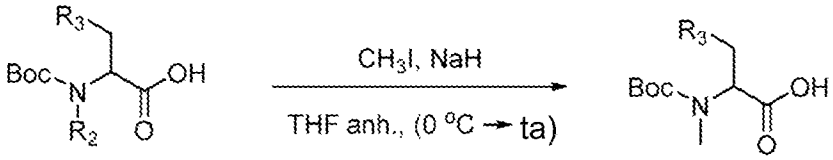
En primer lugar, las reacciones usadas en la síntesis del compuesto de la presente invención se generalizaron y resumieron de la siguiente manera.

Esquema de reacción a - Introducción del grupo protector Boc



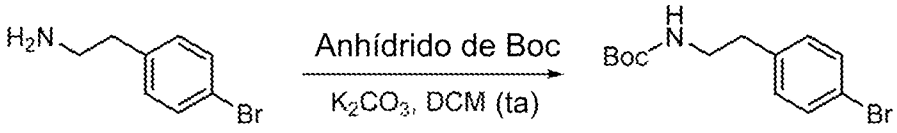
Norleucina (1,0 eq), Se disolvió anhídrido de Boc (1,5 eq) y bicarbonato de sodio (1,5 eq) en un disolvente mixto 1:1 de agua destilada y metanol y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 36 a 48 horas. Después de que la mezcla se concentrara en un estado al vacío, el pH de una capa acuosa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

Esquema de reacción b - Metilación del grupo amina



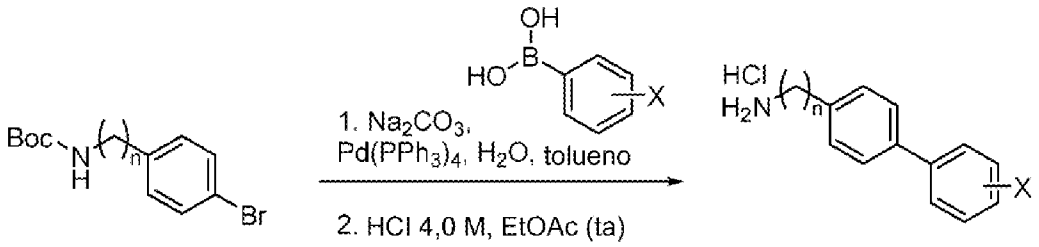
Se disolvió el compuesto (1,0 eq) obtenido del Esquema de reacción a y yodometano (10 eq) en un disolvente de tetrahidrofurano y se le añadió muy lentamente gota a gota hidruro de sodio (10 eq) a 0 °C. Los reactivos se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de que se completara 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 %. A continuación, la humedad de una capa orgánica obtenida por extracción con acetato de etilo se eliminó con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido se separó y se 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



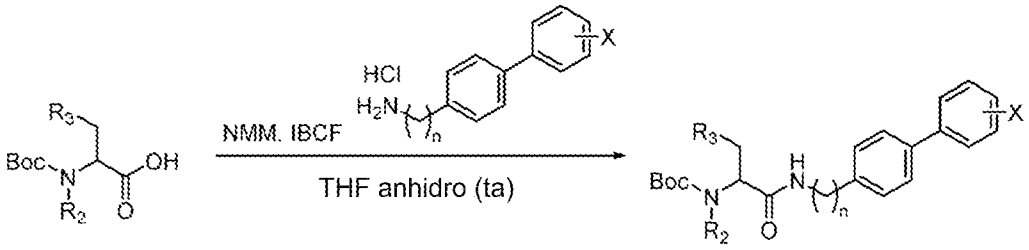
Después de disolver 4-bromofenetilamina (1,0 eq) en un disolvente de cloruro de metileno, se le añadió carbonato potásico (1,5 eq) y anhídrido de Boc (1,05 eq), y la mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 a 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con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

Esquema de reacción d - Síntesis del derivado de clorhidrato de bifenilamina



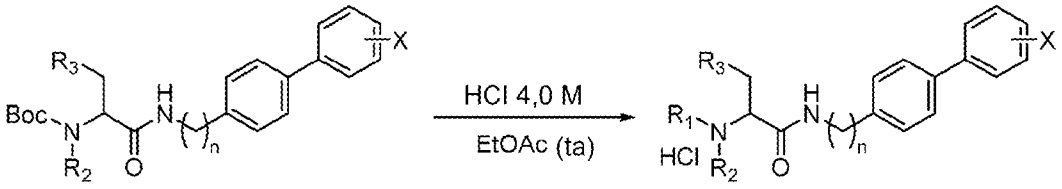
Se disolvió el compuesto obtenido del Esquema de reacción c, (4-bromobencil)carbamato de *terc*-butilo o (4-bromofenil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 eq), ácido bencenoborónico (1,5 eq), carbonato de sodio (5,0 eq) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,04 eq) en una mezcla de disolvente 2:1 a 2,5:1 de tolueno desgasificado y agua destilada, y se hizo 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 se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice. Después de que el producto purificado se disolviera 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 de color blanco obtenido en forma de sal se lavó con acetato de etilo y luego se secó completamente en un estado de vacío para obtener el compuesto del título.

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



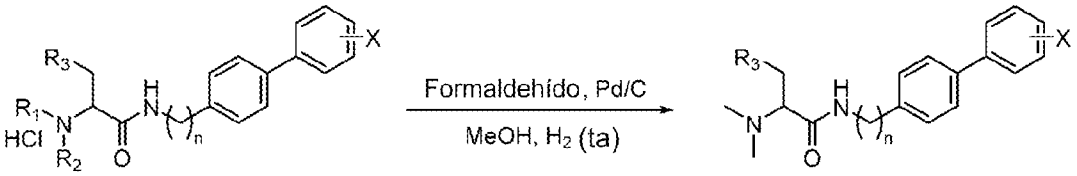
El compuesto sintetizado según el Esquema de reacción a o el compuesto sintetizado según el Esquema de reacción b (1,0 eq) y N-metilmorfolina (NMM, 2,5 a 2,8 eq) se pusieron en un disolvente de tetrahidrofurano destilado y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Luego se le añadió cloroformiato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

Esquema de reacción f - Eliminación del grupo protector Boc

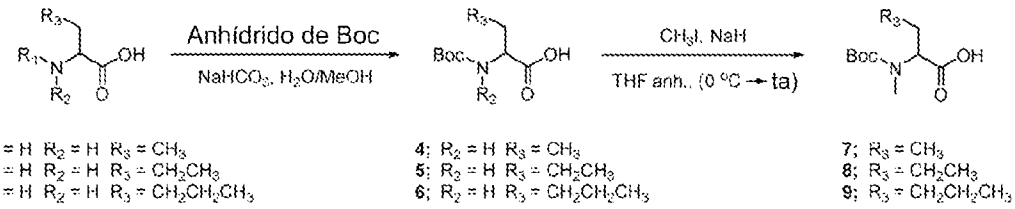


Después de que el derivado del compuesto (1,0 eq) obtenido del Esquema de reacción e se disolviera en un disolvente de acetato de etilo, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente mientras se le añadía ácido clorhídrico 4,0 M (6,0 a 10,0 eq). El sólido de color blanco obtenido en forma de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

Esquema de reacción g - Dimetilación del grupo amina



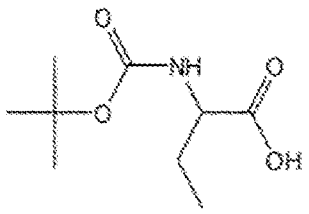
El compuesto (1,0 eq) obtenido del Esquema de reacción f se disolvió en metanol, se le añadió trietilamina (6,0 eq), y luego se le añadió secuencialmente formaldehído (solución al 37 % en peso, 1,0 a 2,5 eq) y un catalizador de paladio al 10 % (0,1 a 0,5 eq). Los reactivos se hicieron reaccionar a la 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 en un estado de vacío para obtener un sólido de color blanco. El producto resultante se recristalizó 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

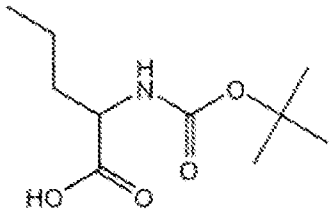
Ejemplo de preparación 1: Preparación de ácido (R)/(S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoico (4)



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 $NaHCO_3$ (6,11 g, 72,7 mmol) usando el Esquema de reacción a para sintetizar el Compuesto 4, el ácido (R)/(S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoico (8,25 g, 83 %) en forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,00 (DCM 9,5: Metanol 0,5 y unas gotas de ácido acético);
^{1}H-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, CH_2CH_3), 1,38 (s, Boc), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, CH_2CH_3).

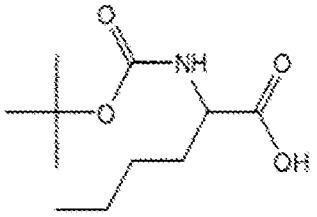
Ejemplo de preparación 2: Preparación del ácido (R)/(S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pentanoico (5)



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, el ácido (R)/(S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pentanoico (13,40 g, 83 %) en forma de un polvo de color blanco. R_f = 0,85 (DCM 3: Metanol 17);

^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,20-1,38 (m, $CH_2CH_2CH_3$, Boc), 0,85 (t, *J* = 7,4 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

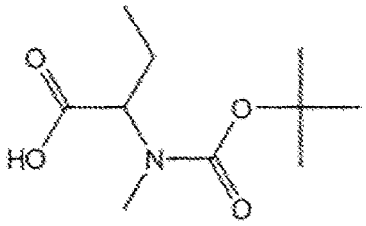
Ejemplo de preparación 3: Preparación del ácido (R)/(S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)hexanoico (6)



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, el ácido (R)/(S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)hexanoico (7,14 g, 81 %) en forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,40 (DCM 9: Metanol 1);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,47 (s, Boc), 1,31-1,38 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,93 (t, *J* = 7,0 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 4: Preparación del 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, el ácido (R)/(S)-2-((*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)butanoico (2,84 g, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Rε = 0,45 (DCM 9: Metanol 1 y unas gotas de ácido acético);
^{1}H-RMN (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 del 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, el ácido (R)/(S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)pentanoico (1,34 g, 83 %) en forma de un aceite de color amarillo.

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

^{1}H-RMN (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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,41-1,37 (m, $CH_2CH_2CH_3$, Boc), 1,37-1,29 (m, $CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 6: Preparación del 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, el ácido (R)/(S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)hexanoico (3,18 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo.

R_f = 0,38 (DCM 9: Metanol 1);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,18-1,40 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, Boc), 0,86-0,89 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

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 un polvo de color blanco.

Rε = 0,36 (EtOAc 1: n-hexano 5);
^{1}H-RMN (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 obtener 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 HCl 4,0 M (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 de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-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 de obtener 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, clorhidrato de 4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-amina (1,99 g, 48 %) en forma de polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-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 obtener 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 de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8,71 (s, NH_3), 7,97 (s, ArH), 7,63-7,83 (m, ArH), 4,07 (s, NH_3CH_2).

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

Después de obtener 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 Na_2CO_3 (11,1 g, 104,8 mmol) usando el Esquema de reacción d, se eliminó un grupo Boc usando 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 un polvo de color blanco. R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8,49 (s, NH_3), 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, NH_3CH_2).

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

Después de obtener 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 Na_2CO_3 (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 de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8,33 (s, NH_3), 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, NH_3CH_2).

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

Después de obtener un compuesto haciendo reaccionar el Compuesto 12 (4-bromofenetil)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 de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (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, $NH_3CH_2CH_2$).

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

Después de obtener 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) usando el Esquema de reacción d, se eliminó un grupo Boc usando 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 de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (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, $NH_3CH_2CH_2$).

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

Después de obtener 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 de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (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, $NH_3CH_2CH_2$).

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

Después de obtener 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) 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 21, clorhidrato de 2-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-amina (2,73 g, 65 %) en forma de polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (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, $NH_3CH_2CH_2$).

Ejemplo de preparación 17: Preparación de (1-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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 la forma de un polvo de color amarillo pálido.

R_f = 0,33 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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 (1-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxopentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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 la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,37 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,47-1,50 (m, Boc, $CH_2CH_2CH_3$), 0,99 (t, *J* = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 19: Preparación de (1-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxohexan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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 la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,50 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, $NHCHCH_2$), 1,57-1,64 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,39 (s, Boc), 1,26-1,32 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,86 (t, *J* = 6,8 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 20: Preparación de (1-oxo-1-((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-oxo-1-((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,66 g, 73 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,30 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,43-1,56 (m, Boc, $CH_2CH_2CH_3$), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 21: Preparación de (1-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,74 g, 54 %) en forma de aceite.

Rε = 0,50 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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 (1-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxopentan-2-il)(metil)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxopentan-2-il)(metil)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,79 g, 47 %) en la forma de

un polvo de color amarillo.

Rε = 0,48 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,51 (s, Boc), 1,33-1,39 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,99 (t, *J* = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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

Se hicieron reaccionar el Compuesto 9, el ácido (R)/(S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)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) usando el Esquema de reacción e para sintetizar el Compuesto 28, (1-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-1-oxohexan-2-il)(metil)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,86 g, 53 %) en forma de aceite.

Rε = 0,55 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, NCH_3), 1,67-2,01 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,52 (s, Boc), 1,24-1,44 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,93 (t, *J* = 7,1 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 11,05 (s, C(O)NH), 8,38 (s, NH_3), 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, CH_2CH_3), 0,96 (t, *J* = 7,5 Hz, CH_2CH_3).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 11,05 (s, C(O)NH), 8,40 (s, NH_3), 7,93 (d, *J* = 1,5 Hz, ArH), 7,66-7,79 (m, ArH), 4,06 (s, quiral-H), 1,79-1,85 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,36-1,43 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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

Se hicieron reaccionar el Compuesto 24 (1,10 g, 2,44 mmol) y HCl 4,0 M (3,66 ml, 14,6 mmol en dioxano) 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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 10,97 (s, C(O)NH), 8,38 (s, NH_3), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, ArH), 7,66-7,78 (m, ArH), 4,03 (s, quiral-H), 1,81-1,87 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,33-1,39 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,87 (t, *J* = 6,9 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 10,90 (s, C(O)NH), 8,35 (s, NH_3), 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 (c, *J* = 6,9 Hz, 7,9 Hz, $CH_2CH_2CH_3$), 1,34-1,47 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 11,00 (s, C(O)NH), 9,13 (s, NH_2), 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, NCH_3), 1,87-2,05 (m, CH_2CH_3), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, CH_2CH_3).

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

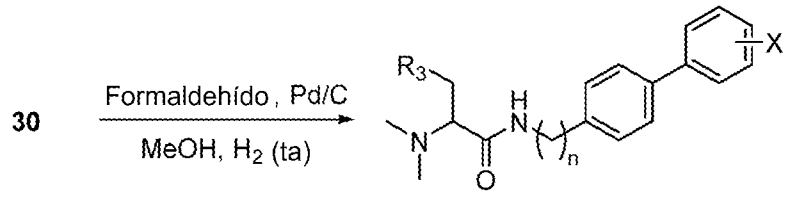
Se hicieron reaccionar el Compuesto 27 (0,38 g, 0,83 mmol) y HCl 4,0 M (1,25 ml, 4,98 mmol en dioxano) usando el Esquema de reacción f para sintetizar el Compuesto 34, clorhidrato de (R)/(S)-N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(metilamino)pentanamida (0,23 g, 71 %) en la forma de un polvo de color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

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 10,98 (s, C(O)NH), 9,09 (s, NH_2), 7,94 (s, ArH), 7,66-7,76 (m, ArH), 3,96 (t, J = 6,1 Hz, quiral-H), 2,57 (s, NCH_3), 1,80-1,93 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,31-1,39 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 10,81 (s, C(O)NH), 9,05 (s, NH_2), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, ArH), 7,66-7,77 (m, ArH), 3,92 (s, quiral-H), 2,57 (s, NCH_3), 1,87-1,99 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,29-1,33 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

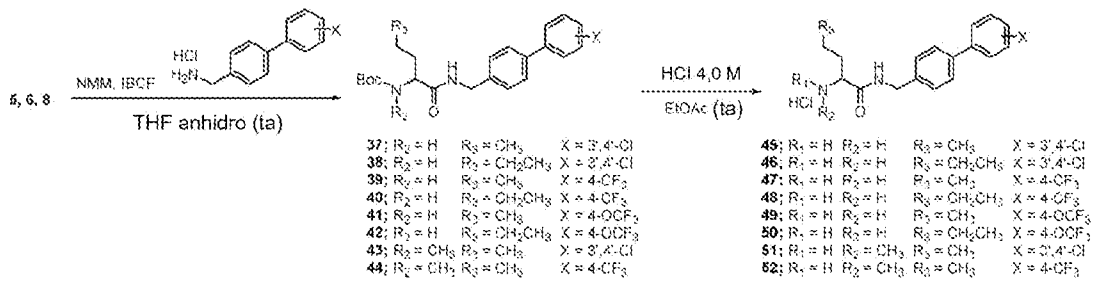


36; n = 0 R_3 = CH_2CH_3 X = 3',4'-Cl

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.

^{1}H-RMN (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, $N(CH_3)_2$), 1,80-1,93 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,31-1,39 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).



37; R_1 = H R_2 = CH_3 R_3 = CH_3 X = 3',4'-Cl
38; R_1 = H R_2 = CH_2CH_3 R_3 = CH_2CH_3 X = 3',4'-Cl
39; R_1 = H R_2 = CH_3 R_3 = CH_3 X = 4-CF_3
40; R_1 = H R_2 = CH_2CH_3 R_3 = CH_2CH_3 X = 4-CF_3
41; R_1 = H R_2 = CH_3 R_3 = CH_3 X = 4-OCF_3
42; R_1 = H R_2 = CH_2CH_3 R_3 = CH_2CH_3 X = 4-OCF_3
43; R_1 = CH_3 R_2 = CH_3 R_3 = CH_3 X = 3',4'-Cl
44; R_1 = CH_3 R_2 = CH_3 R_3 = CH_3 X = 4-CF_3

45; R_1 = H R_2 = H R_3 = CH_3 X = 3',4'-Cl
46; R_1 = H R_2 = H R_3 = CH_2CH_3 X = 3',4'-Cl
47; R_1 = H R_2 = H R_3 = CH_3 X = 4-CF_3
48; R_1 = H R_2 = H R_3 = CH_2CH_3 X = 4-CF_3
49; R_1 = H R_2 = H R_3 = CH_3 X = 4-OCF_3
50; R_1 = H R_2 = H R_3 = CH_2CH_3 X = 4-OCF_3
51; R_1 = H R_2 = CH_3 R_3 = CH_3 X = 3',4'-Cl
52; R_1 = H R_2 = CH_3 R_3 = CH_3 X = 4-CF_3

Ejemplo de preparación 32: Preparación de (1-(((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)-1-oxopentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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 la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,04 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, C(O)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, $CH_2CH_2CH_3$, Boc), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 33: Preparación de (1-(((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)-1-oxohexan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-(((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)-1-oxohexan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,46 g, 60 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,19 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, C(O)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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,42 (s, Boc), 1,34 (d, *J* = 2,2 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,88-0,94 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 34: Preparación de (1-oxo-1(((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-oxo-1-(((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,72 g, 96 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,17 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, $ArCH_2$), 4,11-4,15 (m, quiral-H), 1,54-1,89 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,41 (s, Boc, $CH_2CH_2CH_3$), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 35: Preparación de (1-oxo-1(((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)hexan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-oxo-1-(((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)hexan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,87 g, 81 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,16 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, $NHCH_2$), 4,09-4,10 (m, quiral-H), 1,59-1,94 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,45 (s, Boc), 1,37-1,38 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,93 (t, *J* = 7,0 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

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

Se hicieron reaccionar 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) usando el Esquema de reacción e para sintetizar el Compuesto 41, (1-oxo-1-(((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (1,05 g, 90 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,09 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, $NHCH_2$), 4,10-4,11 (m, quiral-H), 1,59-1,94 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,37-1,45 (m, $CH_2CH_2CH_3$, Boc), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 37: Preparación de (1-oxo-1(((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)hexan-2-

il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-oxo-1-(((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)hexan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (1,06 g, 88 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,18 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 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, $NHCH_2$), 4,09-4,11 (m, quiral-H), 1,62-1,94 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,45 (s, Boc), 1,36-1,37 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,92 (t, *J* = 6,9 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 38: Preparación de (1-(((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)-1-oxopentan-2-il)(metil)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-(((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)-1-oxopentan-2-il)(metil)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,57 g, 73 %) en forma de aceite.

Rε = 0,18 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 7,30-7,68 (m, ArH), 6,27-6,64 (m, C(O)NH), 4,41-4,59 (m, $NHCH_2$, quiral-H), 2,78 (s, NCH_3), 2,04-1,63 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,44 (s, Boc), 1,32-1,26 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 39: Preparación de metil(1-oxo-1(((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, metil(1-oxo-1(((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,49 g, 64 %) en forma de aceite.

Rε = 0,22 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 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, $NHCH_2$, quiral-H), 2,78 (s, NCH_3), 1,63-2,04 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,44 (s, Boc), 1,26-1,35 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H_RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,04 (s, C(O)NH), 8,21 (s, NH_3), 7,94 (s, ArH), 7,66-7,73 (m, ArH), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, ArH), 4,39-4,41 (m, $NHCH_2$), 3,78-3,82 (t, *J* = 6,3 Hz, quiral-H), 1,68-1,76 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,29-1,39 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 9,17 (m, C(O)NH), 8,32 (s, NH_3), 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, $NHCH_2$), 3,81 (t, *J* = 6,1 Hz, quiral-H), 1,75-1,76 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,27-1,28 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,85 (t, *J* = 6,6 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,37 (t, *J* = 5,7 Hz, C(O)NH), 8,46 (s, NH_3), 7,71-7,92 (m, ArH), 7,45-7,51 (m, ArH), 4,40-4,43 (m, $NHCH_2$), 3,89 (s, quiral-H), 1,74-1,82 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,16-1,42 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-*d6*, 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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,27-1,29 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,85 (t, *J* = 6,5 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,28-1,38 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-*d6*, 400 MHz) 9,09 (t, J = 5,8 Hz, C(O)NH), 8,25 (s, NH_3), 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, $NHCH_2$), 3,80 (t, *J* = 6,4 Hz, quiral-H), 1,72-1,75 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,27-1,28 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,85 (t, *J* = 6,5 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

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

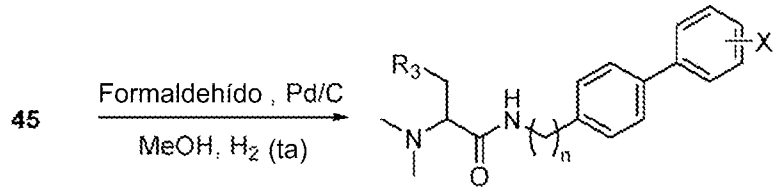
Se hicieron reaccionar el Compuesto 43 (0,84 g, 1,81 mmol) y HCl 4,0 M (2,80 ml, 10,9 mmol en dioxano) usando el Esquema de reacción f para sintetizar el Compuesto 51, clorhidrato de (R)/(S)-N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-2-(metilamino)pentanamida (0,64 g, 88 %) en la forma de un polvo de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

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,10-9,78 (m, NH_2), 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, NCH_3), 1,76-1,90 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,26-1,38 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,25-1,38 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

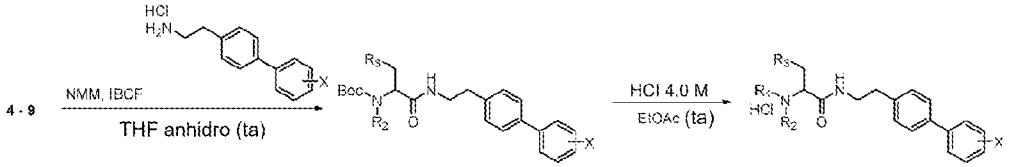


53; n = 1 R_3 = CH_3 X = 3',4'-Cl

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.

^{1}H-RMN (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, $N(CH_3)_2$), 1,76-1,90 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,26-1,38 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).



54; R_2 = H R_3 = CH_3 X = 3',4'-Cl
55; R_2 = H R_3 = CH_2CH_3 X = 3',4'-Cl
56; R_2 = H R_3 = $CH_2CH_2CH_3$ X = 3',4'-Cl
57; R_2 = H R_3 = CH_3 X = 4-CF_3
58; R_2 = H R_3 = CH_2CH_3 X = 4-CF_3
59; R_2 = H R_3 = $CH_2CH_2CH_3$ X = 4-CF_3
60; R_2 = H R_3 = CH_3 X = 4-OCF_3
61; R_2 = H R_3 = CH_2CH_3 X = 4-OCF_3
62; R_2 = H R_3 = $CH_2CH_2CH_3$ X = 4-OCF_3
63; R_2 = H R_3 = CH_2CH_3 X = 3',4'-F
64; R_2 = CH_3 R_3 = CH_3 X = 3',4'-Cl
65; R_2 = CH_3 R_3 = CH_2CH_3 X = 3',4'-Cl
66; R_2 = CH_3 R_3 = $CH_2CH_2CH_3$ X = 3',4'-Cl
67; R_2 = CH_3 R_3 = CH_3 X = 4-CF_3
68; R_2 = CH_3 R_3 = CH_2CH_3 X = 4-CF_3
69; R_2 = CH_3 R_3 = $CH_2CH_2CH_3$ X = 4-CF_3
70; R_2 = CH_3 R_3 = CH_3 X = 4-OCF_3
71; R_2 = CH_3 R_3 = CH_2CH_3 X = 4-OCF_3
72; R_2 = CH_3 R_3 = $CH_2CH_2CH_3$ X = 4-OCF_3

73; R_1 = H R_2 = H R_3 = CH_3 X = 3',4'-Cl
74; R_1 = H R_2 = H R_3 = CH_2CH_3 X = 3',4'-Cl
75; R_1 = H R_2 = H R_3 = $CH_2CH_2CH_3$ X = 3',4'-Cl
76; R_1 = H R_2 = H R_3 = CH_3 X = 4-CF_3
77; R_1 = H R_2 = H R_3 = CH_2CH_3 X = 4-CF_3
78; R_1 = H R_2 = H R_3 = $CH_2CH_2CH_3$ X = 4-CF_3
79; R_1 = H R_2 = H R_3 = CH_3 X = 4-OCF_3
80; R_1 = H R_2 = H R_3 = CH_2CH_3 X = 4-OCF_3
81; R_1 = H R_2 = H R_3 = $CH_2CH_2CH_3$ X = 4-OCF_3
82; R_1 = H R_2 = H R_3 = CH_2CH_3 X = 3',4'-F
83; R_1 = H R_2 = CH_3 R_3 = CH_3 X = 3',4'-Cl
84; R_1 = H R_2 = CH_3 R_3 = CH_2CH_3 X = 3',4'-Cl
85; R_1 = H R_2 = CH_3 R_3 = $CH_2CH_2CH_3$ X = 3',4'-Cl
86; R_1 = H R_2 = CH_3 R_3 = CH_3 X = 4-CF_3
87; R_1 = H R_2 = CH_3 R_3 = CH_2CH_3 X = 4-CF_3
88; R_1 = H R_2 = CH_3 R_3 = $CH_2CH_2CH_3$ X = 4-CF_3
89; R_1 = H R_2 = CH_3 R_3 = CH_3 X = 4-OCF_3
90; R_1 = H R_2 = CH_3 R_3 = CH_2CH_3 X = 4-OCF_3
91; R_1 = H R_2 = CH_3 R_3 = $CH_2CH_2CH_3$ X = 4-OCF_3

Ejemplo de preparación 49: Preparación de (1-((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,66 g, 93 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,05 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 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, $NHCH_2CH_2$), 2,86 (t, *J* = 6,9 Hz, $NHCH_2CH_2$), 1,55-2,88 (m, CH_2CH_3), 1,43 (s, Boc), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, CH_2CH_3).

Ejemplo de preparación 50: Preparación de (1-((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)-1-oxopentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)-1-oxopentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,96 g, 89 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,26 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,42 (s, Boc), 1,26-1,36 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 51: Preparación de (1-((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)-1-oxohexan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (56)

Se hicieron reaccionar 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) usando el Esquema de reacción e para sintetizar el Compuesto 56, (1-((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)-1-oxohexan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,76 g, 100 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,07 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,42 (s, Boc), 1,27 (d, *J* = 6,7 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,87 (d, *J* = 5,5 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 52: Preparación de (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)butan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)butan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,92 g, 98 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,16 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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 (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (1,05 g, 89 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,20 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,42 (s, Boc), 1,28-1,39 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 54: Preparación de (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,13 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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 (c, *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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, Boc), 1,15-1,20 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,80 (t, *J* = 6,8 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 55: Preparación de (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)butan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)butan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,94 g, 84 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,14 (EtOAc 1: n-hexano 3);

^{1}H-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 (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,70 g, 98 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,12 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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 (c, *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, $CH_2CH_2CH_3$, Boc), 1,17-1,25 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,81 (t, J = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 57: Preparación de (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)hexan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)hexan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,95 g, 88 %) en la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,13 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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 (c, *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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,45 (s, Boc), 1,31-1,34 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 58: Preparación de (1-((2-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)-1-oxopentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-((2-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)-1-oxopentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,97 g, 98 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,10 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,42 (s, Boc), 1,26-1,36 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 59: Preparación de (1-((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-((2-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (1,38 g, 79 %) en forma de aceite.

Rε = 0,22 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, NCH_3), 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 (1-((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)-1-oxopentan-2-il)(metil)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)-1-oxopentan-2-il)(metil)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,69 g, 95 %) en forma de aceite.

Rε = 0,33 (EtOAc 1: n-hexano 3);

^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,42 (s, Boc), 1,22-1,32 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 61: Preparación de (1-((2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)-1-oxohexan-2-il)(metil)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, (1-((2-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)-1-oxohexan-2-il)(metil)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,60 g, 97 %) en forma de aceite.

Rε = 0,30 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-RMN (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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,39 (s, Boc), 1,12-1,28 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,84 (s, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 62: Preparación de metil(1-oxo-1((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)butan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, metil(1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)butan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,89 g, 67 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,15 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, C(O)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 metil(1-oxo-1((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (68)

Se hicieron reaccionar 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) usando el Esquema de reacción e para sintetizar el Compuesto 68, metil(1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (1,19 g, 98 %) en forma de aceite.

Rε = 0,26 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, C(O)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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,42 (s, Boc), 1,23-1,27 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,88-0,95 (m, $CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 64: Preparación de metil((1-oxo-1((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)hexan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, metil(1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)hexan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,88 g, 63 %) en la forma de un polvo de color amarillo.

Rε = 0,32 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,39 (s, Boc), 1,12-1,28 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,84-0,89 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

Ejemplo de preparación 65: Preparación de metil(1-oxo-1((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)butan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, metilo(1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)butan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (1,00 g, 69 %) en forma de aceite.

Rε = 0,19 (EtOAc 1: n-hexano 3);

^{1}H-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 metil(1-oxo-1((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, metil(1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)pentan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,32 g, 60 %) en la forma de un polvo de color blanco.

Rε = 0,18 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,39 (s, Boc), 1,16-1,23 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,88-0,89 (m, $CH_2CH_2CH_3$)

Ejemplo de preparación 67: Preparación de metil(1-oxo-1((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)hexan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (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, metil(1-oxo-1-((2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)amino)hexan-2-il)carbamato de (R)/(S)-*terc*-butilo (0,92 g, 60 %) en forma de aceite.

Rε = 0,29 (EtOAc 1: n-hexano 3);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,39 (s, Boc), 1,12-1,29 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,84-0,90 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-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, clorhidrato de (R)/(S)-2-amino-N-(2-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida (0,66 g, 80 %) en la forma de un polvo de color amarillo.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,14-1,22 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,80 (t, *J* = 7,1 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,14-1,23 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,79 (t, *J* = 6,8 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8,62 (s, C(O)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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) 8,81 (t, J = 5,3 Hz, C(O)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, $NH_2CH_2CH_2$), 2,85 (t, J = 6,3 Hz, $NHCH_2CH_2$), 1,61-1,68 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,15-1,22 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,80 (t, J = 7,2 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8,69 (t, J = 4,9 Hz, C(O)NH), 8,26 (s, NH_3), 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, $NHCH_2CH_2$), 2,80-2,89 (m, $NHCH_2CH_2$), 1,61-1,67 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,14-1,23 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,79 (t, J = 6,8 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color amarillo.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8,67 (s, C(O)NH), 8,24 (s, NH_3), 7,35-7,89 (m, ArH), 3,67 (d, J = 4,3 Hz, quiral-H), 3,30-3,55 (m, $NHCH_2CH_2$), 2,80-2,85 (m, $NHCH_2CH_2$), 1,68-1,75 (m, CH_2CH_3), 0,80 (t, J = 7,5 Hz, CH_2CH_3).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8,71 (t, J = 5,4 Hz, C(O)NH), 8,28 (s, NH_3), 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, $NHCH_2CH_2$), 2,80-2,86 (m, $NHCH_2CH_2$), 1,61-1,65 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,13-1,24 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,80 (t, J = 7,4 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8,66 (t, J = 5,4 Hz, C(O)NH), 8,23 (s, NH_3), 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, $NHCH_2CH_2$), 2,81-2,87 (m, $NHCH_2CH_2$), 1,60-1,66 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,13-1,23 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,79 (t, J = 7,0 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8,55 (s, C(O)NH), 8,10 (s, NH_3), 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, $NHCH_2CH_2$), 2,78-2,84 (m, $NHCH_2CH_2$), 1,58 (c, J = 6,9 Hz, 8,8 Hz, $CH_2CH_2CH_3$), 1,14-1,20 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,80 (t, J = 7,3 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color amarillo.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8,79 (s, C(O)NH, NH_2), 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, $NHCH_2CH_2$), 2,83 (t, J = 6,8 Hz, $NHCH_2CH_2$), 2,38 (t, J = 6,1 Hz, NCH_3), 1,68-1,80 (m, CH_2CH_3), 0,77 (t, J = 7,5 Hz, CH_2CH_3).

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 la forma de un polvo de color amarillo.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,09-1,16 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,80 (t, J = 7,2 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,05-1,23 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,78 (t, J = 7,2 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 9,04 (s, NH_2), 8,79 (s, C(O)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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8,93-9,79 (m, NH_2), 9,04 (t, *J* = 5,2 Hz, C(O)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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,09-1,22 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,81 (t, J = 7,1 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 9,00 (s, NH_2), 8,75 (t, *J* = 5,4 Hz, C(O)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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,06-1,24 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,78 (t, *J* = 7,2 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color amarillo.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 9,00 (s, NH_2), 8,77 (s, C(O)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)

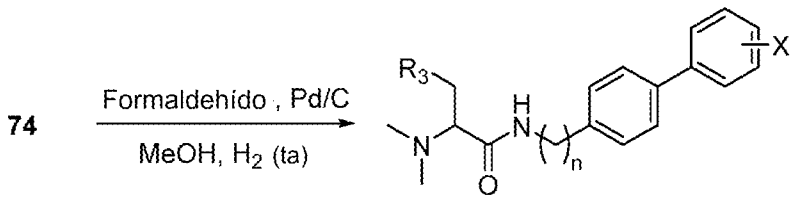
Se hicieron reaccionar el Compuesto 71 (0,83 g, 1,67 mmol) y HCl 4,0 M (2,51 ml, 10,0 mmol en dioxano) usando el Esquema de reacción f para sintetizar el Compuesto 90, clorhidrato de (R)/(S)-2-(metilamino)-N-(2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)pentanamida (0,40 g, 61 %) en la forma de un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

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8,85-9,19 (m, NH_2), 8,75 (s, C(O)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, $CH_2CH_2CH_3$), 1,09-1,17 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,80 (t, *J* = 7,0 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

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 la forma de un polvo de color blanco.

R_f = 0,00 (EtOAc 9: acetona 1);
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8,95 (s, NH_2), 8,72 (s, C(O)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, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,08-1,24 (m, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,78 (t, *J* = 7,2 Hz, $CH_2CH_2CH_2CH_3$).



92; n = 2 R_3 = CH_2CH_3 X = 3',4'-Cl

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.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 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, $NHCH_2CH_2$), 2,82-2,85 (m, $NHCH_2CH_2$), 2,35 (s, $N(CH_3)_2$), 1,60-1,77 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 1,09-1,16 (m, $CH_2CH_2CH_3$), 0,80 (t, J = 7,2 Hz, $CH_2CH_2CH_3$).

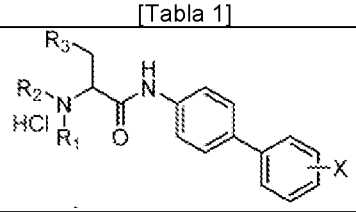
[Modo para la invención]

Ejemplos

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

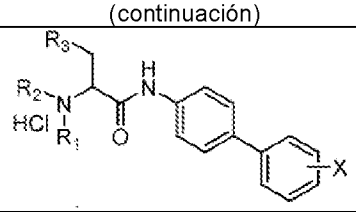
Se realizó una prueba de susceptibilidad antifúngica *in vitro* de acuerdo con las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de EE. UU. para medir el grado de actividad antifúngica de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de preparación contra hongos patógenos oportunistas. En el presente ejemplo, se determinaron las concentraciones inhibidoras mínimas (CIM) a las que los compuestos pueden inhibir el crecimiento de hongos patógenos *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, y *Aspergillus fumigatus* y se muestran en la Tabla 1. El valor CIM (µg/mℓ) se expresa como un valor de intervalo. De manera específica, las especies de *Candida* y *Cryptococcus neoformans* se incubaron en medio sólido 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 pocillos (5 × 10^2 a 2,5×10^3 células/mℓ, 195 µℓ/pocillo). Se prepararon diluciones dobles en serie (128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1 y 0,5 µg/mℓ) de compuestos diluyendo los compuestos sintetizados según los ejemplos de preparación anteriores. A continuación, se añadieron 5 µℓ de cada dilución al pocillo de la placa de 96 pocillos que contenía la suspensión de células fúngicas para dar una suspensión final de 200 µℓ por pocillo. Las especies de *Candida* y *C. neoformans* tratadas con el compuesto se incubaron a 35 °C durante 48 horas y durante 72 horas, respectivamente, y luego se determinaron las CIM observando visualmente el fondo de la placa de 96 pocillos para confirmar si los hongos se desarrollaron y crecieron. Como control positivo, la anfotericina B (AMB), que es altamente tóxica para el cuerpo humano pero es conocida como un agente antifúngico representativo, se usó. Los resultados se muestran en las Tablas 1 a 3.

[Tabla 1]



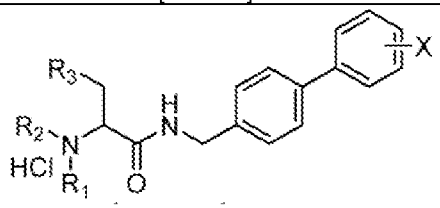
N.° de ejemplo de preparación (n.° de compuesto)	R1	R2	R3	X	CIM (µg/ml)			
					C. neoformans	*C. albicans*	*C. glabrata*	*A. fumigatus*
24 (29)	H	H	CH_3	3,4-Cl	2-8	4-16	4-16	4-16
25 (30)	H	H	CH_2CH_3	3,4-Cl	2-8	4-16	4-16	4-16
26 (31)	H	H	$CH_2CH_2CH_3$	3,4-Cl	0,5-4	0,5-4	0,5-4	0,5-4

(continuación)



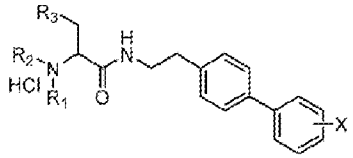
N.° de ejemplo de preparación (n.° de compuesto)	R1	R2	R3	X	CIM (μg/ml)			
					C. neoformans	*C. albicans*	*C. glabrata*	*A. fumigatus*
27 (32)	H	H	CH_2CH_3	4-OCF_3	2-8	4-16	4-16	4-16
28 (33)	H	CH_3	CH_3	3,4-Cl	4-16	8-32	8-32	8-32
29 (34)	H	CH_3	CH_2CH_3	3,4-Cl	2-8	4-16	8-32	8-32
30 (35)	H	CH_3	$CH_2CH_2CH_3$	3,4-Cl	0,5-4	0,5-4	0,5-4	0,5-4
31 (36)	CH_3	CH_3	CH_2CH_3	3,4-Cl	2-8	4-16	4-16	4-16

[Tabla 2]



N.° de ejemplo de preparación (n.° de compuesto)	R1	R2	R3	X	CIM (μg/ml)			
					C. neoformans	*C. albicans*	*C. glabrata*	*A. fumigatus*
40 (45)	H	H	CH_2CH_3	3,4-Cl	2-8	8-32	8-32	8-32
41 (46)	H	H	$CH_2CH_2CH_3$	3,4-Cl	0,5-4	2-8	2-8	2-8
42 (47)	H	H	CH_2CH_3	4-CF_3	4-16	8-32	8-32	8-32
43 (48)	H	H	$CH_2CH_2CH_3$	4-CF_3	4-16	4-16	4-16	4-16
44 (49)	H	H	CH_2CH_3	4-OCF_3	4-16	8-32	8-32	8-32
45 (50)	H	H	$CH_2CH_2CH_3$	4-OCF_3	4-16	4-16	4-16	4-16
46 (51)	H	CH_3	CH_2CH_3	3,4-Cl	2-8	4-16	4-16	4-16
47 (52)	H	CH_3	CH_2CH_3	4-CF_3	4-16	8-32	8-32	8-32
48 (53)	CH_3	CH_3	CH_2CH_3	3,4-Cl	2-8	8-32	8-32	8-32

[Tabla 3]



N.° de ejemplo de preparación (n.° de compuesto)	R1	R2	R3	X	CIM (µg/ml)			
					C. neoformans	*C. albicans*	*C. glabrata*	*A. fumigatus*
68 (73)	H	H	CH_3	3,4-Cl	2-8	8-32	8-32	8-32
69 (74)	H	H	CH_2CH_3	3,4-Cl	0,5-4	0,5-4	0,5-4	0,5-4
70 (75)	H	H	$CH_2CH_2CH_3$	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_2CH_3	4-CF_3	4-16	8-32	8-32	8-32
73 (78)	H	H	$CH_2CH_2CH_3$	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_2CH_3	4-OCF_3	2-8	4-16	4-16	4-16
76 (81)	H	H	$CH_2CH_2CH_3$	4-OCF_3	2-8	2-8	2-8	2-8
77 (82)	H	H	CH_2CH_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_2CH_3	3,4-Cl	2-8	4-1	4-1	4-1
80 (85)	H	CH_3	$CH_2CH_2CH_3$	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_2CH_3	4-CF_3	4-16	4-16	4-16	4-16
83 (88)	H	CH_3	$CH_2CH_2CH_3$	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_2CH_3	4-OCF_3	4-16	4-16	4-16	4-16
86 (91)	H	CH_3	$CH_2CH_2CH_3$	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 del Compuesto 74

Para evaluar la actividad antifúngica del Compuesto 74, la concentración inhibidora mínima (CIM) capaz de inhibir el crecimiento de hongos se midió de acuerdo con las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Las células fúngicas se esparcieron en medio sólido YPD (Sigma-Aldrich) y luego se dividieron en alícuotas en los pocillos de las placas de 96 pocillos ($2,5 \times 10^3$ microconidias/mℓ para las especies *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* o era de $2,5 \times 10^3$ ufc/mℓ para las especies *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Cryptococcus neoformans*, 195 µℓ/pocillo). Se prepararon diluciones dobles en serie del Compuesto 74, cuyas concentraciones varían de 128 a 0,5 µg/mℓ (128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1 y 0,5 µg/mℓ). Seguidamente, se añadieron 5 µℓ de cada dilución del Compuesto 74 al pocillo de la placa de 96 pocillos que incluía células fúngicas para dar una suspensión final de 200 µℓ/pocillo. Las células fúngicas tratadas con el compuesto se incubaron en una incubadora a 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 (µg/mℓ) leyendo visualmente el fondo de la placa de 96 pocillos para detectar el crecimiento de hongos. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Hongo diana	CIM (µg/mℓ)
T. rubrum (KCCM60443)	1 ~ 4
T. rubrum (KCCM60450)	2 ~ 4
T. mentagrophyte (KCCM60449)	2 ~ 8
C. *albicans* ATCC90028 (TS), n = 30	2 ~ 4
C. albicans 12-99 (Mutante)	2 ~ 8
C. glabrata, n = 30	2 ~ 4
C. tropicalis	2 ~ 4
C. neoformans, n = 10	2 ~ 4
A. fumigatus	2 ~ 8

Ejemplo 3: Comparación de los efectos de acción rápida del Compuesto 74 con comparadores disponibles en el mercado

Para evaluar los efectos de acción rápida del Compuesto 74, el crecimiento de *Candida albicans* fue estudiado tratando *Candida albicans* con el Compuesto 74 o un fármaco disponible en el mercado de Efinaconazol, Tavaborol, Terbinafina o Ciclopirox en la misma concentración durante el mismo período de tiempo. De manera específica, se prepararon *Candida albicans* a una concentración de $2,5 \times 10^3$ ufc/mℓ y se dividieron en alícuotas a 195 µℓ/pocillo en placas de 96 pocillos. Posteriormente, las células *Candida albicans* en una placa de 96 pocillos se trataron con el Compuesto 74 o cada uno de los fármacos comparativos disponibles en el mercado (50 µg/mℓ o 100 µg/mℓ) durante 30 minutos, respectivamente. Seguidamente, se sembraron células fúngicas tratadas con el Compuesto 74 en medio YPD (Sigma-Aldrich) y se contó el número de colonias individuales cultivadas. Los resultados se muestran en la FIG. 1. Como se muestra en la FIG. 1, se confirmó que el Compuesto 74 tiene excelentes efectos de acción rápida en comparación con los fármacos competitivos disponibles en el mercado.

Ejemplo 4: Comparación de los efectos fungicidas del Compuesto 74 con fármacos competitivos disponibles en el mercado

Para evaluar los efectos fungicidas del Compuesto 74, el crecimiento de *T. rubrum* fue estudiado después del tratamiento de *T. rubrum* con el Compuesto 74 o un fármaco antifúngico disponible en el mercado de Efinaconazol, Amorolfina, Terbinafina, Ciclopirox o Anfotericina B (0,5, 1, 2, 4, 8 o 16 veces las CIM respectivas del Compuesto 74 u otros fármacos antifúngicos disponibles en el mercado) durante un tiempo predeterminado. De manera específica, se prepararon las células de *T. rubrum* (6×10^3 ufc/mℓ) y se dividieron en alícuotas a 195 µℓ/pocillo en placas de 96 pocillos. Seguidamente, se añadieron 5 µℓ del Compuesto 74 o de cada uno de los otros fármacos disponibles en el mercado al pocillo de la placa de 96 pocillos que contenía células de *T. rubrum* para dar una suspensión final de 200 µℓ/pocillo. 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 cultivadas. Los resultados se ilustran en la FIG. 2. Como se muestra en la FIG. 2, el Compuesto 74 presentó efectos fungicidas en la concentración de CIM, lo que sugiere que el Compuesto 74 tiene efectos fungicidas en una concentración menor que otros comparadores.

Ejemplo 5: Comparación de las actividades de alteración de biopelículas del Compuesto 74 con fármacos disponibles en el mercado

Se estudiaron las actividades de alteración de la biopelícula del Compuesto 74. Se permitió que *Candida albicans* formara una biopelícula. Seguidamente, se le añadió el Compuesto 74 o fármaco disponible en el mercado de Caspofungina, Anfotericina B o Efinaconazol a la biopelícula obtenida en concentraciones respectivas de 4, 8, 16 y 32 µg/mℓ para evaluar la alteración de la biopelícula. De manera específica, se sembraron células de *Candida albicans* ($2,5 \times 10^3$ ufc/mℓ) en una placa de 96 pocillos 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 presentaba efectos inhibidores del crecimiento notablemente excelentes en *Candida albicans* a través de la alteración de la biopelícula, especialmente en comparación con los de los fármacos comparativos disponibles en el mercado.

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 CIM se realizó de acuerdo con las directrices del CLSI. *E. coli*(-), *P. aeruginosa*(-), y *S. enterica*(-) fueron utilizadas como bacterias Gram-negativas, *B. cereus*(+), *B. subtilis*(+), *B. coagulans*(+), *L. monocytogenes*(+), *M. luteus*(+), *P. acnes*(+), *S. epidermidis*(+), y *S. aureus*(+) se usaron como bacterias Gram-positivas. Se usó *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) como bacteria resistente a múltiples fármacos. Las células bacterianas se incubaron hasta que la DO_{600} de las colonias individuales alcanzó el 0,1. Se sembraron células diluidas 100 veces en un medio líquido MHB (Sigma-Aldrich) en placas de 96 pocillos para dar una suspensión de 100 µℓ por pocillo con una DO_{600} de 0,001. Seguidamente, los compuestos diluidos en serie dos veces de la presente invención (64, 32, 16, 8, 4, 2, 1 y 0,5 µg/mℓ) se añadieron a los pocillos para proporcionar una suspensión final de 200 µℓ/pocillo. Posteriormente, las células bacterianas se incubaron a 37 °C durante 24 horas, y luego las CIM (µg/mℓ) se determinaron mediante lectura visual y detección de densidad óptica a 600 nm (DO_{600}). Como control positivo, se usó nofloxacina y vancomicina. Los resultados se muestran en las Tablas 5 a 8.

[Tabla 5]

Compuesto	*B. cereus (+)*	*B. subtilis (+)*	*B. coagulans (+)*
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	*E. coli (-)*	*S. aureus enterica (-)*
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	*L. monocytogenes (+)*	*M. luteus (+)*	*P. acnes (+)*
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

(continuación)

Compuesto	*L. monocytogenes (+)*	*M. luteus (+)*	*P. acnes (+)*
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	*S. epidermidis (+)*	*S. aureus (+)*	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 usando células RAW264.7 que

fueron estimuladas para secretar interleucina 6 (IL-6). De manera específica, se inocularon células RAW264.7 (obtenidas del Banco de Líneas Celulares Coreano), macrófagos de ratón, en una placa de 12 pocillos a 5 × 10^5 células/pocillo 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 anteriormente a una concentración final de 0 u 8 μg/mℓ, y luego se incubaron a 37 °C durante 1 hora. Seguidamente, se añadió además lipopolisacárido (LPS, Sigma-Aldrich, EE. UU.) al medio a una concentración final de 1 μg/ml y el medio se incubó a 37 °C durante 24 horas para inducir la expresión de IL-6. En lo sucesivo, los niveles de IL-6 producidos por las células RAW264.7 se midieron usando un kit ELISA (Komabiotech Inc. Corea) 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]

N.° de compuesto	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

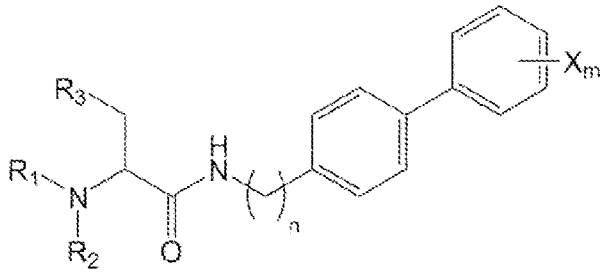
[Aplicabilidad industrial]

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto y al uso del mismo, puede usarse para la preparación de composiciones antifúngicas y antibacterianas, y puede usarse para el desarrollo de una composición farmacéutica para su uso en un método para prevenir y tratar enfermedades infecciosas fúngicas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



en la Fórmula 1,

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,
R_1, R_2, y R_3 son cada uno independientemente iguales o diferentes entre sí, y cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-7}, hidroxilo, un halógeno, un alquilo C_{1-7} halogenado, un alquiloxi C_{1-7} y un alquiloxi C_{1-7} 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 C_{1-7} halogenado y un grupo alcoxi C_{1-7} halogenado.

2. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1,

en donde 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.

3. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde X es uno cualquiera o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi.

4. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 3, en donde X es p-fluoro, m-fluoro, p,m-difluoro, p-cloro, m-cloro, p,m-dicloro, p-trifluorometilo o p-trifluorometoxi.

5. El compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

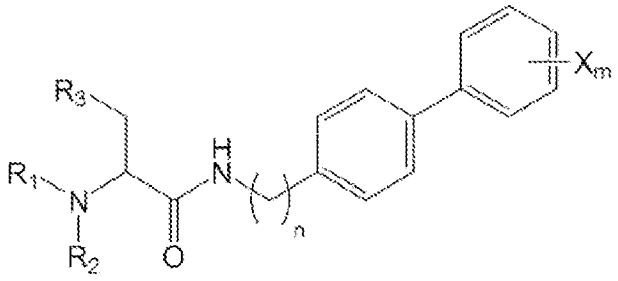
1) 2-amino-N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)butanamida;
2) 2-amino-N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)pentanamida;
3) 2-amino-N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)hexanamida;
4) 2-amino-N-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)pentanamida;
5) N-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(metilamino)butanamida;
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'-(trifuloromethil)-[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.

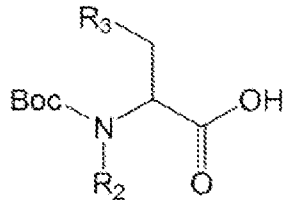
6. Un método para preparar el compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo el método una primera etapa de formación de un enlace peptídico haciendo reaccionar un compuesto derivado de ácido aminoalcanoico protegido por un grupo protector butoxicarbonilo (Boc), que está representado por la siguiente Fórmula 2, con un compuesto derivado de bifenilo que contiene un grupo amina primaria, que está representado por la siguiente Fórmula 3; y

una segunda etapa de eliminación del grupo protector Boc haciendo reaccionar el compuesto obtenido en la primera etapa con un ácido:

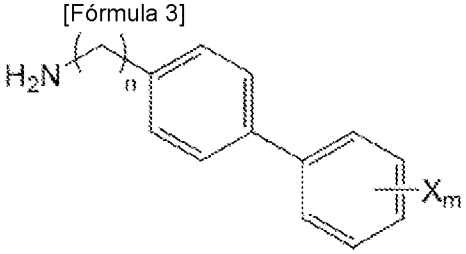
[Fórmula 1]



[Fórmula 2]



[Fórmula 3]



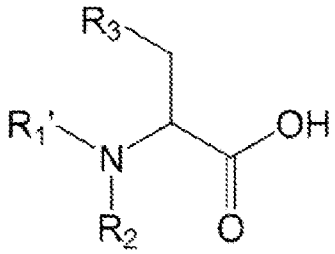
en las fórmulas,

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,
R_1, R_2 y R_3 son cada uno independientemente iguales o diferentes entre sí, y cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-7}, hidroxilo, un halógeno, un alquilo C_{1-7} halogenado, un alquiloxi C_{1-7} y un alquiloxi C_{1-7} 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 C_{1-7} halogenado y un grupo alcoxi C_{1-7} halogenado.

7. El método de la reivindicación 6, en donde el compuesto derivado de ácido aminoalcanoico protegido por el grupo protector Boc, que está representado por la Fórmula 2 se prepara haciendo reaccionar un derivado de aminoácido representado por la siguiente Fórmula 4 con dicarbonato de di-*terc*-butilo (anhídrido de Boc):

[Fórmula 4]

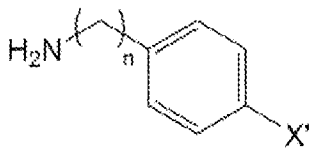


en la fórmula,
R_1', R_2 y R3 son cada uno independientemente iguales o diferentes entre sí, y cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-7}, hidroxilo, un halógeno, un alquilo C_{1-7} halogenado, un alquiloxi C_{1-7} y un alquiloxi C_{1-7} halogenado.

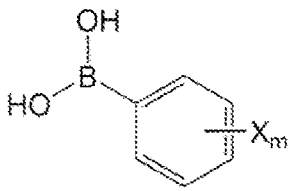
8. El método de la reivindicación 7, en donde cuando R_2 del compuesto finalmente preparado es un alquilo, se realiza además una etapa de alquilación del compuesto haciendo reaccionar el compuesto con un haloalcano en presencia de una base después de la reacción anterior.

9. El método de la reivindicación 6, en donde un compuesto derivado de bifenilo que comprende un grupo amina primaria, que está representado por la Fórmula 3 se prepara haciendo reaccionar un derivado de alquilamina C_{0-2} en el que un grupo halofenilo está sustituido 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, a continuación hacer reaccionar el derivado de alquilamina resultante con un derivado de ácido fenilborónico representado por la siguiente Fórmula 6, y a continuación hacer reaccionar los reactivos con un ácido para eliminar el grupo protector Boc:

[Fórmula 5]



[Fórmula 6]



en las 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.

10. El método de la reivindicación 9, en donde la reacción con el derivado de ácido fenilborónico se logra mediante una reacción de acoplamiento cruzado usando un catalizador metálico en presencia de una base.

11. El método de la reivindicación 6, en donde la primera etapa se logra mediante una reacción de acoplamiento de anhídrido realizada en un disolvente orgánico en presencia de N-metilmorfolina (NMM) y cloroformiato de isobutilo (IBCF).

12. El método de la reivindicación 6, que comprende además una tercera etapa de formación de una amina secundaria

por alquilación de amina después de la segunda etapa cuando ambos R_1 y R_2 del compuesto finalmente preparado son un alquilo.

13. Una composición antifúngica que comprende, como principio activo, el compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

14. La composición antifúngica de la reivindicación 13, en donde la composición antifúngica presenta una actividad antifúngica contra *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Candida glabrata* o *Aspergillus fumigatus.*

15. Una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa fúngica, que comprende, como principio activo, el compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

16. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 15, en donde la enfermedad infecciosa fúngica es causada por infecciones por *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Candida glabrata* o *Aspergillus fumigatus.*

17. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 15, que comprende además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

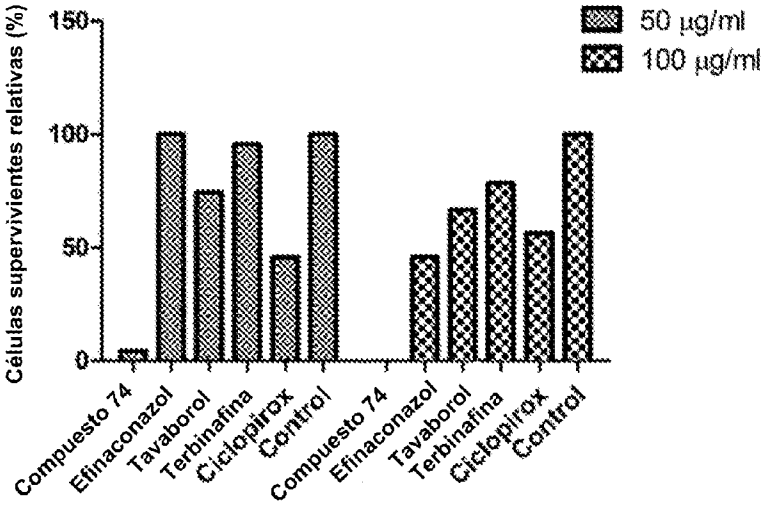
18. Una composición antibacteriana que comprende, como principio activo, el compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

19. La composición antibacteriana de la reivindicación 18, en donde la composición antibacteriana presenta una actividad antibacteriana contra bacterias Gram-negativas, bacterias Gram-positivas o bacterias resistentes a múltiples fármacos.

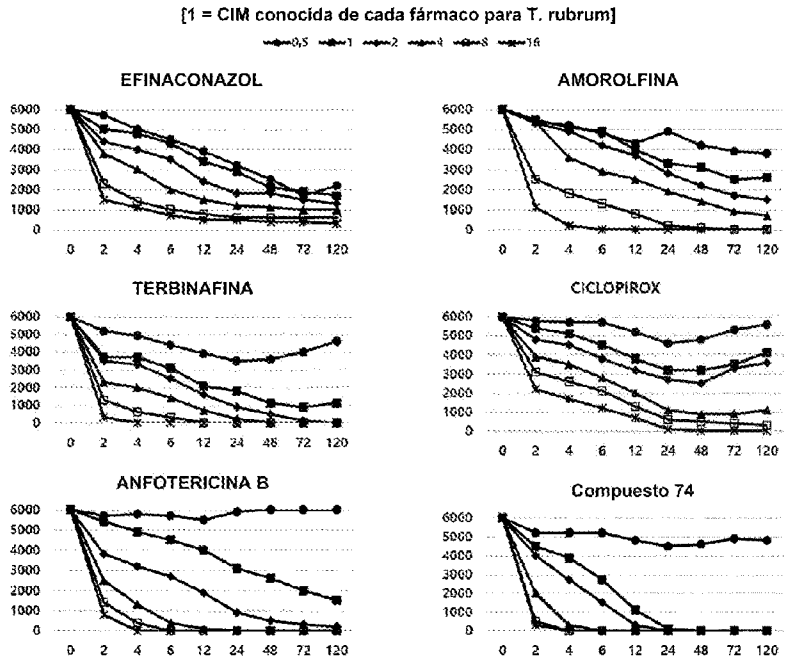
20. Una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa bacteriana, que comprende, como principio activo, el compuesto, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

21. Una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad antiinflamatoria, que comprende el compuesto, el estereoisómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

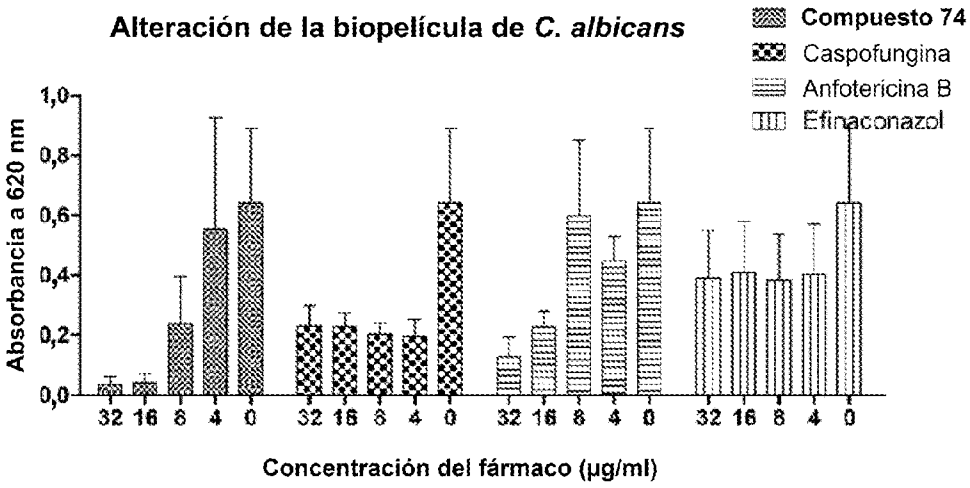
[FIG. 1]


Células supervivientes relativas (%)
150
100
50
0
50 µg/ml
100 µg/ml
Compuesto 74
Efinaconazol
Tavaborol
Terbinafina
Ciclopirox
Control
Compuesto 74
Efinaconazol
Tavaborol
Terbinafina
Ciclopirox
Control

[FIG. 2]


[1 = CIM conocida de cada fármaco para T. rubrum]
0,5
1
2
4
8
16
EFINACONAZOL
AMOROLFINA
TERBINAFINA
CICLOPIROX
ANFOTERICINA B
Compuesto 74
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0 2 4 6 12 24 48 72 120

[FIG. 3]


Alteración de la biopelícula de C. albicans
Compuesto 74
Caspofungina
Anfotericina B
Efinaconazol
Absorbancia a 620 nm
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
32 16 8 4 0 32 16 8 4 0 32 16 8 4 0 32 16 8 4 0
Concentración del fármaco (µg/ml)