

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 701**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06781305 .5**
96 Fecha de presentación: **20.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1916245**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.04.2008**

54 Título: **DERIVADO DE INDOL QUE TIENE ACTIVIDAD ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE PGD2.**

30 Prioridad:
22.07.2005 JP 2005212874

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.01.2012

73 Titular/es:
SHIONOGI & CO., LTD.
1-8 DOSHOMACHI 3-CHOME CHUO-KU OSAKA-
SHI
OSAKA 541-0045, JP

72 Inventor/es:
KUGIMIYA, Akira;
SHICHIJO, Michitaka;
HIRAMATSU, Yoshiharu y
ISHIZUKA, Natsuki

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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).

ES 2 372 701 T3

DESCRIPCIÓN

Derivado de indol que tiene actividad antagonista del receptor de PGD2

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de indol que tiene actividad antagonista del receptor DP y un uso medicinal del mismo.

10 Antecedentes de la técnica

La prostaglandina D2 (PGD2) es un producto metabólico del ácido araquidónico a través de PGG2 y PGH2 y se sabe que tiene diversas actividades fisiológicas potentes. Por ejemplo, en la bibliografía no de patente 1 se describe que PGD2 está implicada en el sueño y la secreción de hormonas en el sistema nervioso central y en la inhibición de la actividad de agregación de plaquetas, contracción del músculo liso bronquial, vasodilatación y constricción de un vaso sanguíneo, etc. en el sistema periférico. Además, se considera que PGD2 está implicada en la formación de afección patológica de una enfermedad alérgica tal como asma bronquial puesto que es un producto metabólico principal del ácido araquidónico producido de un mastocito y tiene un potente efecto broncoconstrictor, lo que provoca un aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos e imitación de células inflamatorias tales como un eosinófilo.

Un receptor DP (también denominado receptor DP1) o receptor CRTH2 (también denominado receptor DP2) se conoce como un receptor de PGD2 pero éstos son receptores completamente diferentes. En la bibliografía de Patentes 1-9 se describen derivados de indol que tienen una actividad agonista del receptor DP y en la bibliografía de Patentes 10-21 se describen derivados de indol que tiene una actividad antagonista del receptor CRTH2. Además, se describen derivados de indol que tienen actividad inhibidora frente a recaptación de noradrenalina en la bibliografía de Patentes 22.

Bibliografía de Patente 1: documento WO 2005/056527
 Bibliografía de Patente 2: documento WO 2004/111047
 Bibliografía de Patente 3: documento WO 2004/103970
 Bibliografía de Patente 4: documento WO 2004/039807
 Bibliografía de Patente 5: documento WO 2003/062200
 Bibliografía de Patente 6: documento WO 2002/094830
 Bibliografía de Patente 7: documento WO 2001/079169
 Bibliografía de Patente 8: documento WO 2003/022814
 Bibliografía de Patente 9 documento WO 2003/022813
 Bibliografía de Patente 10: documento WO 2003/097598
 Bibliografía de Patente 11: documento WO 2003/097042
 Bibliografía de Patente 12: documento WO 2005/019171
 Bibliografía de Patente 13: documento WO 2004/106302
 Bibliografía de Patente 14: documento WO 2004/007451
 Bibliografía de Patente 15: documento WO 2003/101981
 Bibliografía de Patente 16: documento WO 2003/101961
 Bibliografía de Patente 17: documento WO 2003/066047
 Bibliografía de Patente 18: documento WO 2005/040112
 Bibliografía de Patente 19 documento WO 2005/040114
 Bibliografía de Patente 20: documento WO 2005/044260
 Bibliografía de Patente 21 documento GB 2407318A
 Bibliografía de Patente 22: documento WO 2005/019208
 Bibliografía no de Patentes 1: Pharmacol. Review, Vol.46, páginas 205-229 (1994)

Descripción de la invención**55 Problema a resolver**

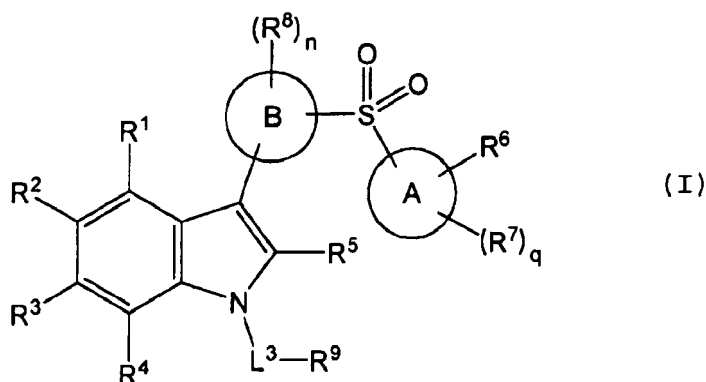
La presente invención proporciona un derivado de indol que tiene actividad antagonista del receptor DP y una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto como un principio activo. Dicha composición farmacéutica es útil como un agente terapéutico para tratar enfermedades alérgicas.

60 Medios para resolver el problema

Los presentes inventores han descubierto que el derivado de ácido carboxílico de indol mostrado posteriormente tiene una actividad antagonista del receptor DP y la composición farmacéutica que comprende dicho compuesto como un principio activo es útil como un agente terapéutico para tratar enfermedades alérgicas.

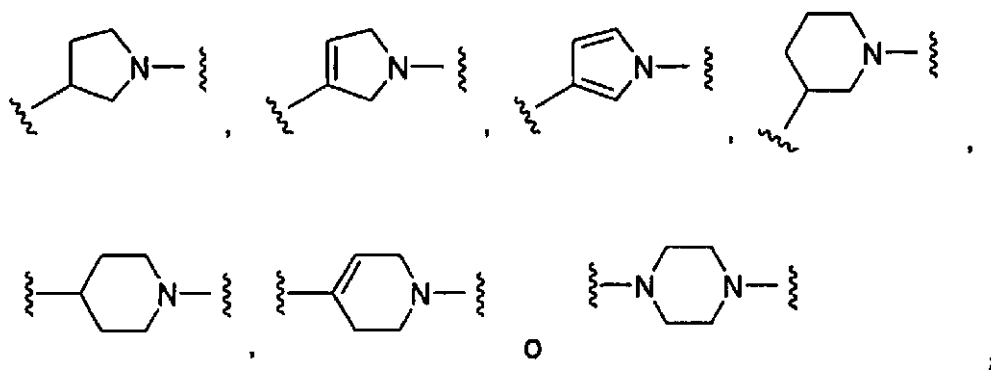
La presente invención se refiere a

1) un compuesto que se muestra en la fórmula (I):



en la que

el anillo A es un anillo de benceno;
el anillo B es un anillo de fórmula:



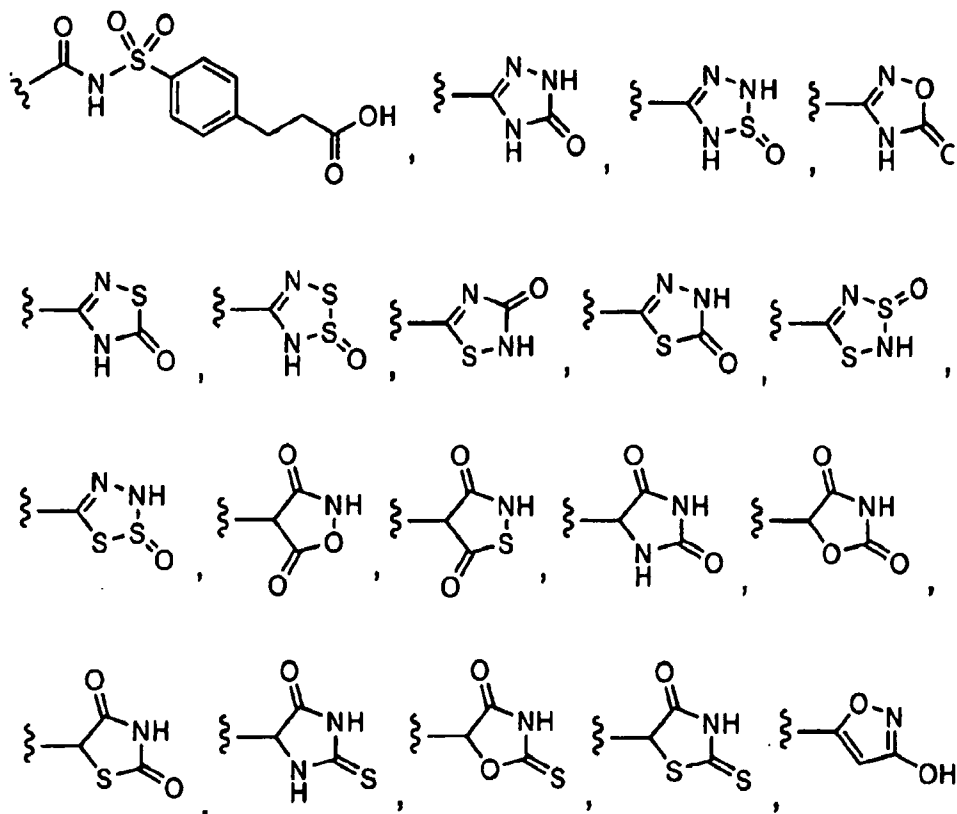
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, mercapto, alquiltio opcionalmente sustituido, alqueniltio opcionalmente sustituido, alquiniltio opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquiltio opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalqueniltio opcionalmente sustituido, cicloalquenilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilsulfonilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo, alquilo carbonilo opcionalmente sustituido, alquenilo carbonilo opcionalmente sustituido, alquinilo carbonilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariltio opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

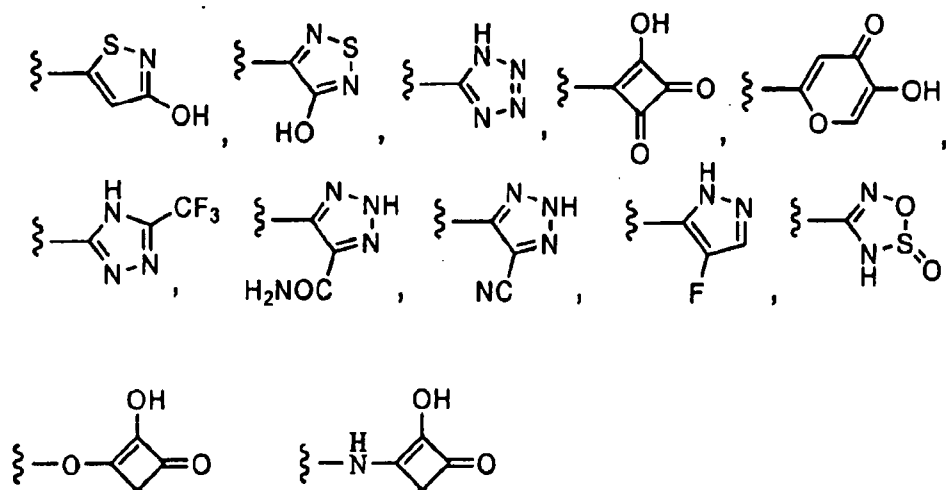
R^6 es un alquilo C2-C6, alquilo C1-C6 sustituido, alquenilo C2-C6 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C3-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiltio C2-C6, alquiltio C1-C6 sustituido, alqueniltio C2-C6 opcionalmente sustituido, alquiniltio C2-C6 opcionalmente sustituido, cicloalquiltio C3-C6 opcionalmente sustituido, cicloalqueniltio C3-C6 opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, o heteroariltio opcionalmente sustituido;

R⁷ es independientemente un átomo de halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, hidroxí, alquiloxi opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alquiniiloxi opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, cicloalqueniloxi opcionalmente sustituido, mercapto, alquilitio opcionalmente sustituido, alqueniilitio opcionalmente sustituido, alquiniilitio opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, cicloalquilitio opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, cicloalqueniilitio opcionalmente sustituido, cicloalquenisulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquenisulfoniloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo, alquilocarbonilo opcionalmente sustituido, alquenicarbonilo opcionalmente sustituido, alquinoxycarbonilo opcionalmente sustituido, carbamilo opcionalmente sustituido, sulfamilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilitio opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilitio opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfoniloxi opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido ;

R⁸ es independientemente un átomo de halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, oxo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

R⁹ es carboxi, alquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, carbamilo opcionalmente sustituido o carboxi equivalente, donde el grupo carboxi equivalente se selecciona entre -CONHCN, -CONHOH, -CONHOMe, -CONHOT-Bu, -CONHOCH₂Ph, -SO₃H, -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -NHCONH₂, -NHCONMe₂, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)(OEt), -P(=O)(OH)NH₂, -P(=O)(OH)NHMe, -CONHSO₂Ph, -SO₂NHCOMe, -SO₂NHCOPh, y las fórmulas





;

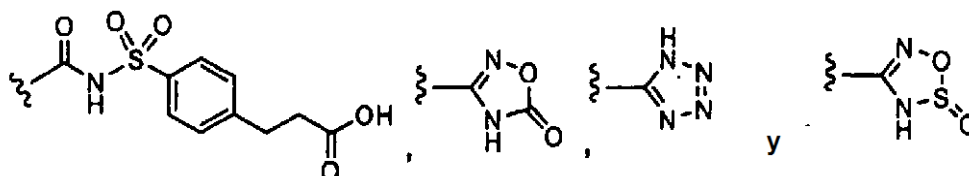
L^3 es un alquileo opcionalmente sustituido que puede contener uno o dos heteroátomos;

n es 0, 1 ó 2; y

q es 0, 1, 2 ó 3 con la condición de que R^9 no sea un carbamoilo opcionalmente sustituido cuando todos los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 sean átomos de hidrógeno;

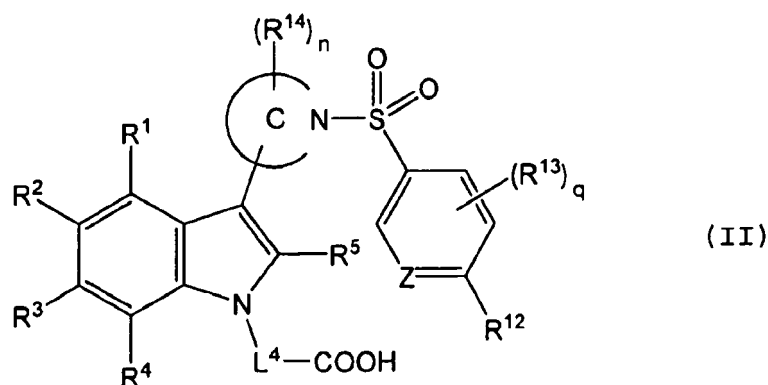
una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo;

2) un compuesto de 1) en el que el equivalente de carboxi se selecciona entre -CONHOt-Bu, -CONHOCH₂Ph, -SO₃H, -CONHSO₂Ph, -SO₂NHCOMe, -SO₂NHCOPh y las fórmulas de:

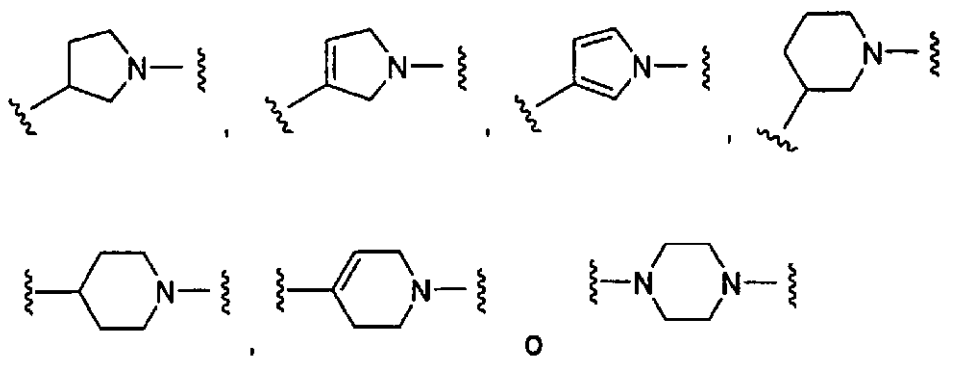


;

3) un compuesto de 1) o 2), donde el compuesto se representa por la fórmula genérica (II):



en la que el anillo C es un anillo con la fórmula:



R^{12} es alquiloxi C2-C6, alquiloxi C1-C6 sustituido, alquenoiloxi C2-C6 opcionalmente sustituido, alquinoiloxi C2-C6 opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C3-C6 opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alquiltio C2-C6, alquiltio C1-C6 sustituido, alquenoiltio C2-C6 opcionalmente sustituido, alquinoiltio C2-C6 opcionalmente sustituido, cicloalquiltio C3-C6 opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido o heteroariltio opcionalmente sustituido;

R^{13} es independientemente un átomo de halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo, alquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

R^{14} es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, alquenoilo opcionalmente sustituido, alquinoilo opcionalmente sustituido, oxo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

L^4 es alquileno opcionalmente sustituido que puede contener uno o dos heteroátomos;

Z es CH o C (R^{13}); y

q es 0, 1 ó 2;

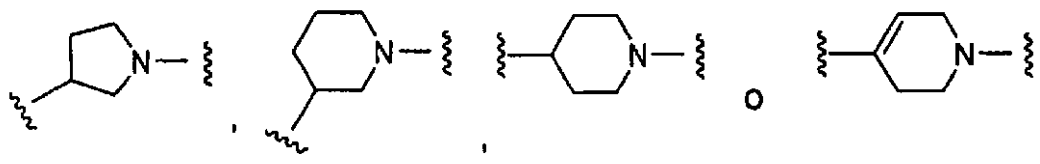
una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo;

4) un compuesto de 3) en el que R^{12} es alquiloxi C2-C6, alquiloxi C1-C6 sustituido, alquiltio C2-C6 o alquiltio C1-C6 sustituido; una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo;

5) un compuesto de 3) en el que R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido; una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo;

6) un compuesto de 3) en el que R^{13} es un átomo de halógeno, alquilo opcionalmente sustituido o alquiloxi opcionalmente sustituido y q es 0 ó 1; una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo;

7) un compuesto de 3) en el que el anillo C es un anillo con la fórmula



una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo;

8) un compuesto de 3) en el que n es 0; una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma;

9) un compuesto de cualquiera de los compuestos 3) al 8) donde L^4 es alquileno C1-C6 opcionalmente sustituido; una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma;

10) una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos 1) a 9), una sal

farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma;

11) una composición farmacéutica de 10), que es un antagonista del receptor de DP;

5 12) una composición farmacéutica de 10), que es un agente terapéutico contra las enfermedades alérgicas;

13) una composición farmacéutica de 12) donde el agente terapéutico contra las enfermedades alérgicas es un medicamento contra el asma;

10 14) el compuesto de cualquiera de 1) al 8), una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de DP; y

15) el compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de 14), en el que la enfermedad relacionada con el receptor DP es asma.

15 Los términos empleados en el presente documento se ilustran más adelante. En la presente memoria descriptiva cada término se usa bajo su definición unificada y tiene el mismo significado cuando se utiliza solo o junto con otros términos.

20 En la presente memoria descriptiva, la expresión "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Se prefieren un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

25 En la presente memoria descriptiva, el término "heteroátomo" se refiere a un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno.

30 En la presente memoria descriptiva el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de uno a ocho átomos de carbono. Por ejemplo, se ilustran metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo y n-octilo. Se prefiere alquilo C1-C6. Se prefiere adicionalmente alquilo C1-C4. Cuando se especifica el número de carbonos, se refiere a un "alquilo" que tiene un número de carbonos dentro del intervalo especificado.

35 En la presente memoria descriptiva el término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono y uno o más enlaces dobles. Por ejemplo, se ilustran vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, 2-heptenilo y 2-octenilo. Se prefiere alqueno C2-C6. Además, se prefiere adicionalmente alqueno C2-C4.

40 En la presente memoria descriptiva, el término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono y uno o más enlaces triples. Por ejemplo, se ilustran etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 2-hexinilo, 2-heptinilo y 2-octinilo. Se prefiere alquino C2-C6. Además, se prefiere adicionalmente alquino C2-C4.

45 En la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo de tres a ocho átomos de carbono y, por ejemplo, se ilustran ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Se prefiere cicloalquilo C3-C6.

50 En la presente memoria descriptiva, el término "cicloalqueno" se refiere a un cicloalqueno de tres a ocho átomos de carbono y, por ejemplo, se ilustran ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Se prefiere cicloalqueno C3-C6.

55 En la presente memoria descriptiva, el término "alquiloxi" se refiere a un grupo, en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un "alquilo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran metiloxi, etiloxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, terc-butiloxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, 2-hexiloxi, 3-hexiloxi, n-heptiloxi y n-octiloxi. Se prefiere alquiloxi C1-C6. Además, se prefiere adicionalmente alquiloxi C1-C4. Cuando se especifica un número de carbonos, se refiere a un "alquiloxi" que tiene un número de carbonos dentro del intervalo especificado.

60 En la presente memoria descriptiva, el término "alquenoiloxi" se refiere a un grupo, en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un "alqueno" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran viniloxi, aliloxi, 1-propeniloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 2-hexeniloxi, 2-hepteniloxi, y 2-octeniloxi. Se prefiere alquenoiloxi C2-C6. Además, se prefiere adicionalmente alquenoiloxi C2-C4. Cuando se especifica un número de carbonos, se refiere a un "alquenoiloxi" que tiene un número de carbonos dentro del intervalo especificado.

65 En la presente memoria descriptiva, el término "alquiniiloxi" se refiere a un grupo, en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un "alquino" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran etiniloxi, 1-propiniloxi, 2-propiniloxi, 2-butiniloxi, 2-pentiniloxi, 2-hexiniloxi, 2-heptiniloxi, y 2-octiniloxi. Se prefiere alquiniiloxi C2-C6. Además,

se prefiere adicionalmente alquinioloxi C2-C4. Cuando se especifica un número de carbonos, se refiere a un "alquinioloxi" que tiene un número de carbonos dentro del intervalo especificado.

5 En la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo, en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un "cicloalquilo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Se prefiere cicloalquilo C3-C6. Cuando se especifica un número de carbonos, se refiere a un "cicloalquilo" que tiene un número de carbonos dentro del intervalo especificado.

10 En la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquenioloxi" se refiere a un grupo, en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un "cicloalqueniolo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran ciclopropeniloxi, ciclobuteniloxi, ciclopenteniloxi, ciclohexeniloxi, ciclohepteniloxi y cicloocteniloxi. Se prefiere cicloalquenioloxi C3-C6. Cuando se especifica un número de carbonos, se refiere a un "cicloalquenioloxi" que tiene un número de carbonos dentro del intervalo especificado.

15 En la presente memoria descriptiva, el término "alquiltio" se refiere a un grupo, en el que un átomo de azufre está sustituido con un "alquilo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, n-pentiltio, isopentiltio, 2-pentiltio, 3-pentiltio, n-hexiltio, isohexiltio, 2-hexiltio, 3-hexiltio, n-heptiltio, y n-octiltio. Se prefiere alquiltio C1-C6. Además, se prefiere adicionalmente alquiltio C1-C4. Cuando se especifica un número de carbonos, se refiere a un "alquiltio" que tiene un número de carbonos dentro del intervalo especificado.

25 En la presente memoria descriptiva, el término "alquinioltio" se refiere a un grupo, en el que un átomo de azufre está sustituido con un "alquiniolo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran etiniltio, 1-propiniltio, 2-propiniltio, 2-butiniltio, 2-pentiniltio, 2-hexiniltio, 2-heptiniltio, y 2-octiniltio. Se prefiere alquinioltio C2-C6. Además, se prefiere adicionalmente alquinioltio C2-C4. Cuando se especifica un número de carbonos, se refiere a un "alquinioltio" que tiene un número de carbonos dentro del intervalo especificado.

30 En la presente memoria descriptiva, el término "alquilsulfino" se refiere a un grupo, en el que el grupo sulfino está sustituido con un "alquilo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran metilsulfino, etilsulfino, n-propilsulfino, isopropilsulfino, n-butilsulfino, isobutilsulfino, sec-butilsulfino, terc-butilsulfino, n-pentilsulfino, isopentilsulfino, 2-pentilsulfino, 3-pentilsulfino, n-hexilsulfino, isohexilsulfino, 2-hexilsulfino, 3-hexilsulfino, n-heptilsulfino y n-octilsulfino. Se prefiere alquilsulfino C1-C6. Además, se prefiere adicionalmente alquilsulfino C1-C4.

35 En la presente memoria descriptiva, el término "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo, en el que el grupo sulfonilo está sustituido con un "alquilo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, 2-pentilsulfonilo, 3-pentilsulfonilo, n-hexilsulfonilo, isohexilsulfonilo, 2-hexilsulfonilo, 3-hexilsulfonilo, n-heptilsulfonilo y n-octilsulfonilo. Se prefiere alquilsulfonilo C1-C6. Además, se prefiere adicionalmente alquilsulfonilo C1-C4.

45 En la presente memoria descriptiva, el término "alquilsulfoniloxi" se refiere a un grupo, en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un "alquilsulfonilo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, n-propilsulfoniloxi, isopropilsulfoniloxi, n-butilsulfoniloxi, isobutilsulfoniloxi, sec-butilsulfoniloxi, terc-butilsulfoniloxi, n-pentilsulfoniloxi, isopentilsulfoniloxi, 2-pentilsulfoniloxi, 3-pentilsulfoniloxi, n-hexilsulfoniloxi, isohexilsulfoniloxi, 2-hexilsulfoniloxi, 3-hexilsulfoniloxi, n-heptilsulfoniloxi y n-octilsulfoniloxi. Se prefiere alquilsulfonilo C1-C6. Además, se prefiere adicionalmente alquilsulfonilo C1-C4.

50 En la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquiltio" se refiere a un grupo, en el que un átomo de azufre está sustituido con un "cicloalquilo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, cicloheptiltio y ciclooctiltio. Se prefiere cicloalquiltio C3-C6. Cuando se especifica un número de carbonos, se refiere a un "cicloalquiltio" que tiene un número de carbonos dentro del intervalo especificado.

55 En la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquilsulfino" incluye un grupo sustituyente, en el que el grupo sulfino está sustituido con un "cicloalquilo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran ciclopropilsulfino, ciclobutilsulfino, ciclopentilsulfino, ciclohexilsulfino, cicloheptilsulfino y ciclooctilsulfino. Se prefiere cicloalquilsulfino C3-C6.

60 En la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquilsulfonilo" incluye un grupo sustituyente, en el que el grupo sulfonilo está sustituido con un "cicloalquilo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo, cicloheptilsulfonilo y ciclooctilsulfonilo. Se prefiere cicloalquilsulfonilo C3-C6.

65 En la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquilsulfoniloxi" incluye un grupo sustituyente, en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un "cicloalquilsulfonilo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran

ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo, cicloheptilsulfonilo y ciclooctilsulfonilo. Se prefiere cicloalquilsulfonilo C3-C6.

- 5 En la presente memoria descriptiva, el término "cicloalqueniltio" incluye un grupo sustituyente, en el que un átomo de azufre está sustituido con un "cicloalquenilo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran ciclopropeniltio, ciclobuteniltio, ciclopenteniltio, ciclohexeniltio, ciclohepteniltio y cicloocteniltio. Se prefiere cicloalqueniltio C3-C6. Cuando se especifica un número de carbonos, se refiere a un "cicloalqueniltio" que tiene un número de carbonos dentro del intervalo especificado.
- 10 En la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquenilsulfino" incluye un grupo sustituyente, en el que el grupo sulfino está sustituido con un "cicloalquenilo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran ciclopropenilsulfino, ciclobutenilsulfino, ciclopentenilsulfino, ciclohexenilsulfino, cicloheptenilsulfino y ciclooctenilsulfino. Preferentemente, se ilustra cicloalquenilsulfino C3-C6.
- 15 En la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquenilsulfonilo" incluye un grupo sustituyente, en el que el grupo sulfonilo está sustituido con un "cicloalquenilo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran ciclopropenilsulfonilo, ciclobutenilsulfonilo, ciclopentenilsulfonilo, ciclohexenilsulfonilo, cicloheptenilsulfonilo y ciclooctenilsulfonilo. Preferentemente, se ilustra cicloalquenilsulfonilo C3-C6.
- 20 En la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquenilsulfonilo" incluye un grupo sustituyente, en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un "cicloalquenilsulfonilo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran ciclopropenilsulfonilo, ciclobutenilsulfonilo, ciclopentenilsulfonilo, ciclohexenilsulfonilo, cicloheptenilsulfonilo y ciclooctenilsulfonilo. Preferentemente, se ilustra cicloalquenilsulfonilo C3-C6.
- 25 En la presente memoria descriptiva, el término "alquilocarbonilo" incluye un grupo sustituyente, en el que un grupo carbonilo está sustituido con un "alquilo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran metiloxycarbonilo, etiloxycarbonilo, n-propiloxycarbonilo, isopropiloxycarbonilo, n-butiloxycarbonilo, terc-butiloxycarbonilo y n-pentiloxycarbonilo. Preferentemente, se ilustra alquilocarbonilo C1-C4. Además, se prefiere adicionalmente alquilocarbonilo C1-C2.
- 30 En la presente memoria descriptiva, el término "alqueniloxycarbonilo" incluye un grupo sustituyente, en el que un grupo carbonilo está sustituido con un "alquenilo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran viniloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, 1-propeniloxycarbonilo y 2-penteniloxycarbonilo. Preferentemente, se ilustra alqueniloxycarbonilo C2-C4.
- 35 En la presente memoria descriptiva, el término "alquiloxycarbonilo" incluye un grupo sustituyente, en el que un grupo carbonilo está sustituido con un "alquililo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran etililoxycarbonilo, 1-propiniloxycarbonilo, 2-propiniloxycarbonilo, 2-butililoxycarbonilo y 2-pentiniloxycarbonilo. Preferentemente, se ilustra alquililoxycarbonilo C2-C4.
- 40 En la presente memoria descriptiva, el término "acilo" incluye un alquilcarbonilo, en el que la parte de alquil es un "alquilo" descrito anteriormente, un alquenilcarbonilo, en el que la parte de alquenil es un "alquenilo" descrito anteriormente, un alquililcarbonilo, en el que la parte de alquilil es un "alquililo" descrito anteriormente, un cicloalquilcarbonilo, en el que la parte de cicloalquil es un "cicloalquilo" descrito anteriormente, un arilcarbonilo, en el que la parte de aril es un "arilo" descrito más adelante, un heteroarilcarbonilo, en el que la parte de heteroaril es un "heteroarilo" descrito más adelante y un grupo heterociclocarbonilo no aromático, en el que la parte de grupo heterociclo es un "grupo heterocíclico no aromático" descrito más adelante. Los grupos "alquil", "alquenilo", "alquililo", "cicloalquilo", "arilo", "heteroarilo" y "heterocíclico no aromático" pueden estar sustituidos, respectivamente, con grupos sustituyentes que se ilustran en "alquilo opcionalmente sustituido", "alquenilo opcionalmente sustituido", "alquililo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" descritos más adelante. Los ejemplos de grupo acilo incluyen acetilo, propionilo, butirilo, ciclohexilcarbonilo, benzoilo y piridincarbonilo.
- 50 En la presente memoria descriptiva, la expresión "amino opcionalmente sustituido" incluye un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos "alquilo" descrito anteriormente, "alquenilo" descrito anteriormente, "alquililo" descrito anteriormente, "cicloalquilo" descrito anteriormente, "cicloalquenilo" descrito anteriormente, "arilo" descrito posteriormente, "heteroarilo" descrito posteriormente, "acilo" descrito anteriormente, "alquilocarbonilo" descrito anteriormente, "alqueniloxycarbonilo" descrito anteriormente, "alquililoxycarbonilo" descrito anteriormente, "alquilsulfonilo", "alquenilsulfonilo", "alquililsulfonilo", "arilsulfonilo" y/o "heteroarilsulfonilo" descritos anteriormente. Los ejemplos de grupo amino opcionalmente sustituido incluyen amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, etilmetilamino, bencilamino, acetilamino, benzoilamino, metiloxycarbonilamino y metanosulfonilamino. Preferentemente, se ilustran amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, acetilamino y metanosulfonilamino.
- 65 En la presente memoria descriptiva, la expresión "carbamoilo opcionalmente sustituido" incluye un grupo

aminocarbonilo, en el que la parte de amino opcionalmente sustituida es el "amino opcionalmente sustituido" descrito anteriormente y los ejemplos del grupo carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo, N-bencilcarbamoilo, N-acetilcarbamoilo y N-metilsulfonilcarbamoilo. Preferentemente, se ilustran carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo y N-metilsulfonilcarbamoilo.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "sulfamoilo opcionalmente sustituido" incluye un grupo aminosulfonilo, en el que la parte de amino opcionalmente sustituida es el "amino opcionalmente sustituido" descrito anteriormente y los ejemplos de grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido incluyen sulfamoilo, N-metilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-fenilsulfamoilo, N-bencilsulfamoilo, N-acetilsulfamoilo y N-metilsulfonilsulfamoilo. Preferentemente, se ilustran sulfamoilo, N-metilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo y N-metilsulfonilsulfamoilo.

En la presente memoria descriptiva, el término "alquileo" incluye un grupo alquileo lineal o ramificado con uno a ocho átomos de carbono y, por ejemplo, se ilustran metileno, etileno, 1-metiletileno, trimetileno, 1-metiltrimetileno, pentametileno y hexametileno. Se prefiere alquileo C1-C4. Además, se prefiere adicionalmente alquileo C1-C2.

En la presente memoria descriptiva, el término "arilo" incluye hidrocarburos cíclicos aromáticos monocíclicos o condensados y pueden estar condensados con un "cicloalquilo" descrito anteriormente, un "cicloalqueno" descrito anteriormente o un "grupo heterocíclico no aromático" descrito más adelante en cualquier posición posible. Tanto los anillos monocíclicos como los anillos condensados se pueden sustituir en cualquier posición y, por ejemplo, se ilustran fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo, tetrahidronaftilo, 1,3-benzodioxolilo, y 1,4-benzodioxanilo. Se prefiere fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. Además, se prefiere adicionalmente fenilo.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "grupo heterocíclico no aromático" en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 incluye un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno o un anillo policíclico formado por la condensación de dos o más anillos del mismo. Por ejemplo, se ilustran pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo), pirrolinilo (por ejemplo, 3-pirrolinilo), imidazolidinilo (por ejemplo, 2-imidazolidinilo), imidazolinilo (por ejemplo, imidazolinilo), pirazolidinilo (por ejemplo, 1-pirazolidinilo, 2-pirazolidinilo), pirazolinilo (por ejemplo, pirazolinilo), piperidilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidilo), piperadinilo (por ejemplo, 1-piperadinilo), indolinilo (por ejemplo, 1-indolinilo), isoindolinilo (por ejemplo, isoindolinilo) y morfolinilo (por ejemplo, morfolino, 3-morfolinilo).

En la presente memoria descriptiva, el término "grupo heterocíclico no aromático" en R^1 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13} y R^{14} incluye un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno o un anillo policíclico formado por la condensación de dos o más anillos del mismo. Por ejemplo, se ilustran pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo), piperidilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidilo), piperadinilo (por ejemplo, 1-piperadinilo) y morfolinilo (por ejemplo, morfolino, 3-morfolinilo).

En la presente memoria descriptiva, el término "heteroarilo" en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 incluye un anillo aromático de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, y pueden estar condensados con un "cicloalquilo" descrito anteriormente, un "arilo" descrito anteriormente, un "grupo heterocíclico no aromático" u otro heteroarilo en cualquier posición posible. El grupo heteroarilo puede estar sustituido en cualquier posición siempre que sea un anillo monocíclico o un anillo condensado. Por ejemplo, se ilustran pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), imidazolilo (por ejemplo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), indolidinilo (por ejemplo, 2-indolidinilo, 6-indolidinilo), isoindolinilo (por ejemplo, 2-isoindolinilo), indolilo (por ejemplo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo), indazolilo (por ejemplo, 3-indazolilo), purinilo (por ejemplo, 8-purinilo), quinolidinilo (por ejemplo, 2-quinolidinilo), isoquinolilo (por ejemplo, 3-isoquinolilo), quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 5-quinolilo), ftarazinilo (por ejemplo, 1-ftarazinilo), naftilidinilo (por ejemplo, 2-naftilidinilo), quinolanilo (por ejemplo, 2-quinolanilo), quinazolinilo (por ejemplo, 2-quinazolinilo), cinnolinilo (por ejemplo, 3-cinnolinilo), pteridinilo (por ejemplo, 2-pteridinilo), carbazolilo (por ejemplo, 2-carbazolilo, 4-carbazolilo), fenantridinilo (por ejemplo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo), acridinilo (por ejemplo, 1-acridinilo, 2-acridinilo), dibenzofuranilo (por ejemplo, 1-dibenzofuranilo, 2-dibenzofuranilo), benzoimidazolilo (por ejemplo, 2-benzoimidazolilo), benzoisoxazolilo (por ejemplo, 3-benzoisoxazolilo), benzooxazolilo (por ejemplo, 2-benzooxazolilo), benzooxadiazolilo (por ejemplo, 4-benzooxadiazolilo), benzoisotiazolilo (por ejemplo, 3-benzoisotiazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo), benzofurilo (por ejemplo, 3-benzofurilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo), dibenzotienilo (por ejemplo, 2-dibenzotienilo) y benzodioxolilo (por ejemplo, 1,3-benzodioxolilo).

En la presente memoria descriptiva, el término "heteroarilo" en R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13} y R^{14} incluye un anillo aromático

de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, y pueden estar condensados con un "cicloalquilo" descrito anteriormente, un "arilo" descrito anteriormente, un "grupo heterocíclico no aromático" descrito anteriormente u otro heteroarilo en cualquier posición posible. El grupo heteroarilo puede estar sustituido en cualquier posición siempre que sea un anillo monocíclico o condensado. Por ejemplo, se ilustran furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), imidazolilo (por ejemplo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), benzoimidazolilo (por ejemplo, 2-benzoimidazolilo), benzoisoxazolilo (por ejemplo, 3-benzoisoxazolilo), benzooxazolilo (por ejemplo, 2-benzooxazolilo), benzofurilo (por ejemplo, 3-benzofurilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo).

En la presente memoria descriptiva, el término "ariloxi" incluye un grupo sustituyente, en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un "arilo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran feniloxi y naftiloxi.

En la presente memoria descriptiva, el término "arilitio" incluye un grupo sustituyente, en el que un átomo de azufre está sustituido con un "arilo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran fenilitio y naftilitio.

En la presente memoria descriptiva, el término "arilsulfínilo" incluye un grupo sustituyente, en el que un grupo sulfínilo está sustituido con un "arilo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran fenilsulfínilo y naftilsulfínilo.

En la presente memoria descriptiva, el término "arilsulfonilo" incluye un grupo sustituyente, en el que un grupo sulfonilo está sustituido con un "arilo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran fenilsulfonilo y naftilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de "arilsulfoniloxi" incluyen fenilsulfoniloxi y naftilsulfoniloxi.

En la presente memoria descriptiva, el término "heteroariloxi" incluye un grupo sustituyente, en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un "heteroarilo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran pirroliloxi, furiloxi, tieniloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, isotiazoliloxi, isoxazoliloxi, oxazoliloxi, tiazoliloxi, piridiloxi, piraziniloxi, pirimidiniloxi, piridaziniloxi, tetrazoliloxi, oxadiazoliloxi, tiadiazoliloxi, indolidiniloxi, isoindoliniloxi, indoliloxi, indazoliloxi, puriniloxi, quinolidiniloxi, isoquinoliloxi, quinoliloxi, ftaraziniloxi, naftilidiniloxi, quinolaniloxi, quinazoliniloxi, cinnoliniloxi, pteridiniloxi, carbazoliloxi, fenantridiniloxi, acridiniloxi, dibenzofuraniloxi, benzoimidazoliloxi, benzoisoxazoliloxi, benzooxazoliloxi, benzooxadiazoliloxi, benzoisotiazoliloxi, benzotiazoliloxi, benzofuriloxi, benzotieniloxi, dibenzotieniloxi y benzodioxoliloxi. Preferentemente, se ilustran furiloxi, tieniloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, isotiazoliloxi, isoxazoliloxi, oxazoliloxi, tiazoliloxi, piridiloxi, piraziniloxi, pirimidiniloxi y piridaziniloxi.

En la presente memoria descriptiva, el término "heteroarilitio" incluye un grupo sustituyente, en el que un átomo de azufre está sustituido con un "heteroarilo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran pirrolilitio, furilitio, tienilitio, imidazolilitio, pirazolilitio, isotiazolilitio, isoxazolilitio, oxazolilitio, tiazolilitio, piridilitio, pirazinilitio, pirimidinilitio, piridazinilitio, tetrazolilitio, oxadiazolilitio, tiadiazolilitio, indolidinilitio, isoindolinilitio, indolilitio, indazolilitio, purinilitio, quinolidinilitio, isoquinolilitio, quinolilitio, ftarazinilitio, naftilidinilitio, quinolanilitio, quinazolinilitio, cinnolinilitio, pteridinilitio, carbazolilitio, fenantridinilitio, acridinilitio, dibenzofuranilitio, benzoimidazolilitio, benzoisoxazolilitio, benzooxazolilitio, benzooxadiazolilitio, benzoisotiazolilitio, benzotiazolilitio, benzofurilitio, benzotienilitio, dibenzotienilitio y benzodioxolilitio. Preferentemente, se ilustran furilitio, tienilitio, imidazolilitio, pirazolilitio, isotiazolilitio, isoxazolilitio, oxazolilitio, tiazolilitio, piridilitio, pirazinilitio, pirimidinilitio y piridazinilitio.

En la presente memoria descriptiva, el término "heteroarilsulfínilo" incluye un grupo sustituyente, en el que un grupo sulfínilo está sustituido con un "heteroarilo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran pirrolilsulfínilo, furilsulfínilo, tienilsulfínilo, imidazolilsulfínilo, pirazolilsulfínilo, isotiazolilsulfínilo, isoxazolilsulfínilo, oxazolilsulfínilo, tiazolilsulfínilo, piridilsulfínilo, pirazinilsulfínilo, pirimidinilsulfínilo, piridazinilsulfínilo, tetrazolilsulfínilo, oxadiazolilsulfínilo, tiadiazolilsulfínilo, indolidinilsulfínilo, isoindolinilsulfínilo, indolilsulfínilo, indazolilsulfínilo, purinilsulfínilo, quinolidinilsulfínilo, isoquinolilsulfínilo, quinolilsulfínilo, ftarazinilsulfínilo, naftilidinilsulfínilo, quinolanilsulfínilo, quinazolinilsulfínilo, cinnolinilsulfínilo, pteridinilsulfínilo, carbazolilsulfínilo, fenantridinilsulfínilo, acridinilsulfínilo, dibenzofuranilsulfínilo, benzoimidazolilsulfínilo, benzoisoxazolilsulfínilo, benzooxazolilsulfínilo, benzooxadiazolilsulfínilo, benzoisotiazolilsulfínilo, benzotiazolilsulfínilo, benzofurilsulfínilo, benzotienilsulfínilo, dibenzotienilsulfínilo y benzodioxolilsulfínilo. Preferentemente, se ilustran furilsulfínilo, tienilsulfínilo, imidazolilsulfínilo, pirazolilsulfínilo, isotiazolilsulfínilo, isoxazolilsulfínilo, oxazolilsulfínilo, tiazolilsulfínilo, piridilsulfínilo, pirazinilsulfínilo, pirimidinilsulfínilo y piridazinilsulfínilo.

En la presente memoria descriptiva, el término "heteroarilsulfonilo" incluye un grupo sustituyente, en el que un grupo sulfonilo está sustituido con un "heteroarilo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran pirrolilsulfonilo, furilsulfonilo, tienilsulfonilo, imidazolilsulfonilo, pirazolilsulfonilo, isotiazolilsulfonilo, isoxazolilsulfonilo, oxazolilsulfonilo, tiazolilsulfonilo, piridilsulfonilo, pirazinilsulfonilo, pirimidinilsulfonilo, piridazinilsulfonilo, tetrazolilsulfonilo, oxadiazolilsulfonilo, tiadiazolilsulfonilo, indolidinilsulfonilo, isoindolilsulfonilo, indolilsulfonilo, indazolilsulfonilo, purinilsulfonilo, quinolidinilsulfonilo, isoquinolilsulfonilo, quinolilsulfonilo, ftarazinilsulfonilo, naftilidinilsulfonilo,

quinolanilsulfonilo, quinazolinilsulfonilo, cinnolinilsulfonilo, pteridinilsulfonilo, carbazolisulfonilo, fenantridinilsulfonilo, acridinilsulfonilo, dibenzofuranilsulfonilo, benzoimidazolilsulfonilo, benzoisoxazolilsulfonilo, benzooxazolilsulfonilo, benzooxadiazolilsulfonilo, benzoisotiazolilsulfonilo, benzotiazolilsulfonilo, benzofurilsulfonilo, benzotienilsulfonilo, dibenzotienilsulfonil y benzodioxolilsulfonilo. Preferentemente, se ilustran furilsulfonilo, tienilsulfonilo, imidazolilsulfonilo, pirazolilsulfonilo, isotiazolilsulfonilo, isoxazolilsulfonilo, oxazolilsulfonilo, tiazolilsulfonilo, piridilsulfonilo, pirazinilsulfonilo, pirimidinilsulfonilo y piridazinilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, el término "heteroarilsulfonilo" incluye un grupo sustituyente, en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un "heteroarilsulfonilo" descrito anteriormente. Por ejemplo, se ilustran pirrolilsulfonilo, furilsulfonilo, tienilsulfonilo, imidazolilsulfonilo, pirazolilsulfonilo, isotiazolilsulfonilo, isoxazolilsulfonilo, oxazolilsulfonilo, tiazolilsulfonilo, piridilsulfonilo, pirazinilsulfonilo, pirimidinilsulfonilo, piridazinilsulfonilo, tetrazolilsulfonilo, oxadiazolilsulfonilo, tiadiazolilsulfonilo, indolizínilsulfonilo, isoindolilsulfonilo, indolilsulfonilo, indazolilsulfonilo, purinilsulfonilo, quinolidinilsulfonilo, isoquinolilsulfonilo, quinolilsulfonilo, ftarazinilsulfonilo, naftilidinilsulfonilo, quinolanilsulfonilo, quinazolinilsulfonilo, cinnolinilsulfonilo, pteridinilsulfonilo, carbazolisulfonilo, fenantridinilsulfonilo, acridinilsulfonilo, dibenzofuranilsulfonilo, benzoimidazolilsulfonilo, benzoisoxazolilsulfonilo, benzooxazolilsulfonilo, benzooxadiazolilsulfonilo, benzoisotiazolilsulfonilo, benzotiazolilsulfonilo, benzofurilsulfonilo, benzotienilsulfonilo, dibenzotienilsulfonilo y benzodioxolilsulfonilo. Preferentemente, se ilustran furilsulfonilo, tienilsulfonilo, imidazolilsulfonilo, pirazolilsulfonilo, isotiazolilsulfonilo, isoxazolilsulfonilo, oxazolilsulfonilo, tiazolilsulfonilo, piridilsulfonilo, pirazinilsulfonilo, pirimidinilsulfonilo y piridazinilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "anillo aromático carbocíclico" incluye un anillo aromático carbocíclico monocíclico o condensado y, por ejemplo, se ilustran un anillo de benceno, un anillo de naftaleno y un anillo de antraceno. Se prefiere un anillo de benceno.

En la presente memoria descriptiva, el término "anillo aromático heterocíclico" incluye un anillo aromático heterocíclico monocíclico o condensado. Por ejemplo, se ilustran un anillo de pirrol, un anillo de furano, un anillo de tiofeno, un anillo de pirazol, un anillo de imidazol, un anillo de isotiazol, un anillo de isoxazol, un anillo de oxazol, un anillo de tiazol, un anillo de pirazina, un anillo de pirimidina, un anillo de piridazina, un anillo de tetrazol, un anillo de oxadiazol, un anillo de tiadiazol, un anillo de indolizina, un anillo de isoindol, un anillo de indol, un anillo de indazol, un anillo de purina, un anillo de quinolidina, un anillo de isoquinolina, un anillo de quinolina, un anillo de ftarazina, un anillo de naftiridina, un anillo de quinolona, un anillo de quinazolina, un anillo de cinnolina, un anillo de pteridina, un anillo de carbazol, un anillo de fenantridina, un anillo de acridina, un anillo de dibenzofurano, un anillo de benzoimidazol, un anillo de benzoisoxazol, un anillo de benzooxazol, un anillo de benzooxadiazol, un anillo de benzoisotiazol, un anillo de benzotiazol, un anillo de benzofurano, un anillo de benzotiofeno, un anillo de dibenzotiofeno y un anillo de benzodioxolano. Preferentemente, se ilustran un anillo de piridina, un anillo de furano y un anillo de tiofeno.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "alquileo C1-C6" incluye un grupo alquileo lineal o ramificado que contiene de uno a seis átomos de carbono y, por ejemplo, se ilustran, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Preferentemente, se ilustran $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

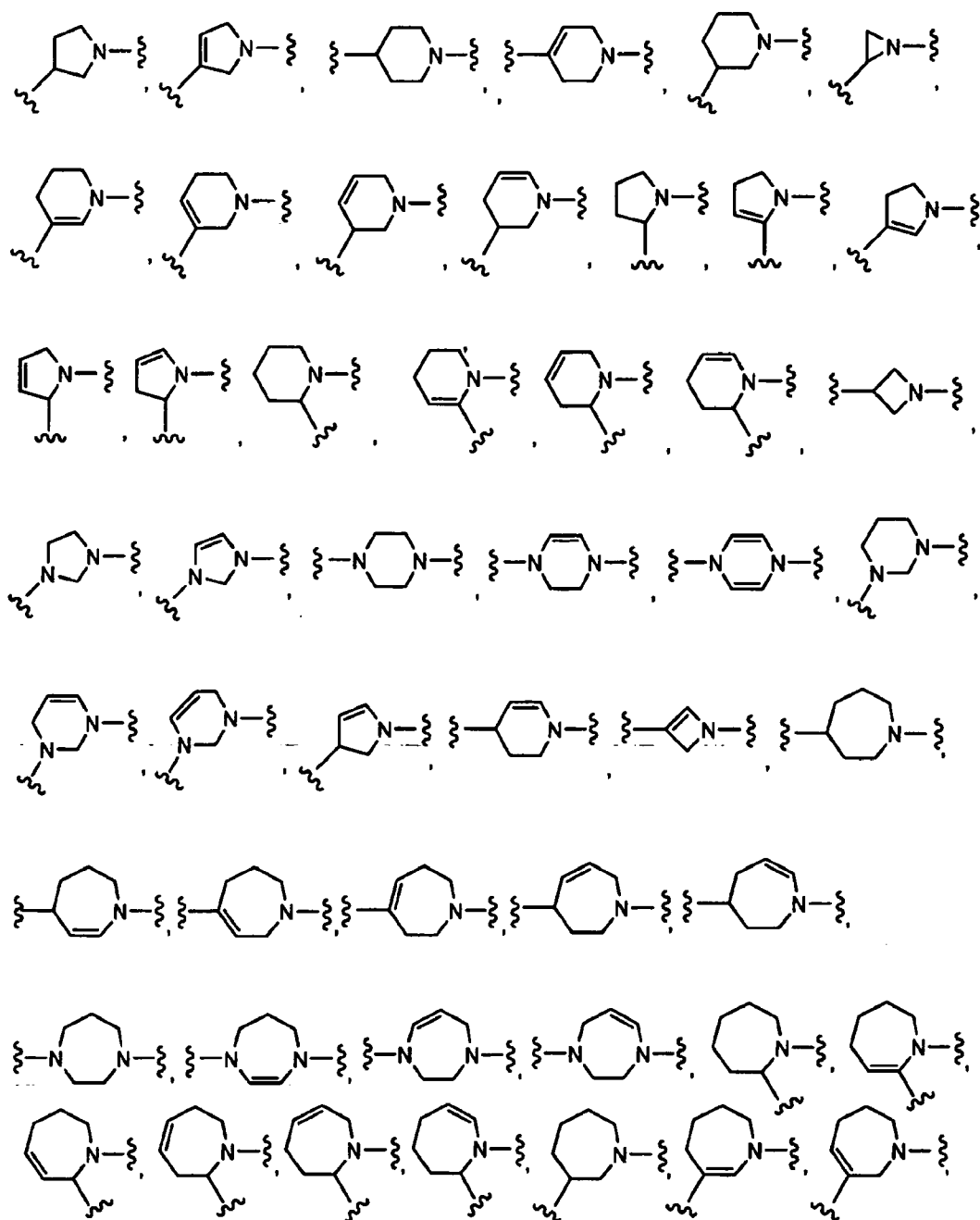
En la presente memoria descriptiva, la expresión "alquileo que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos" incluye un grupo alquileo lineal o ramificado que contiene de uno a seis átomos de carbono, y que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos que pueden estar sustituidos con un "alquilo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Preferentemente, se ilustran $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{O}-$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

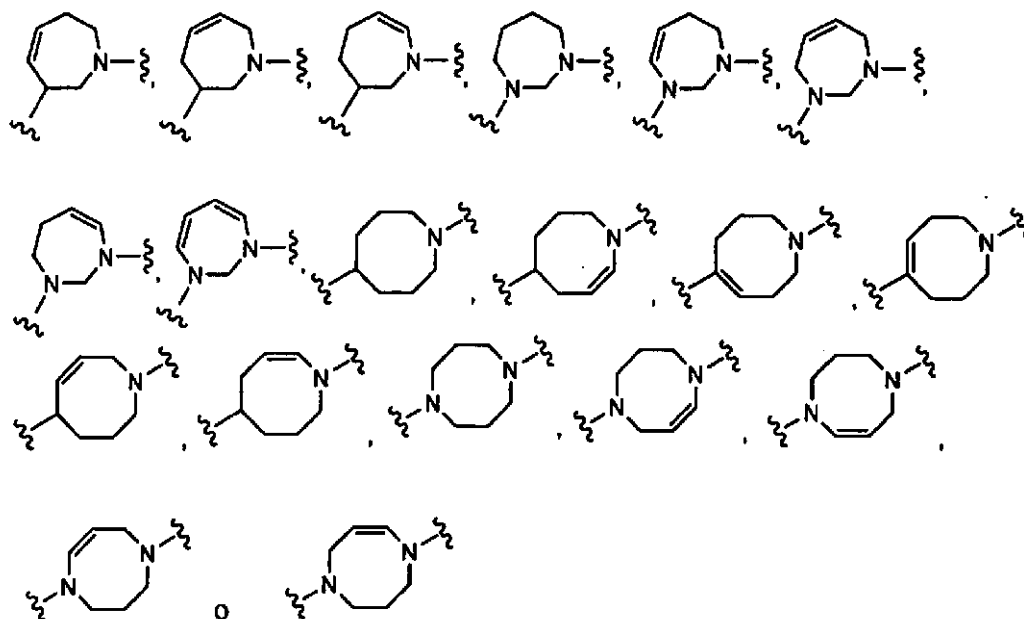
En la presente memoria descriptiva, la expresión "alquilenilo que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos" incluye un grupo alquilenilo lineal o ramificado que contiene de dos a seis átomos de carbono, y que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos que pueden estar sustituidos con un "alquilo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHO}-$, $-\text{OCH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHS}-$, $-\text{SCH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHNH}-$, $-\text{NHCH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{N}-$ y $-\text{N}=\text{CHCH}=\text{CH}-$. Preferentemente, se ilustran $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{N}-$ y $-\text{N}=\text{CHCH}=\text{CH}-$.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "alquinileno que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos" incluye un grupo alquinileno lineal o ramificado que contiene de dos a seis átomos de carbono, y que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos que pueden estar sustituidos con un "alquilo" descrito anteriormente y, por ejemplo, se ilustran $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$. Se prefiere $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ y $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de "anillo heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros que

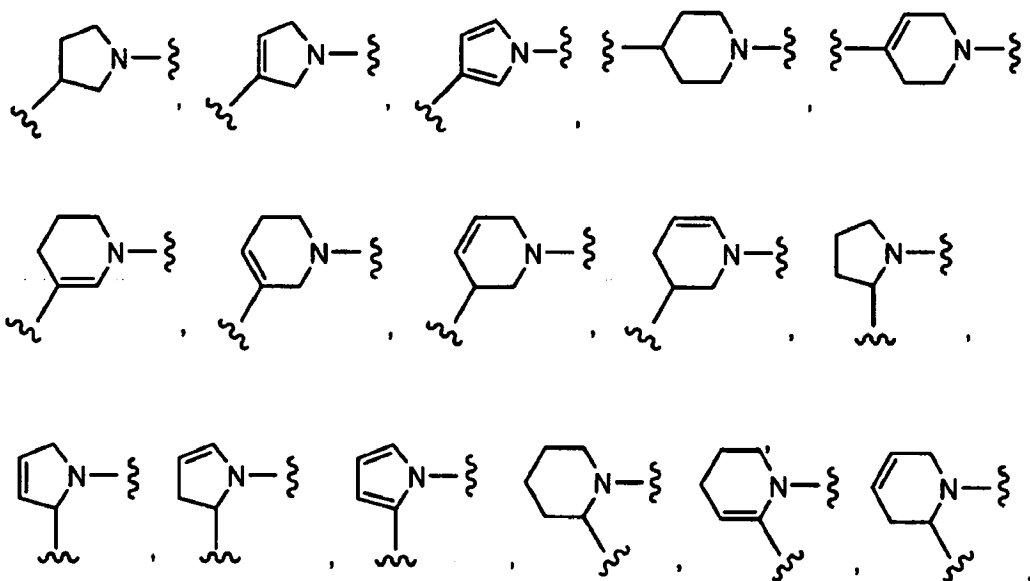
contiene nitrógeno" incluye los anillos mostrados en la fórmula

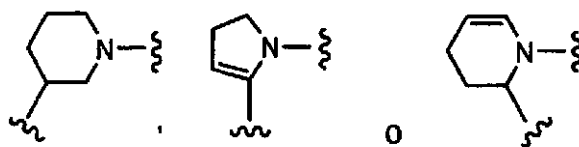




En la presente memoria descriptiva, la expresión "anillo heteroaromático de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno" incluye un anillo heteroaromático de 3 a 8 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, y además opcionalmente un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre en el anillo. Por ejemplo, se ilustran pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazolilo) y tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos de "anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros nitrogenado y que contiene solamente un átomo de nitrógeno como heteroátomo" incluye los anillos mostrados en la fórmula





En la presente memoria descriptiva, ejemplos de sustituyentes en "alquilo opcionalmente sustituido", "alquiloxi opcionalmente sustituido", "alquiltio opcionalmente sustituido", "alquilsulfinito opcionalmente sustituido", "alquilsulfonilo opcionalmente sustituido", "alquilsulfonilo opcionalmente sustituido" y "alquiloxycarbonilo opcionalmente sustituido" incluyen cicloalquilo, alquilenos que contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos, hidroxilo, oxo, alquiloxi opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente A en una a tres posiciones, mercapto, alquiltio, átomo de halógeno, nitro, ciano, carboxi, alquiloxycarbonilo, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente B en una a tres posiciones (por ejemplo, piridilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo), grupo con un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido que puede estar sustituido con un grupo sustituyente C en una a tres posiciones (por ejemplo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo), ariloxi opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente B en una a tres posiciones (por ejemplo, feniloxi) y alquilsulfonilo. Estos pueden estar sustituidos con uno a tres sustituyentes en cualquier posición posible.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos de sustituyentes en "alquilenilo opcionalmente sustituido", "alquinilo opcionalmente sustituido", "alquileniloxi opcionalmente sustituido", "alquiniloxi opcionalmente sustituido", "alquileniltio opcionalmente sustituido", "alquiniltio opcionalmente sustituido", "alquileniloxycarbonilo opcionalmente sustituido", "alquiniloxycarbonilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilenilo opcionalmente sustituido", "cicloalquiloxi opcionalmente sustituido", "cicloalquileniloxi opcionalmente sustituido", "cicloalquiltilio opcionalmente sustituido", "cicloalquileniltio opcionalmente sustituido", "cicloalquilsulfinito opcionalmente sustituido", "cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido", "cicloalquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido", "alquileniloxycarbonilo opcionalmente sustituido", "alquilenilo C1-C6 opcionalmente sustituido", "alquilenileno opcionalmente sustituido" y "alquinileno opcionalmente sustituido" incluyen alquilo opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente D en una a tres posiciones, cicloalquilo, alquilenos que contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos, hidroxilo, oxo, alquiloxil opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente A en una a tres posiciones, mercapto, alquiltio, un átomo de halógeno, nitro, ciano, carboxi, alquiloxycarbonilo, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, acil, aciloxi, arilo opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente B en una a tres posiciones (por ejemplo, fenilo), heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente C en una a tres posiciones (por ejemplo, piridilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo), grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente C en una a tres posiciones (por ejemplo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo), ariloxi opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente C en una a tres posiciones (por ejemplo, feniloxi) y alquilsulfonilo. Estos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes en cualquier posición posible.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de sustituyentes en "arilo opcionalmente sustituido", "fenoxi opcionalmente sustituido", "ariloxi opcionalmente sustituido", "feniltio opcionalmente sustituido", "ariltio opcionalmente sustituido", "arilsulfinito opcionalmente sustituido", "arilsulfonilo opcionalmente sustituido", "arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "heteroariloxi opcionalmente sustituido", "heteroariltio opcionalmente sustituido", "heteroarilsulfinito opcionalmente sustituido", "heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido", "heteroarilsulfoniloxi opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" incluyen alquilo opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente D en una a tres posiciones, cicloalquilo, alquilenilo, alquinilo, hidroxilo, alquiloxi opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente A en una a tres posiciones, ariloxi opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente B en una a tres posiciones (por ejemplo, fenoxi), mercapto, alquiltio, un átomo de halógeno, nitro, ciano, carboxi, alquiloxycarbonilo, acilo, alquilsulfonilo, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente B en una a tres posiciones (por ejemplo, fenilo), heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente C en una a tres posiciones (por ejemplo, piridilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo) y un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente C en una a tres posiciones (por ejemplo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo). Estos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes en cualquier posición posible.

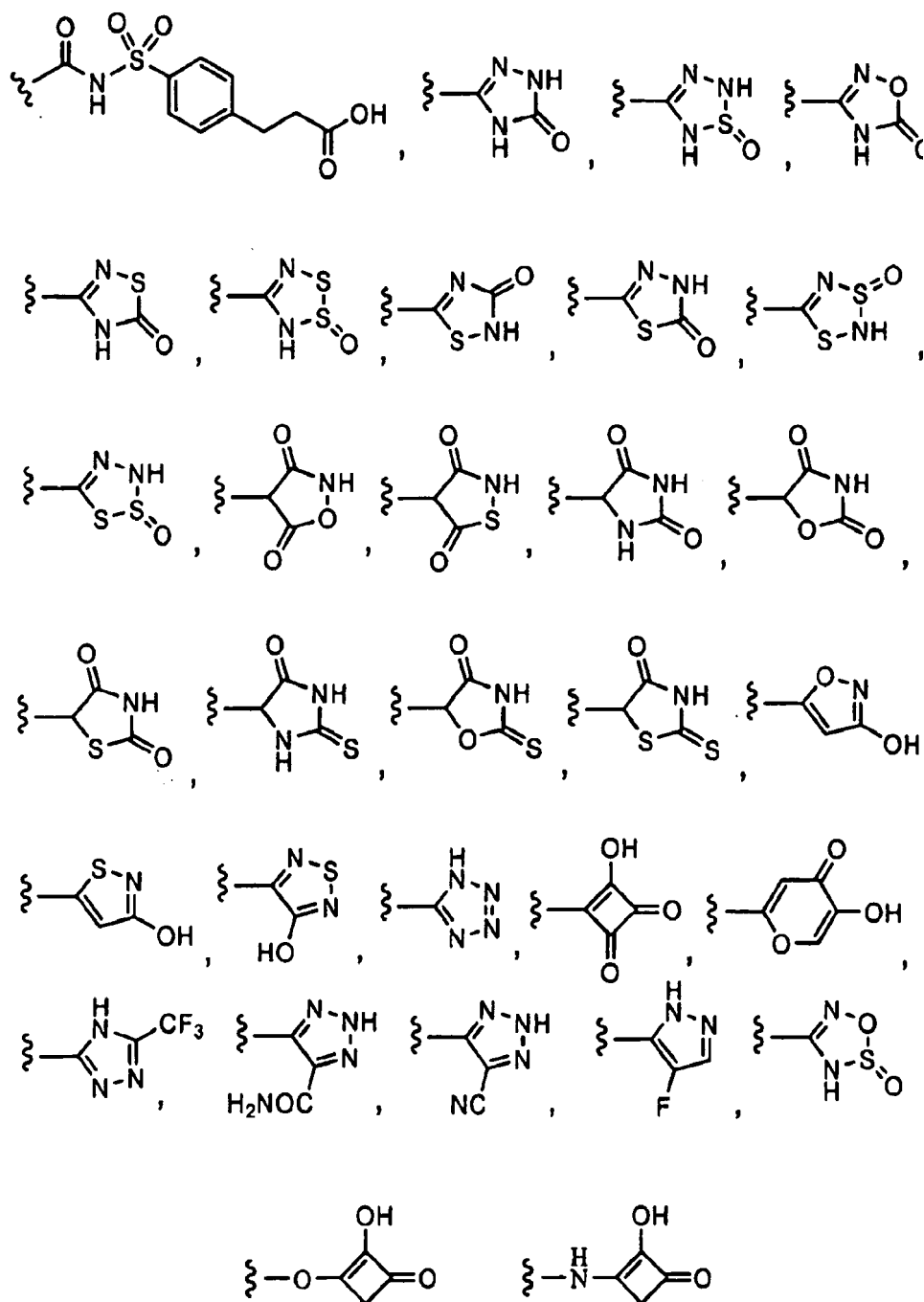
El Grupo sustituyente A es un grupo que consta de un átomo de halógeno y fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo sustituyente B.

El Grupo sustituyente B es un grupo de un átomo de halógeno, alquilo, alquiloxi, ciano y nitro.

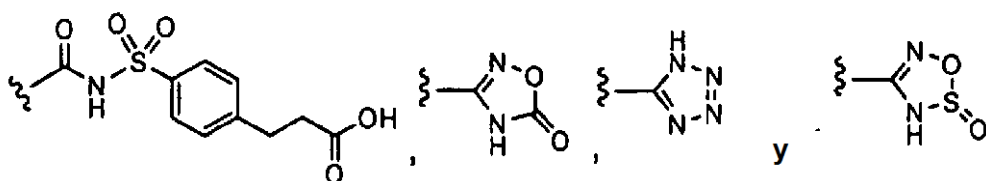
El Grupo sustituyente C es un grupo de un átomo de halógeno y alquilo.

El Grupo sustituyente D es un grupo de un átomo de halógeno y alquiloxi.

5 En la presente memoria descriptiva, la expresión "carboxi equivalente" se refiere a un equivalente biológico e incluye sustituyentes que tienen el mismo efecto polar que un grupo carboxi. Por ejemplo, se ilustran -CONHCN, -CONHOH, -CONHOMe, -CONHOt-Bu, -CONHOCH₂Ph, -SO₃H, -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -NHCONH₂, -NHCONMe₂, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)(OEt), -P(=O)(OH)NH₂, -P(=O)(OH)NHMe, -CONHSO₂Ph, -SO₂NHCOMe, -SO₂NHCOPh y las fórmulas de:



Preferentemente, se ilustran -CONHOt-Bu, -CONHOCH₂Ph, -SO₃H, -CONHSO₂Ph, -SO₂NHCOMe, -SO₂NHCOPh y las fórmulas;

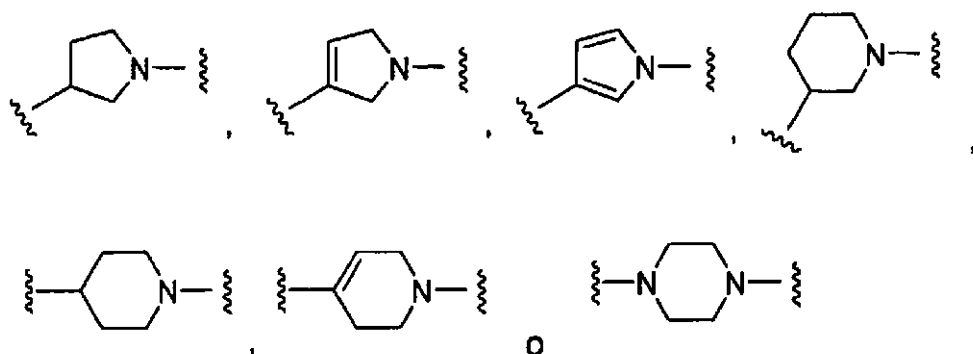


Se muestran grupos de sustituyentes preferentes en el anillo A, el anillo B, R^1 a R^9 , L^3 , q y n del compuesto de fórmula genérica (I) con (Ia) a (Ik). Se prefieren los compuestos que tienen combinaciones posibles de los mismos.

5

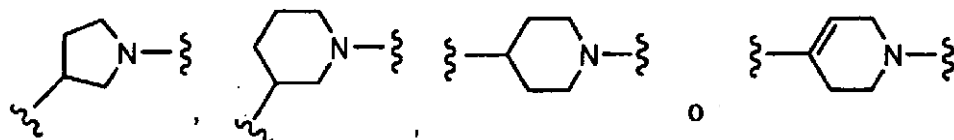
El anillo A es (Ia) un anillo benceno.

El anillo B es (Id) un anillo de fórmula:



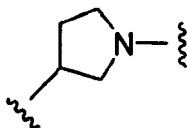
10

se prefiere más (Ie) de la fórmula de



15

siendo el más preferido (If) de fórmula:



20 En R^1 , R^2 , R^4 y R^5 en los que cada sustituyente es, independiente, se prefiere (Ig) un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, se prefiere más (Ih) un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo opcionalmente sustituido y el más preferido es (Ii) un átomo de hidrógeno.

25

En R^3 , se prefiere (Ij) un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático, se prefiere más (Ik) un átomo de halógeno, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido y el más preferentes es (Il) un átomo de halógeno, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido.

30

En R^6 , se prefiere (Im) alquilo C2-C6, alquilo C1-C6 sustituido, alquilo C2-C6 o alquilo C1-C6 sustituido, se

prefiere más (In) alquiloxi C2-C4 o alquiltio C2-C4 y el más preferido es (Io) alquiloxi C2-C4.

En R⁷, se prefiere (Ip) un átomo de halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, se prefiere más (Iq) un átomo de halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y los más preferidos son (Ir) un átomo de halógeno, alquilo opcionalmente sustituido o alquiloxi opcionalmente sustituido.

En R⁸, se prefiere (Is) alquilo opcionalmente sustituido u oxo y se prefiere más preferente (It) alquilo.

En R⁹, se prefiere (Iu) carboxi o carboxi equivalente y se prefiere más (Iv) carboxi.

L³ es (Ile) alquilenos opcionalmente sustituido, en el que pueden estar incluidos uno o más heteroátomos. Se prefiere más (If) alquilenos C1-C6 opcionalmente sustituido y el más preferido es (Ilg) metileno.

En n, es preferente (Iih) 0 ó 1 y es más preferente (Ili) 0.

En q, es preferente (Iij) 0, 1 ó 2 y es más preferente (Ilk) 0 ó 1.

Los grupos de sustituyentes preferidos en el anillo C, R¹ a R⁵, R¹² a R¹⁴, Z, L⁴, n y q del compuesto de fórmula genérica (II) se muestran con (Id) antes que (It) descrito anteriormente, (Iw) antes que (Iy) descrito anteriormente, (Ile) antes que (Ilk) descrito anteriormente, (III) a (IIIm). Se prefieren compuestos que tienen combinaciones posibles de éstos.

El anillo C es (Id) descrito anteriormente. Se prefiere más (Ie) descrito anteriormente y el más preferido es (If) descrito anteriormente.

En R¹, R², R⁴ y R⁵ en los que todos los sustituyentes son independientes, se prefiere (Ig) descrito anteriormente, se prefiere más (Ih) descrito anteriormente y el más preferido es (Ii) descrito anteriormente.

En R³, se prefiere (Ij) descrito anteriormente, se prefiere más (Ik) descrito anteriormente y el más preferido es (Il) descrito anteriormente.

En R¹², se prefiere (Im) descrito anteriormente, se prefiere más (In) descrito anteriormente y el más preferido es (Io) descrito anteriormente.

En R¹³, se prefiere (Ip) descrito anteriormente, se prefiere más (Iq) descrito anteriormente y el más preferido es (Ir) descrito anteriormente.

En R¹⁴, se prefiere (Is) descrito anteriormente y se prefiere más (It) descrito anteriormente.

En Z, se prefiere (IIIm) CH.

L⁴ es (Ile) descrito anteriormente. Se prefiere más (If) descrito anteriormente y el más preferido es (Ilg) descrito anteriormente.

En n, se prefiere (Iih) descrito anteriormente y se prefiere más (Ili).

En q, se prefiere (Iij) descrito anteriormente y se prefiere más (Ilk).

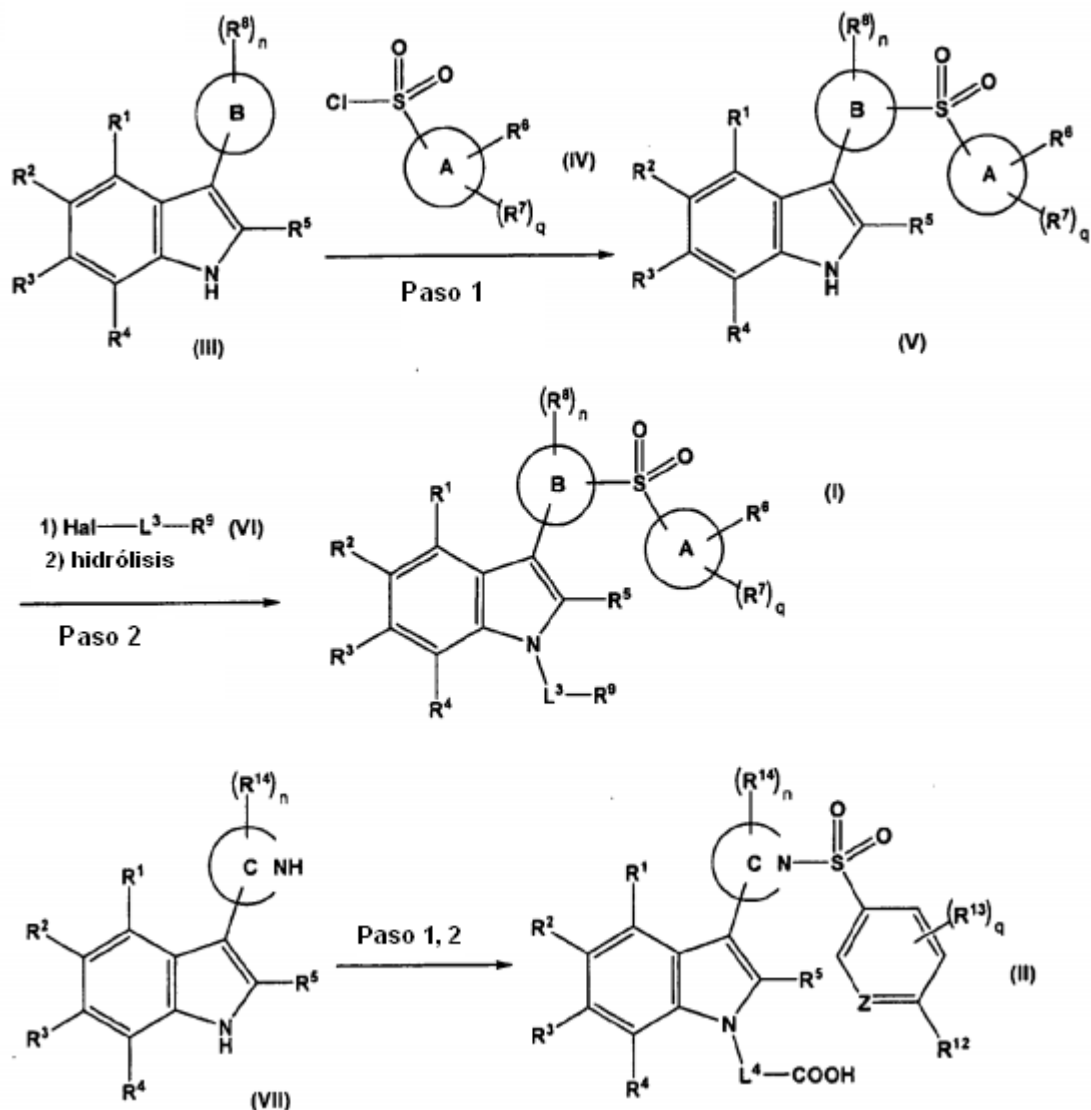
Efecto de la invención

Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos, especialmente para el tratamiento de enfermedades alérgicas, puesto que tienen una excelente actividad antagonista del receptor de DP y una alta seguridad.

Mejor modo de realizar la invención

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse utilizando los métodos A o B mostrados más adelante de acuerdo con métodos descritos en Tetrahedron, Vol.57, págs. 2039-2049 (2001) y el documento WO 2003/097598. Además, se incluye un racemato o un isómero óptico en las estructuras químicas mostradas con las fórmulas generales (I) a (IX);

Método A



en las que los anillos A y B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y L³ tienen los mismos significado que en 1) descritos anteriormente; los anillos C, R¹², R¹³, R¹⁴, L⁴ y Z tienen los mismos significados que en 3) descrito anteriormente; y Hal es un átomo de halógeno o alquilsulfonilo.

El paso 1 es un proceso en el que el compuesto de la fórmula (III) se condensa con el compuesto de la fórmula (IV) para dar el compuesto de la fórmula (V).

- 10 La reacción puede realizarse en un disolvente inerte haciendo reaccionar de uno a cinco equivalentes del compuesto (IV) en relación al compuesto (III) de 0 °C a 8 °C durante un periodo entre 5 minutos y 48 horas.

- La reacción puede realizarse en presencia de uno a cinco equivalentes de una base. Los ejemplos de la base preferida trietilamina, piridina, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, hidróxido potásico e hidróxido sódico.

Los ejemplos de disolvente inerte preferido incluyen piridina, acetonitrilo, cloruro de metileno y tetrahidrofurano. Estos pueden utilizarse solos o como disolventes mixtos que contienen agua.

- 20 El paso 2 es un proceso en el que el compuesto de la fórmula (V) se condensa con el compuesto de la fórmula (VI), y después el producto se hidroliza para dar el compuesto de la fórmula (I).

La reacción de condensación puede realizarse en un disolvente inerte, en presencia de una base haciendo reaccionar de uno a cinco equivalentes del compuesto (IV) en relación al compuesto (III) de 0 °C a 100 °C durante un periodo entre 5 minutos y 48 horas.

Los ejemplos de bases preferidas incluyen hidruro sódico, hidruro potásico, terc-butóxido potásico y carbonato potásico. Pueden emplearse de uno a cinco equivalentes de la base en relación al compuesto (VI).

- 5 Además, pueden emplearse de 0,1 a 1,0 equivalentes de un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrietilamonio y cloruro de benciltributilamonio.

- 10 Los ejemplos de disolvente inerte preferido incluyen piridina, acetonitrilo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, metiletilcetona y metilisobutircetona. Estos pueden utilizarse solos o como un disolvente mixto que contiene agua.

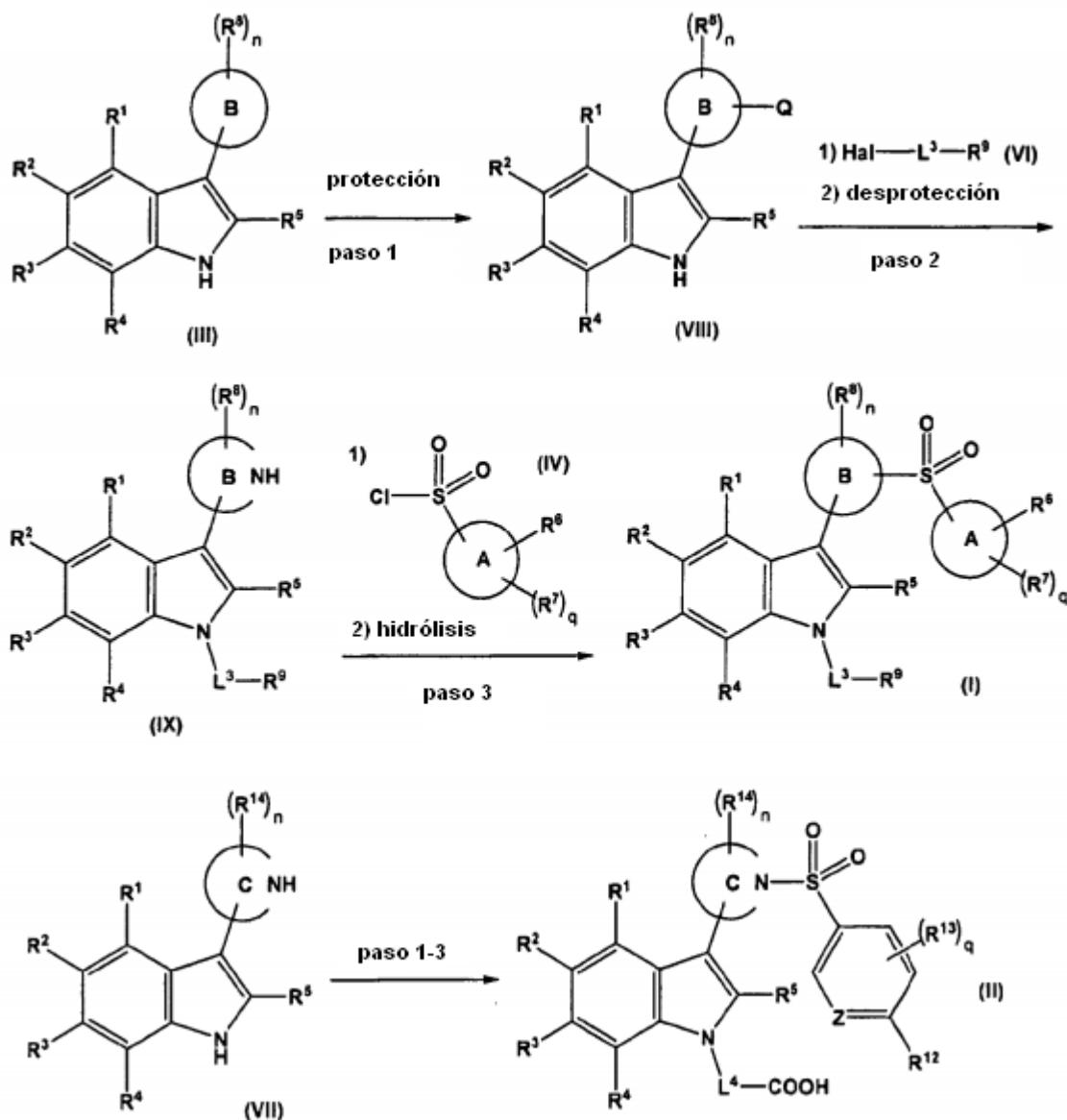
La reacción de hidrólisis puede realizarse usando de uno a cinco equivalentes de la base en relación al compuesto (VI) en un disolvente inerte de 0 °C a 100 °C durante un periodo entre 5 minutos y 48 horas.

- 15 Los ejemplos de bases preferidas incluyen hidróxido sódico e hidróxido potásico.

Los ejemplos de disolventes inertes preferidos incluyen metanol y tetrahidrofurano, y éstos pueden utilizarse solos o como un disolvente mixto que contiene agua.

- 20 El compuesto (II) puede prepararse a partir del compuesto (VII) a lo largo de los pasos 1 y 2 de la misma manera;

Método B



en las que los anillos A y B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y L^3 significan los mismo que en 1) descrito anteriormente; los anillos C, R^{12} , R^{13} , R^{14} , L^4 y Z significan los mismo que en 3) descrito anteriormente; Hal es un átomo de halógeno o alquilsulfonilo y Q es un grupo protector.

El paso 1 es un proceso, en el que el compuesto de la fórmula (VIII) se prepara protegiendo el grupo amino del compuesto de la fórmula (III).

10 El grupo amino puede protegerse mediante un grupo t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o aliloxicarbonilo descrito, por ejemplo, en PROTECTIVE GROUP IN ORGANIC SYNTHESIS, JOHN WILEY & SONS, INC.

El paso 2 es un proceso, en el que el compuesto de la fórmula (IX) se prepara desprotegiendo el producto después de hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) con el compuesto de la fórmula (VI).

15 La reacción de condensación puede realizarse en un disolvente inerte haciendo reaccionar de uno a cinco equivalentes del compuesto (IV) en relación al compuesto (III) de 0°C a 100°C de 5 minutos a 48 horas.

Los ejemplos de la base preferida incluyen hidruro sódico, hidruro potásico, t-butoxido potásico y carbonato potásico. Pueden emplearse de uno a cinco equivalentes de la base en relación al compuesto (VI).

Además, pueden emplearse entre 0,1 a 1,0 equivalentes de un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrietilamonio y cloruro de benciltributilamonio.

- 5 Los ejemplos del disolvente inerte preferido incluyen piridina, acetonitrilo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona. Estos pueden utilizarse solos o como un disolvente mixto que contiene agua.

En la reacción de desprotección, el grupo protector, Q, se elimina en condiciones de desprotección convencionales.

- 10 El paso 2 es un proceso en el que el compuesto de la fórmula (I) se prepara hidrolizando el producto después de hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IX) con el compuesto de la fórmula (IV).

- 15 La reacción de condensación puede realizarse en un disolvente inerte por reacción de uno a cinco equivalentes del compuesto (IV) en relación al compuesto (IX) de 0 °C a 100 °C de 5 minutos a 48 horas.

La reacción puede realizarse en presencia de uno a cinco equivalentes de una base. Los ejemplos de la base preferida incluyen trietilamina, piridina, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, hidróxido potásico e hidróxido sódico.

- 20 Los ejemplos del disolvente inerte preferido incluyen piridina, acetonitrilo, cloruro de metileno y tetrahidrofurano.

La reacción de hidrólisis puede realizarse en un disolvente inerte usando de uno a cinco equivalentes de una base en relación al compuesto (IX) de 0 °C a 100 °C de 5 minutos a 48 horas.

- 25 Los ejemplos de la base preferida incluyen hidróxido sódico e hidróxido potásico.

Los ejemplos del disolvente inerte preferido incluyen metanol y tetrahidrofurano. Estos pueden utilizarse solos o como un disolvente mixto con agua.

- 30 El compuesto de la fórmula (VII) puede prepararse a partir del compuesto de la fórmula (VII) a lo largo de los pasos 1 a 3 de la misma manera.

- 35 En la presente memoria descriptiva, el término "solvato" incluye, por ejemplo, un solvato con un disolvente orgánico, un hidrato y similares. En caso de formación de solvato con un disolvente orgánico, puede coordinarse cualquier número de moléculas del disolvente orgánico. En caso de formación de hidrato, puede coordinarse cualquier número de moléculas de agua. Por lo general se prefiere un hidrato.

- 40 Un término de "compuesto de la presente invención" incluye una sal farmacéuticamente aceptable y un solvato del mismo. Los ejemplos de la sal incluyen sales con metales alcalinos (por ejemplo, litio, sodio y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio y calcio), amonio, bases orgánicas y aminoácidos, y sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluensulfónico). Estas sales pueden formarse mediante el método habitual.

- 45 Un compuesto de la presente invención no se limita al isómero especificado sino que incluye todos los isómeros y racematos posibles.

- 50 Un compuesto de la presente invención muestra una excelente actividad antagonista del receptor DP como se describe en los siguientes ejemplos. En consecuencia, una composición farmacéutica de la presente invención puede usarse como un agente terapéutico para prevenir y/o tratar, por ejemplo, enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica y alergia a alimentos; mastocitosis sistémica; trastorno sistémico de activación de mastocitos; enfisema pulmonar; bronquitis crónica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; trastorno cutáneo caracterizado por prurito tal como dermatitis atópica y urticaria; enfermedades de aparición secundaria debido a comportamiento acompañado de prurito tales como cataratas y desprendimiento de la retina; daños cerebrales tales como trastorno cerebrovascular, trastorno degenerativo del cerebro y enfermedad desmielinizante; trastorno de sonambulismo, síndrome de Churg-Strauss; dermatitis papular tal como filariasis; vasculitis; poliarteritis; granuloma eosinofílico cutáneo; enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple y rechazo de trasplantes; neumopatía eosinofílica; histiocitosis; neumonía; aspergilosis; pleuresía; sarcoidosis; fibrosis pulmonar; eosinofilia; sofoco cutáneo tal como sofoco facial por ácido nicotínico; filariosis; esquistosomiasis; triquineliasis; coccidioidomicosis; tuberculosis; cáncer bronquial; linfoma y enfermedad de Hodgkin.

- 65 Cuando se administra un compuesto de la presente invención a un ser humano para tratar las enfermedades anteriores, es posible administración oral a través, por ejemplo, de un polvo, gránulo, cápsula comprimida, píldora o formulación líquida o administración parenteral a través de una formulación de inyección, de supositorio, transdérmica o inhalante.

Una composición farmacéutica puede obtenerse mezclando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención con un aditivo farmacéutico tal como un excipiente, aglutinante, agente humectante, agente disgregante o lubricante que sea adecuado para la formación seleccionada. Puede formularse una inyección por esterilización junto con un vehículo adecuado.

En el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el receptor DP anterior es posible usar el compuesto de la presente invención combinado con o en una formulación acoplada con el otro agente terapéutico. En el caso de tratar enfermedades inflamatorias incluyendo alergia, el compuesto puede usarse combinado con o en una formulación acoplada con antagonista del receptor de leucotrieno (por ejemplo, montelukast sódico, zafirlukast, pranlukast hidrato, antagonista del receptor de leucotrieno B4); inhibidor de la síntesis de leucotrieno tal como zileutón, inhibidor de PDE IV (por ejemplo, teofilina, cilomilast, roflumilast), corticoesteroide (por ejemplo, prednisolona, fluticasona, budesonida, ciclesonida), agonista 2 (por ejemplo, salbutamol, salmeterol, formoterol), antagonista anti IgE (por ejemplo, omalizumab), antagonista del receptor de histamina H1 (por ejemplo, clorfeniramina, loratadina, cetirizina), inmunosupresor (tacrolimus, ciclosporina), antagonista del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ramatroban), antagonista del receptor de quimiocina (especialmente CCR-1, CCR-2, CCR-3) otro antagonista del receptor de prostanoide (por ejemplo, antagonista de CRTH2), molécula adhesiva (por ejemplo, antagonista de VLA-4), antagonista de citocinas (por ejemplo, anticuerpo anti-IL-4, anticuerpo anti-IL-3), agente antiinflamatorio no esteroideo (por ejemplo, derivado de ácido propiónico tal como ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno; derivado de ácido acético tal como indometacina y diclofenaco; ácido salicílico tal como ácido acetilsalicílico; inhibidor de ciclooxigenasa-2 tal como celecoxib y etoricoxib).

Además, también son posibles usos combinados con o en formación acoplada con agente antitensivo (por ejemplo, codeína, hidrocodeína), agente reductor de colesterol (lovastatina, simvastatina, fluvastatina, rosuvastatina), fármaco anticolinérgico (por ejemplo, tiotropio, ipratropio, flutropio, oxitropio).

La dosis de los compuestos de la presente invención depende de la condición de las enfermedades, vía de administración, edad y peso corporal de un paciente. En el caso de administración oral a un adulto, el intervalo de dosis es habitualmente de 0,1 a 100 mg/kg/día, preferiblemente de 1 a 20 mg/kg/día.

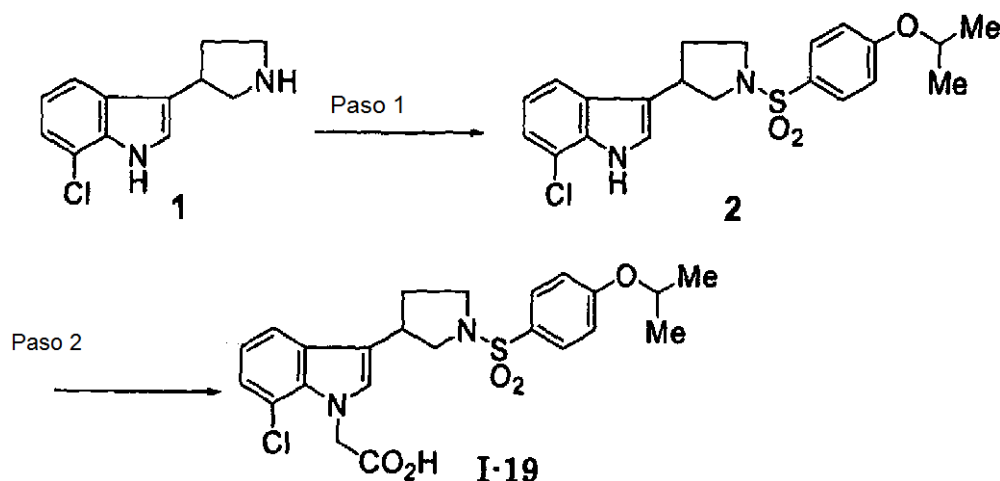
Ejemplos

La presente invención se ilustra con más detalle posteriormente mediante ejemplos y ejemplos de ensayos, pero no se limita a estos ejemplos.

En los ejemplos, se emplean las siguientes abreviaturas;

Me: metilo
Et: etilo
Bu: butilo
THF: tetrahidrofurano
MeOH: metanol

Ejemplo 1 Síntesis del compuesto I-19



Paso 1:

Se añadieron trietilamina (11,8 µl, 0,84 mmol) y cloruro de 4-isopropiloxibencenosulfonilo (104 mg, 0,44 mmol) a una solución del compuesto (1) (93 mg, 0,42 mmol) en THF (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico diluido y agua, se secó y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno:acetato de etilo = 5:1) y se obtuvo el compuesto (2) (175 mg, rendimiento 99%).

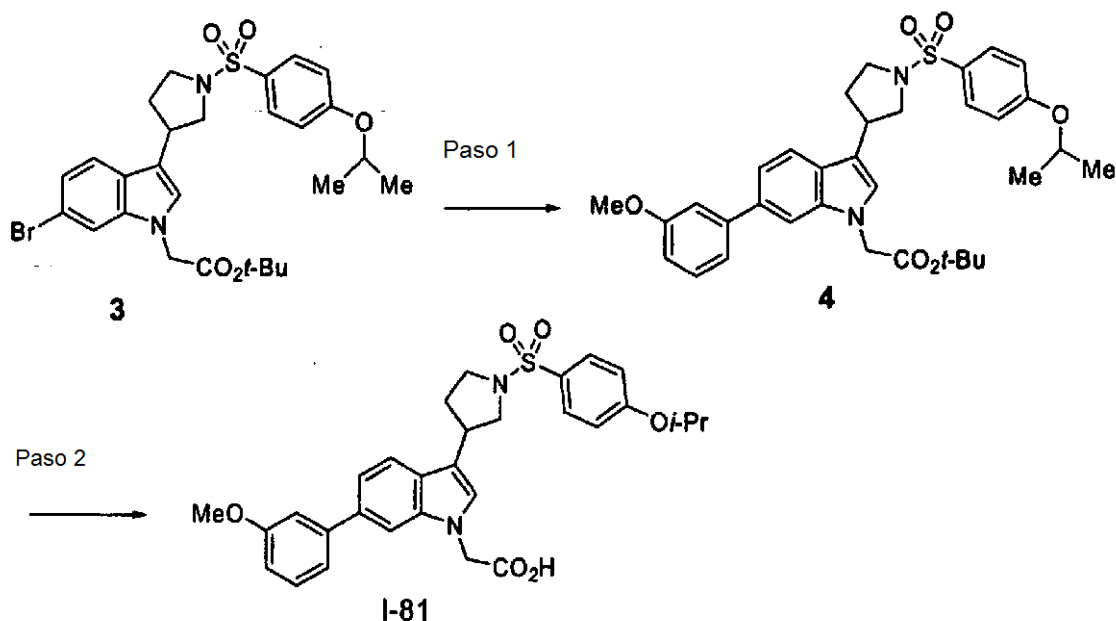
Paso 2:

Se añadieron carbonato potásico (175 mg, 1,23 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (26 mg, 0,08 mmol) y bromoacetato de metilo (97 mg, 0,63 mmol) a una disolución del compuesto (2) (175 mg, 0,41 mmol) en metiletilcetona (2 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La solución se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) y el producto se disolvió en MeOH (1,0 ml) – THF (1,0 ml). Se añadió una solución acuosa 4 M de NaOH (0,22 ml, 0,88 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo después de haberla acidificado mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y el extracto se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se cristalizó en hexano - acetato de etilo y se obtuvo el compuesto I-19 (138 mg, rendimiento 46%).

p.f. 162-163 °C,

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,31 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,79 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,07 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,25-3,45 (m, 3H), 3,68 (dd, 1H, J = 7,5, 9,6 Hz), 4,74 (m, 1H), 5,08 (d, 1H, J = 18,3 Hz), 5,15 (d, 1H, J = 18,3 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,07-7,14 (m, 4H), 7,37 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,70-7,75 (m, 2H), 12,98 (s a, 1H).

Ejemplo 2 Síntesis del compuesto I-81



Paso 1:

Después de que un compuesto (3) preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 (289 mg, 0,500 mmol), ácido (3-metoxifenil)bórico, acetato de paladio (11 mg, 0,050 mmol), trifenilfosfina y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico se disolvieran en dimetilformamida (5,0 ml) y se agitaran a temperatura ambiente durante media hora, la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La solución se vertió en hielo - una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se filtró a través de Celite, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:2). El producto cristalino en bruto obtenido se lavó con una cantidad de éter para obtener el compuesto (4) (191 mg, 63%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,75-1,91 (m, 1H), 2,15-2,16 (m, 1H), 3,06-3,15 (m,

1H), 3,25-3,50 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,75 (tt, J = 6,0, 6,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 6,90 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

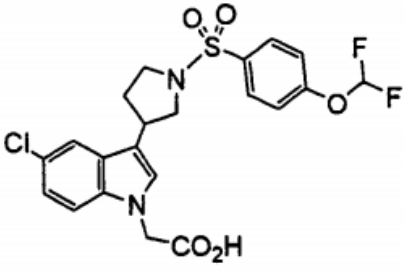
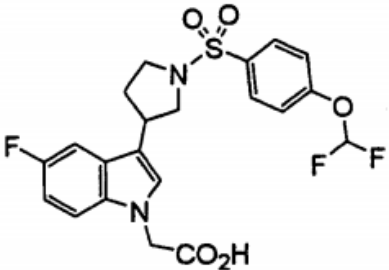
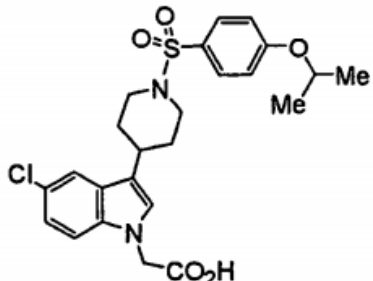
5 Paso 2:

Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una disolución del compuesto (4) (183 mg, 0,303 mmol), obtenido en la primera etapa, en cloruro de metileno (1,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró al vacío y el producto cristalino en bruto resultante se recrystalizó en etanol para dar el compuesto I-81 (78 mg, 47%).

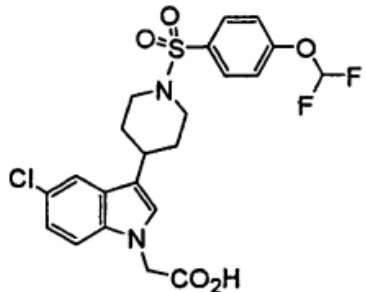
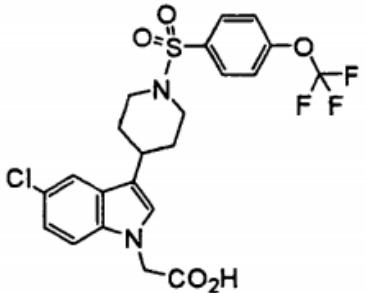
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,12 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,57-1,71 (1H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,91 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,07-3,29 (3H, m), 3,50 (1H, dd, J = 9,1, 7,2 Hz), 3,63 (3H, s), 4,52-4,60 (1H, m), 4,78 (2H, s), 6,70 (1H, dd, J = 7,8, 2,2 Hz), 6,87-6,96 (3H, m), 7,01-7,10 (3H, m), 7,13-7,20 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,57 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Los compuestos (I-1) a (I-18), (I-20) a (I-34), (I-36) a (I-43), (I-45) a (I-49), (I-51) a (I-80), (I-82) a (I-84) e (I-86) a (I-107) se sintetizaron, y sus estructuras y propiedades físicas se muestran en las Tablas 1 a 22. También se sintetizaron los compuestos (II-1) a (II-132) de la misma manera descrita anteriormente. Sus estructuras se muestran en las Tablas 23 a 36.

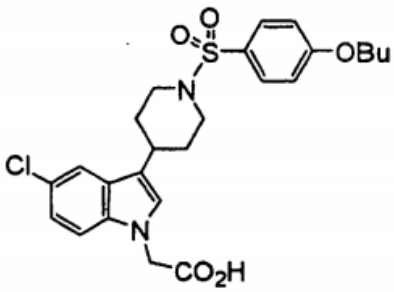
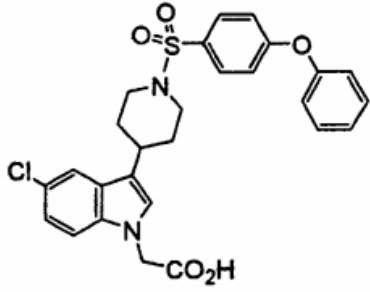
[Tabla 1]

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-1		(DMSO-d ₆) 1,73-1,86 (m, 1H), 2,20-2,25 (m, 1H), 3,07-3,14 (m, 1H), 3,24-3,49 (m, 4H), 3,72 (dd, J = 7,2, 8,1 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 7,14 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,35-7,48 (m, 4H), 7,93 (d, 2H, J = 8,4 Hz)
I-2		(DMSO-d ₆) 1,56-1,82 (m, 1H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,92 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,05-3,31 (m, 3H), 3,55 (dd, 1H, J = 9,3, 9,9 Hz), 4,73 (s, 2H), 6,78 (td, 1H, J = 2,1, 9,0 Hz), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H, J = 4,5, 8,7 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 72,9 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8,7 Hz)
I-3		(DMSO-d ₆) 1,32 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,53-1,67 (m, 2H), 2,00 (d a, 2H), 2,36 (t a, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,72 (d a, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 7,08 (dd, 1H, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,35 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,65-7,70 (m, 2H), 12,95 (s a, 1H)

(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-4		(DMSO-d ₆) 1,54-1,68 (m, 2H), 2,01 (d a, 2H), 2,43 (t a, 2H), 2,77 (m, 1H), 3,76 (d a, 2H), 4,94 (s, 2H), 7,08 (dd, 1H, J = 2,4, 8,7 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,45 (t, 1H, J = 72,9 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,83-7,88 (m, 2H), 12,95 (a, 1H)
I-5		(DMSO-d ₆) 1,54-1,68 (m, 2H), 2,01 (d a, 2H), 2,45 (t a, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,77 (d a, 2H), 4,94 (s, 2H), 7,08 (dd, 1H, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,66-7,69 (m, 2H), 7,91-7,96 (m, 2H), 12,95 (a, 1H)

[Tabla 2]

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-6		(DMSO-d ₆) 0,95 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,40-1,79 (m, 6H), 2,00 (d a, 2H), 2,35 (t a, 2H), 2,74 (m, 1H), 3,72 (d a, 2H), 4,08 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,94 (s, 2H), 7,08 (dd, 1H, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,35 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,67-7,72 (m, 2H), 12,94 (a, 1H)
I-7		(DMSO-d ₆) 1,54-1,68 (m, 2H), 2,01 (d a, 2H), 2,41 (t a, 2H), 2,77 (m, 1H), 3,73 (d a, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,09 (dd, 1H, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,16-7,20 (m, 5H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,75-7,80 (m, 2H), 12,95 (a, 1H)

(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ^1H δ ppm Otras propiedades físicas
I-8		(DMSO- d_6) 1,34 (d, 6H, J = 5,7 Hz), 1,46 (m, 1H), 1,60-1,86 (m, 2H), 1,93 (d a, 1H), 2,21 -2,40 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 3,58-3,76 (m a, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 7,07-7,14 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,62-7,67 (m, 2H), 12,98 (a, 1H)
I-9		(DMSO- d_6) 1,29 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,72-1,82 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 3,05 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 3,22-3,42 (m, 3H), 3,65 (dd, 1H, J = 8,7, 9,6 Hz), 4,68-4,76 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 6,93 (td, 1H, J = 2,4, 9,3 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,10 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H, J = 2,4, 10,2 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 4,5, 9,0 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 9,0 Hz)
I-10		(DMSO- d_6) 1,29 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,73-1,82 (m, 1H), 2,14-2,20 (m, 1H), 3,07 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 3,24-3,43 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 8,4, 9,6 Hz), 4,70-4,78 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 7,08-7,12 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,7 Hz)

[Tabla 3]

Compuesto N°	Estructura	RMN ^1H δ ppm Otras propiedades físicas
I-11		(DMSO- d_6) 1,30 (d, 6H, J = 6,3 Hz), 1,79 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,06 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,26-3,42 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 7,5, 9,6 Hz), 3,73 (s, 3H), 4,74 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H, J = 2,4, 8,7 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,97 (s, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,72-7,77 (m, 2H), 12,86 (a, 1H)

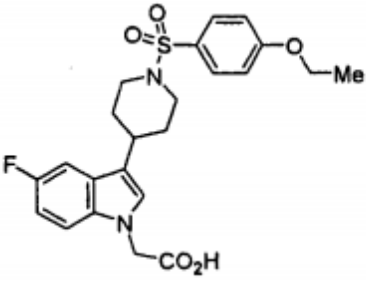
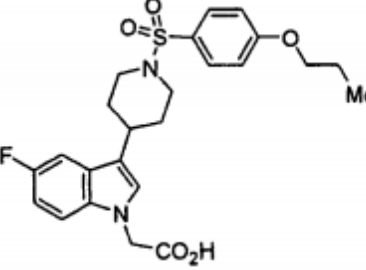
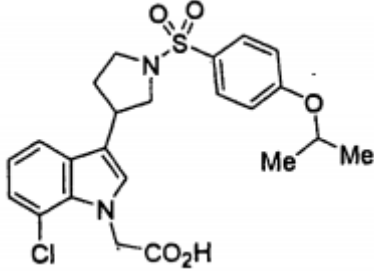
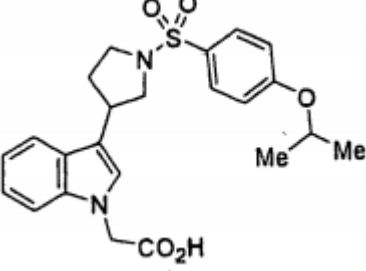
(Cont.)

Compuesto Nº	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-12		(DMSO-d ₆) 1,31 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,81 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 3,07 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 3,26-3,45 (m, 3H), 3,66 (dd, 1H, J = 7,5, 9,3 Hz), 4,74 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 6,92 (dd, 1H, J = 1,2, 8,4 Hz), 6,97 (s, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,73-7,78 (m, 2H), 12,87 (a, 1H)
I-13		(DMSO-d ₆) 1,31 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,90 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,27-3,46 (m, 2H), 3,66-3,77 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 7,01-7,11 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H, J = 0,9, 8,1 Hz), 7,70-7,75 (m, 2H), 13,01 (a, 1H)
I-14		(DMSO-d ₆) 1,31 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,31 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,79 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,24-3,46 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 7,8, 9,6 Hz), 4,74 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 6,98 (dd, 1H, J = 1,8, 8,7 Hz), 7,08-7,13 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,72-7,77 (m, 2H), 12,97 (a, 1H)
I-15		(DMSO-d ₆) 1,32 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,33 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,99 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 3,15-3,61 (m, 6H), 4,77 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,77-7,82 (m, 2H), 13,02 (a, 1H)

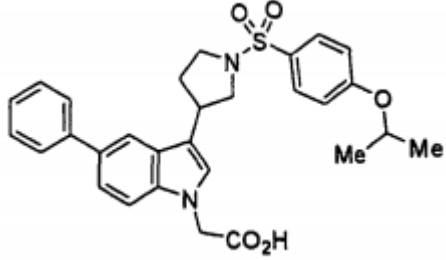
[Tabla 4]

Compuesto Nº	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-16		(DMSO-d ₆) 1,54-1,68 (m, 2H), 2,02 (d a, 2H), 2,41 (t a, 2H), 2,74 (m, 1H), 3,74 (d a, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,93 (td, 1H, J = 9,0, 2,4 Hz), 7,15-7,20 (m, 5H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 2H), 12,92 (s a, 1H)

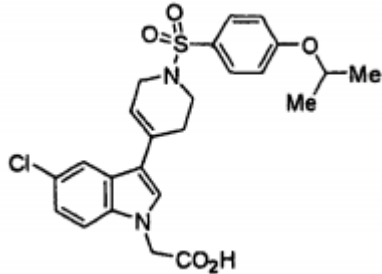
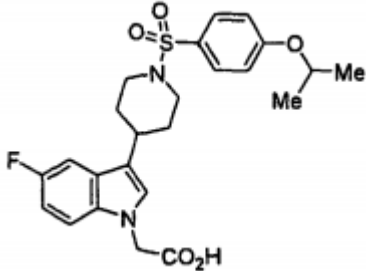
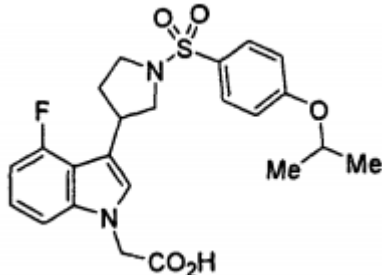
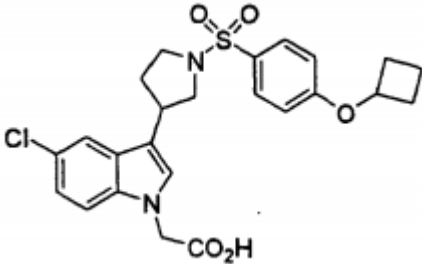
(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ^1H δ ppm Otras propiedades físicas
I-17		(DMSO-d ₆) 1,37 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,60 (c, 2H, J = 10,5 Hz), 2,01 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,34 (t, 2H, J = 11,1 Hz), 2,62-2,78 (m, 1H), 3,72 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 4,15 (c, 2H, J = 6,9 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,17 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,70 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 12,49 (s a, 1H)
I-18		(DMSO-d ₆) 1,00 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,60 (c, 2H, J = 12,0 Hz), 1,77 (c, 2H, J = 6,9 Hz), 2,01 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 2,34 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 2,71 (t, 1H, J = 12,3 Hz), 3,72 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 4,05 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 6,93 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,18 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,70 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 12,93 (s a, 1H)
I-19		(DMSO-d ₆) 1,31 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,79 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,07 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,25-3,45 (m, 3H), 3,68 (dd, 1H, J = 7,5, 9,6 Hz), 4,74 (m, 1H), 5,08 (d, 1H, J = 18,3 Hz), 5,15 (d, 1H, J = 18,3 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,07-7,14 (m, 4H), 7,37 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,70-7,75 (m, 2H), 12,98 (s a, 1H)
I-20		(DMSO-d ₆) 1,31 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,81 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,08 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 3,26-3,47 (m, 3H), 3,68 (dd, 1H, J = 7,5, 9,3 Hz), 4,75 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,97 (tipo t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,08-7,13 (m, 3H), 7,32 (tipo t, 2H), 7,73-7,78 (m, 2H), 12,79 (a, 1H)

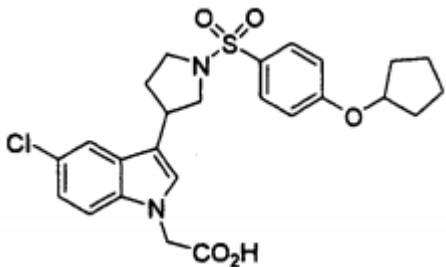
[Tabla 5]

Compuesto N°	Estructura	RMN ^1H δ ppm Otras propiedades físicas
I-21		(DMSO-d ₆) 1,27 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,28 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,85 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,12 (tipo t, 2H), 3,28-3,50 (m, 3H), 3,73 (dd, 1H, J = 7,5, 9,3 Hz), 4,67 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 7,09 (tipo d, 3H), 7,29-7,48 (m, 6H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,77 (tipo d, 2H), 12,96 (s a, 1H)

(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-22		(DMSO-d6) 1,27 (d, 6H, J = 5,7 Hz), 2,50 (s a, 2H), 3,21 (tipo t, 2H), 3,68 (s a, 2H), 4,72 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,67 (s a, 1H), 7,12 (tipo d, 2H), 7,16 (dd, 1H, J = 1,8, 9,0 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,78 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 13,04 (a, 1H)
I-23		(DMSO-d6) 1,32 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,53-1,67 (m, 2H), 2,01 (d a, 2H), 2,36 (t a, 2H), 2,72 (m, 1H), 3,72 (d a, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 6,92 (td, 1H, J = 9,0, 2,4 Hz), 7,13-7,17 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,65-7,70 (m, 2H), 12,92 (s a, 1H)
I-24		(DMSO-d6) 1,31 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,86 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,06 (tipo t, 2H), 3,25-3,48 (m, 3H), 3,67 (tipo t, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H, J = 7,8, 11,4 Hz), 7,04-7,11 (m, 4H), 7,17 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,69-7,74 (m, 2H), 13,01 (s a, 1H)
I-25		(DMSO-d6) 1,61-1,82 (m, 2H), 1,99-2,50 (m, 3H), 3,09 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 3,27-3,43 (m, 6H), 3,66 (dd, 1H, J = 8,1, 9,0 Hz), 4,74-4,83 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 7,02-7,12 (m, 4H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,7 Hz)

[Tabla 6]

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-26		(DMSO-d6) 1,66-2,22 (m, 8H), 3,07 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 3,27-3,43 (m, 5H), 3,66 (dd, 1H, J = 8,1, 9,6 Hz), 4,92 (s, 2H), 4,93 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 4H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 9,0 Hz)

(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-27		(DMSO-d6) 1,31 (d, 6H, J = 6,3 Hz), 1,84 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,05 (tipo t, 1H), 3,25-3,45 (m, 3H), 3,64 (dd, 1H, J = 7,2, 9,3 Hz), 4,73 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 6,79 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H, J = 1,8, 9,9 Hz), 7,68-7,73 (m, 2H), 13,03 (s a, 1H)
I-28		(DMSO-d6) 1,71-1,84 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 3,07 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 3,25-3,46 (m, 3H), 3,68 (dd, 1H, J = 8,7, 9,6 Hz), 4,28-4,41 (m, 2H), 4,68-4,87 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,10 (dd, 1H, J = 1,8, 8,7 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,16 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 12,98 (s a, 1H)
I-29		(DMSO-d6) 1,31 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,90 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,28-3,47 (m, 2H), 3,67-3,78 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 5,10 (d, 1H, J = 18,3 Hz), 5,19 (d, 1H, J = 18,3 Hz), 7,02-7,14 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 13,08 (s a, 1H)
I-30		(DMSO-d6) 1,62-1,74 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,98 (s a, 2H), 3,09-3,72 (m, 5H), 4,25 (s a, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,1 Hz)

[Tabla 7]

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-31		RMN ¹ H (DMSO-d6) δ 1,72-1,79 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 1H), 3,06 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 3,27-3,44 (m, 6H), 3,65-3,70 (m, 3H), 4,18-4,20 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 4H), 7,36 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 13,00 (s a, 1H)

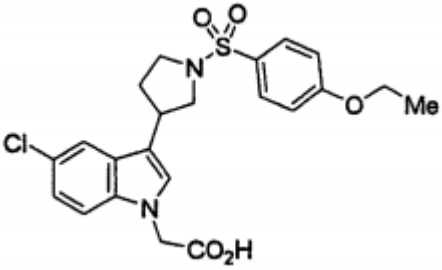
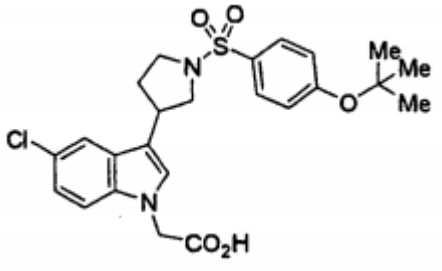
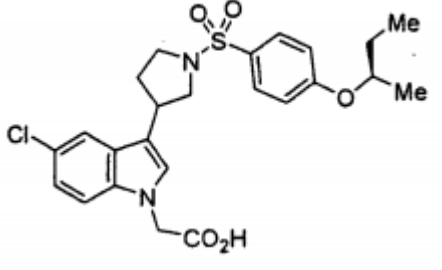
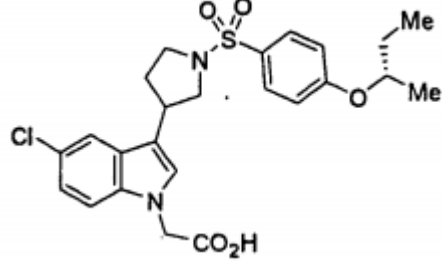
(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-32		(DMSO-d6) 1,31 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,80 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,08 (tipo t, 1H), 3,25-3,46 (m, 3H), 3,68 (dd, 1H, J = 7,5, 9,3 Hz), 4,74 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 6,86-6,96 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,09 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,18 (m, 1H), 7,73 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 13,01 (a, 1H)
I-33		(DMSO-d6) 1,31 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,86 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,06 (tipo t, 1H), 3,26-3,46 (m, 3H), 3,65 (dd, 1H, J = 7,2, 9,6 Hz), 4,73 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,67-7,71 (m, 2H), 13,10 (a, 1H)
I-34		(DMSO-d6) 1,30 (d, 6H, J = 5,7 Hz), 1,87-1,72 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 3,06 (dd, 1H, J = 9,0 Hz), 3,24-3,45 (m, 3H), 3,68 (dd, 1H, J = 7,5, 9,6 Hz), 4,75 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 6,82 (ddd, 1H, J = 2,4, 9,6, 11,1 Hz), 7,04 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,24 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H).
I-36		(DMSO-d6) 1,31 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,81-1,94 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H, J = 9,0, 9,0 Hz), 3,24-3,38 (m, 3H), 3,50-3,72 (m, 5H), 4,74 (ddd, 1H, J = 6,0 Hz), 4,83 (s, 2H), 6,49 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,87-7,04 (m, 3H), 7,11 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,72 (d, 2H).

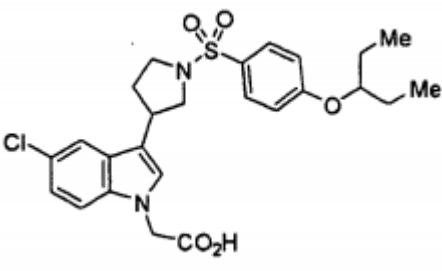
[Tabla 8]

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-37		(DMSO-d6) 1,71-1,83 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 2,18-2,25 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H, J = 9,3, 8,7 Hz), 3,27-3,44 (m, 2H), 3,65-3,71 (m, 2H), 4,91 (s, 4H), 7,11 (dd, 1H, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,81 (m, 2H).

(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ^1H δ ppm Otras propiedades físicas
I-38		(DMSO-d ₆) 1,37 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 3,07 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 3,24-3,43 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 8,7, 8,1 Hz), 4,13 (c, 2H), 7,12 (d, 4H), 7,37 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,44 (a, 1H), 7,77 (d, 1H).
I-39		(DMSO-d ₆) 1,39 (s, 9H), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 3,08 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 3,24-3,46 (m, 3H), 3,69 (dd, 1H, J = 7,8, 9,6 Hz), 4,92 (s, 2H), 7,10-7,21 (m, 5H), 7,38 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 8,7 Hz).
I-40		(DMSO-d ₆) 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,26 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,58-1,82 (m, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 3,07 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 3,24-3,45 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 7,8, 9,6 Hz), 4,52 (dd, 1H, J = 6,0, 12,0 Hz), 4,91 (s, 2H), 7,10-7,15 (m, 4H), 7,38 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,7 Hz).
I-41		(DMSO-d ₆) 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,26 (d, 3H, J = 5,7 Hz), 1,56-1,84 (m, 3H), 2,15-2,26 (m, 1H), 3,07 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,24-3,46 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 9,3 Hz), 4,52 (dd, 1H, J = 6,0, 11,7 Hz), 4,91 (s, 2H), 7,10-7,15 (m, 4H), 7,37 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,44 (a, 1H), 7,75 (d, 2H, J = 8,7 Hz).

[Tabla 9]

Compuesto N°	Estructura	RMN ^1H δ ppm Otras propiedades físicas
I-42		(DMSO-d ₆) 0,91 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,60-1,84 (m, 5H), 2,14-2,25 (m, 1H), 3,08 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 3,24-3,45 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 8,1, 9,0 Hz), 4,38 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 7,10-7,17 (m, 4H), 7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,45 (a, 1H), 7,75 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-43		(DMSO-d6) 1,70-1,82 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 3,07 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,27-3,45 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 8,1, 9,0 Hz), 4,67 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 4,91 (s, 2H), 5,30 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 5,43 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 6,00-6,13 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 4H), 7,37 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,44 (a, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Hz).
I-45		(DMSO-d6) 1,30 (d, 6H, J = 5,7 Hz), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 3,07 (t, 1H, 8,7 Hz), 3,24-3,45 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 8,4, 8,7 Hz), 4,71-4,76 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,08 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,21 (a, 2H), 7,52 (a, 1H), 7,72 (d, 2H, J = 8,7 Hz).
I-46		(DMSO-d6) 0,99 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H, J = 8,4, 9,6 Hz), 3,24-3,43 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 7,2, 9,6 Hz), 4,87 (s, 2H), 7,08-7,14 (m, 4H), 7,36 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,74-7,78 (m, 2H).
I-47		(DMSO-d6) 1,73-1,86 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 3,12 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,27-3,48 (m, 3H), 3,72 (dd, 1H, J = 7,5, 9,3 Hz), 4,62 (d, 1H, 2,4 Hz), 4,92-5,04 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 7,11 (dd, 2H, J = 1,5, 9,0 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,37 (d, 2H), 7,49 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,88 (d, 2H).

[Tabla 10]

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-48		(DMSO-d6) 1,36 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,71 -1,84 (m, 1H), 2,13-2,23 (m, 1H), 3,06 (dd, 1H, J = 8,7, 9,3 Hz), 3,26-3,44 (m, 3H), 3,68 (dd, 1H, J = 7,5, 9,3 Hz), 4,12 (c, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,83 (ddd, 1H, J = 2,4 Hz), 7,00 (s, 1H), 7,11 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 2,1, 10,5 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 5,7 Hz, 8,7 Hz), 7,76 (d, 2H).

(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-49		(DMSO-d ₆) 1,36 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 3,00 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,24-3,38 (m, 3H), 3,48-3,73 (m, 5H), 4,12 (c, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,49 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,87-6,89 (m, 2H), 7,04 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,12 (m, 2H), 7,74 (m, 2H).
I-51		(DMSO-d ₆) 1,36 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,70-1,83 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 3,06 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 3,23-3,43 (m, 3H), 3,67 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 4,12 (c, 2H, J = 6,6 Hz), 4,88 (s, 2H), 6,95 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,09-7,16 (m, 4H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,76 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 12,97 (s a, 1H)
I-52		(DMSO-d ₆) 0,93 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,26 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,58-1,81 (m, 3H), 2,13-2,23 (m, 1H), 3,06 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 3,20-3,40 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 8,1, 8,4 Hz), 4,52 (c, 2H), 4,89 (s, 2H), 6,95 (ddd, 1H), 7,10-7,17 (m, 4H), 7,33 (dd, 1H, J = 5,1, 9,0 Hz), 7,74 (d, 2H).
I-53		(DMSO-d ₆) 0,93 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,27 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,58-1,81 (m, 3H), 2,13-2,23 (m, 1H), 3,07 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,20-3,40 (m, 3H), 3,67 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 4,53 (c, 2H), 4,89 (s, 2H), 6,95 (ddd, 1H), 7,10-7,17 (m, 4H), 7,33 (dd, 1H, J = 4,5, 8,7 Hz), 7,74 (d, 2H).

[Tabla 11]

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-54		(DMSO-d ₆) 0,94 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,27 (d, 3H, J = 5,7 Hz), 1,55-1,76 (m, 3H), 2,00 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 2,36 (t, 1H), 2,75 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 3,05-3,59 (a, 3H), 3,72 (d, 2H, J = 10,2 Hz), 4,54 (c, 1H), 4,93 (s, 2H), 7,07-7,17 (m, 4H), 7,35 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

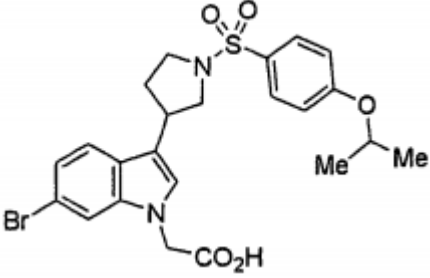
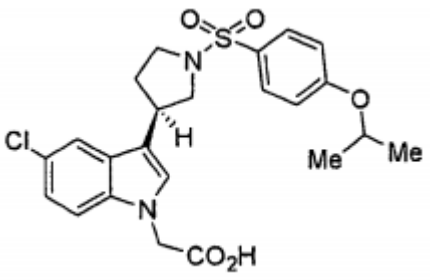
(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ^1H δ ppm Otras propiedades físicas
I-55		(DMSO- d_6) 0,94 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,28 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,55-1,76 (m, 3H), 2,00 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,36 (t, 1H), 2,75 (t, 1H), 3,05-3,59 (a, 3H), 3,72 (d, 2H, J = 9,9 Hz), 4,54 (c, 1H), 4,94 (s, 2H), 7,07-7,17 (m, 4H), 7,35 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz).
I-56		(DMSO- d_6) 1,30 (d, 6H, J = 7,5 Hz), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 3,06 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 3,27-3,45 (m, 3H), 3,65 (dd, 1H, J = 7,8, 9,9 Hz), 3,78 (s, 3H), 4,74 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 6,64 (dd, 1H, J = 1,2, 7,5 Hz), 6,84-6,92 (m, 3H), 7,10 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,74 (d, 2H).
I-57		(DMSO- d_6) 1,37 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,72-1,85 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 3,03 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,24-3,43 (m, 3H), 3,65 (dd, 1H, J = 7,8, 9,3 Hz), 3,76 (s, 3H), 4,13 (c, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,54 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,73-6,86 (m, 3H), 7,12 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,74 (d, 2H).
I-58		(DMSO- d_6) 1,31 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,77 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 3,04 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,24-3,45 (m, 3H), 3,65 (dd, 1H, J = 7,8, 9,0 Hz), 3,74 (s, 3H), 4,75 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 6,61 (dd, 1H, J = 2,1, 8,7 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 12,84 (s a, 1H)

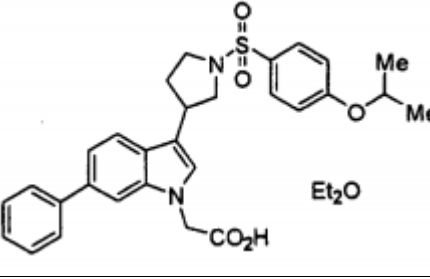
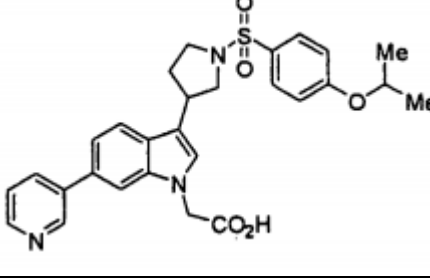
[Tabla 12]

Compuesto N°	Estructura	RMN ^1H δ ppm Otras propiedades físicas
I-59		(DMSO- d_6) 1,31 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,79 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,11 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,28-3,45 (m, 3H), 3,65-3,73 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,75 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

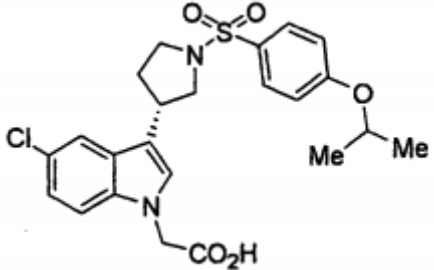
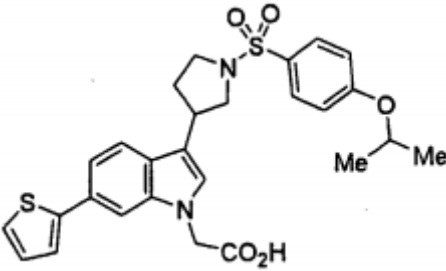
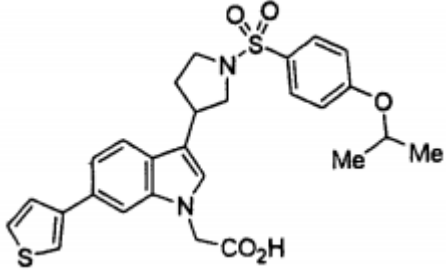
(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-60		(DMSO-d ₆) 1,31 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,32 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,82 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,06 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 3,24-3,46 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 7,5, 9,3 Hz), 4,74 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 7,08-7,12 (m, 4H), 7,28 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 12,96 (s a, 1H)
I-62		(DMSO-d ₆) 1,31 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,31 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,79 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,24-3,46 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 7,8, 9,6 Hz), 4,74 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 6,98 (dd, 1H, J = 1,8, 8,7 Hz), 7,08-7,13 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,72-7,77 (m, 2H), 12,97 (a, 1H) [α] _D 22 -8,7 (DMSO, c = 1,000) p.f. 188-189 °C RT: 19,2 min (Chiralpak 1A DICEL (4,6 X 250 mm), n-Hex : AcOEt : TFA = 65:35:0,1, 1 ml/min)

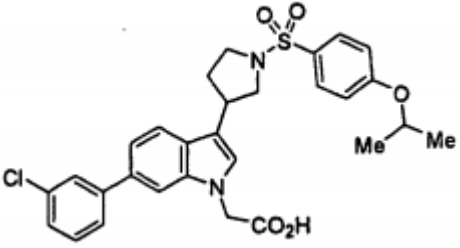
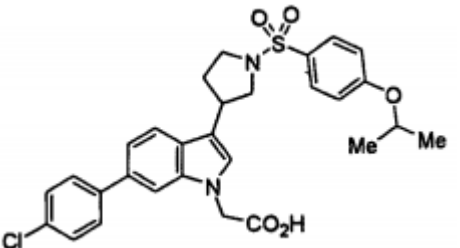
[Tabla 13]

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-63		(CDCl ₃) 1,38 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,01 (1H, m), 2,28 (1H, m), 3,31-3,58 (4H, m), 3,79 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 9,6 Hz), 4,63 (1H, tt, J = 6,0 Hz), 4,83 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 0,6 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,30-7,37 (2H, m), 7,40-7,50 (4H, m), 7,59-7,62 (2H, m), 7,78 (2H, d, J = 9,0 Hz).
I-64		(DMSO-d ₆) 1,31 (6H, d, J = 6,0 Hz), 5,00 (2H, s), 7,11 - 7,16 (2H, m), 7,40 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,69-7,77 (3H, m), 7,87 (1H, m), 8,39 (1H, m), 8,64 (H, m), 9,05 (1H, m).

(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-65		[α] _D 22 +8,0 (DMSO, c = 1,013) p.f. 167 °C RT: 21,0 min (Chiralpak 1A DICEL (4,6 X 250 mm), n-Hex : AcOEt:TFA = 65:35:0,1, 1 ml/min)
I-66		(DMSO-d ₆) 1,31 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,32 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,81 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,09 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 3,27-3,49 (m, 3H), 3,69 (dd, 1H, J = 7,5, 9,6 Hz), 4,75 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,10-7,14 (m, 3H), 7,26 (dd, 1H, J = 1,5, 8,1 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,64 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,73-7,78 (m, 2H), 12,90 (a, 1H)
I-67		(DMSO-d ₆) 1,31 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,82 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,10 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 3,27-3,50 (m, 3H), 3,69 (dd, 1H, J = 7,5, 9,3 Hz), 4,75 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,35 (d, 2H, J = 0,6 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 1,5, 5,1 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 3,0, 5,1 Hz), 7,72-7,78 (m, 4H), 12,94 (a, 1H)

[Tabla 14]

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-68		(DMSO-d ₆) 1,34 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,76-1,95 (1H, m), 2,14-2,32 (1H, m), 3,13 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,26-3,54 (3H, m), 3,72 (1H, dd, J = 9,1, 7,2 Hz), 4,74-4,82 (1H, m), 5,02 (2H, s), 7,12-7,17 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,36-7,42 (2H, m), 7,49 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,75-7,81 (5H, m).
I-69		(DMSO-d ₆) 1,33 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,77-1,93 (1H, m), 2,17-2,32 (1H, m), 3,13 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,27-3,54 (3H, m), 3,72 (1H, t, J = 8,5 Hz), 4,74-4,81 (1H, m), 4,98 (2H, s), 7,10-7,17 (4H, m), 7,30 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,70-7,80 (5H, m).

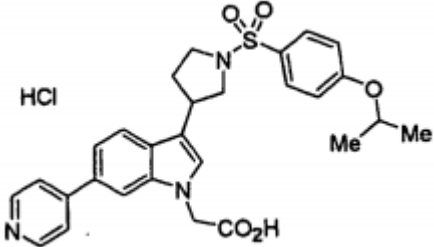
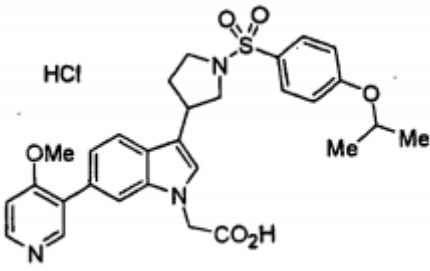
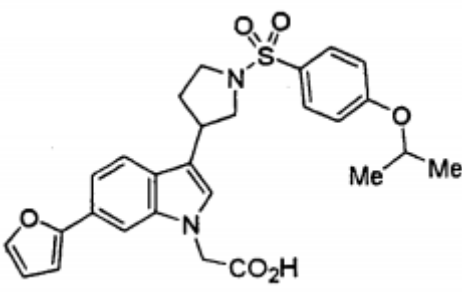
(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-70		(DMSO-d ₆) 1,32 (6H, d, J = 5,9 Hz), 3,08-3,19 (1H, m), 3,26-3,53 (4H, m), 3,68-3,77 (1H, m), 4,71 -4,83 (1H, m), 4,94 (2H, s), 7,07 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,11-7,18 (3H, m), 7,34-7,46 (5H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,9 Hz).
I-71		(CDCl ₃) 1,38 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,95 (1H, m), 2,24 (1H, m), 3,29-3,57 (4H, m), 3,72 (1H, m), 4,63 (1H, tt, J = 6,0 Hz, 6,0 Hz), 4,82 (2H, s), 6,85 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 7,76 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,25 (1H, s a).
I-72		(DMSO-d ₆) 1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,76-1,91 (1H, m), 2,15-2,28 (1H, m), 3,11 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,25-3,50 (3H, m), 3,70 (1H, dd, J = 7,3, 9,0 Hz), 4,71 -4,79 (1H, m), 5,00 (2H, d, J = 0,0 Hz), 7,09-7,17 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,83 (1H, s), 7,88-7,95 (5H, m).

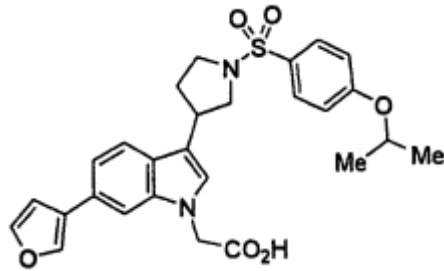
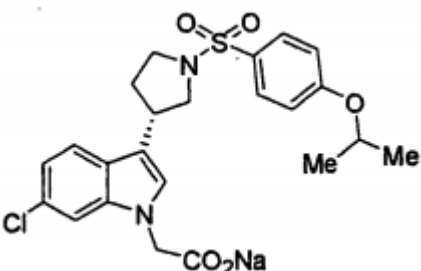
[Tabla 15]

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-73		(DMSO-d ₆) 1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,77-1,90 (1H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 3,11 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,24-3,51 (3H, m), 3,70 (1H, dd, J = 9,0, 7,3 Hz), 4,71-4,80 (1H, m), 5,00 (2H, s), 7,09-7,16 (3H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,73-7,80 (3H, m), 7,85 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,20 (1H, s).
I-74		(DMSO-d ₆) 1,32 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,06-3,15 (1H, m), 3,65-3,73 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,71 -4,81 (1H, m), 4,95 (2H, s), 6,99-7,06 (3H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,55-7,64 (3H, m), 7,77 (2H, d, J = 8,9 Hz).

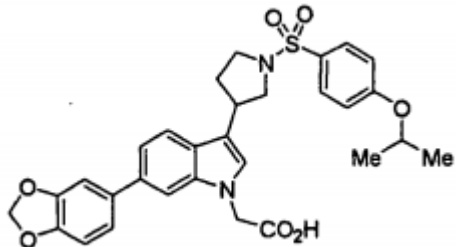
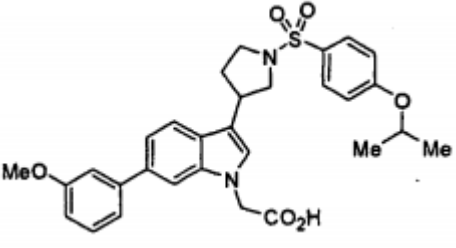
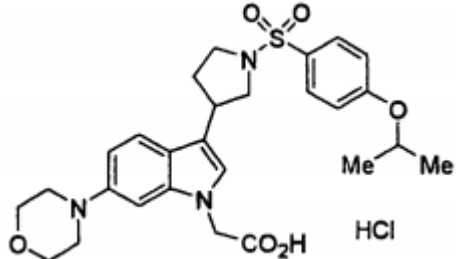
(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-75		(DMSO-d ₆) 1,33 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,79-1,94 (1H, m), 2,21 -2,32 (1H, m), 3,11 -3,19 (1H, m), 3,28-3,56 (3H, m), 3,70-3,78 (1H, m), 4,72-4,81 (1H, m), 5,11 (2H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, s), 7,62-7,74 (2H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,29 (1H, s), 8,45 (2H, d, J = 6,6 Hz), 8,90 (2H, d, J = 6,6 Hz).
I-76		(DMSO-d ₆) 1,33 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,78-1,92 (1H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 3,13 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,28-3,77 (4H, m), 3,93 (3H, s), 4,73-4,82 (1H, m), 4,99 (2H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,09-7,17 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,70 (1H, s), 7,78 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,4 Hz).
I-77		(DMSO-d ₆) 1,31 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,32 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,82 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,09 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 3,26-3,48 (m, 3H), 3,69 (dd, 1H, J = 7,2, 9,3 Hz), 4,75 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H, J = 1,8, 3,3 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,08-7,14 (m, 3H), 7,35 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,73-7,78 (m, 2H), 12,99 (a, 1H)

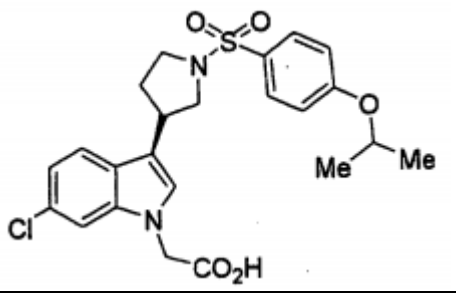
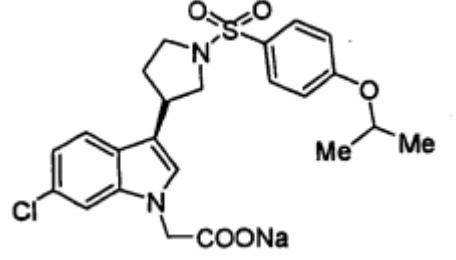
[Tabla 16]

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-78		(DMSO-d ₆) 1,31 (d, 6H, J = 6,3 Hz), 1,81 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,09 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,26-3,47 (m, 3H), 3,69 (dd, 1H, J = 7,2, 9,6 Hz), 4,75 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H, J = 1,5, 8,4 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,61 (tipo s, 1H), 7,71-7,78 (m, 3H), 8,11 (m, 1H), 12,93 (a, 1H)
I-79		[α] _D 22 +0,8 (H ₂ O, c = 1,009) RT: 101,82 min (Chiralcel OD-RH (DAICEL) (4,6 x 250 mm), MeCN al 40%/H ₂ O (TFA al 0,1%), 0,5 ml/min)

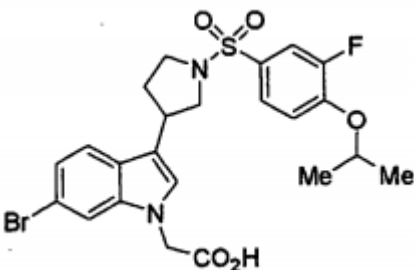
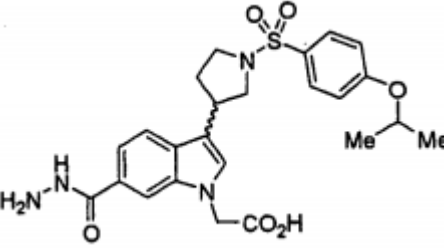
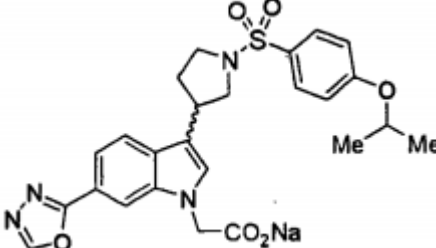
(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-80		(DMSO-d6) 1,34 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,81-1,93 (1H, m), 2,17-2,27 (1H, m), 3,12 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,28-3,52 (3H, m), 3,67-3,75 (1H, m), 4,74-4,82 (1H, m), 4,97 (2H, s), 6,07 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,07 (1H, s), 7,12-7,20 (3H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,29 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,61 (1H, s), 7,78 (2H, d, J = 8,9 Hz).
I-81		(DMSO-d6) 1,12 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,57-1,71 (1H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,91 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,07-3,29 (3H, m), 3,50 (1H, dd, J = 9,1, 7,2 Hz), 3,63 (3H, s), 4,52-4,60 (1H, m), 4,78 (2H, s), 6,70 (1H, dd, J = 7,8, 2,2 Hz), 6,87-6,96 (3H, m), 7,01-7,10 (3H, m), 7,13-7,20 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,57 (2H, d, J = 8,8 Hz).
I-82		(CDCl3) 1,8-5,0 (a), 1,39 (6H, d, J = 6,0 Hz), 6,89 (1H, m), 6,95-6,99 (3H, m), 7,61 (1H, m), 7,74-7,79 (2H, m), 8,19 (1H, a).

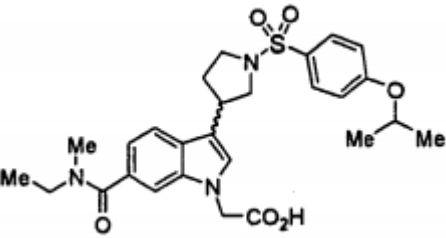
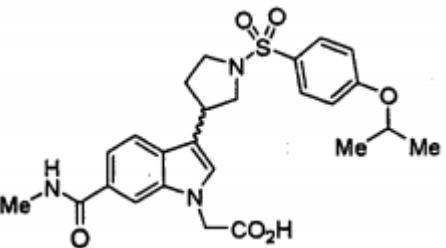
[Tabla 17]

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-83		(DMSO-d6) 1,31 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,31 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,79 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,24-3,46 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 7,8,9,6 Hz), 4,74 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 6,98 (dd, 1H, J = 1,8, 8,7 Hz), 7,08-7,13 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,72-7,77 (m, 2H), 12,97 (a, 1H)
I-84		(DMSO-d6) 1,33 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,34 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,82 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,10 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 3,27-3,61 (m, 3H), 3,71 (dd, 1H, J = 7,2, 9,3 Hz), 4,80 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,58-7,68 (m, 2H), 12,92 (a, 1H) RT: 110,0 min (Chiralcel OD-RH (DAICEL) (4,6 x 150 mm), MeCN al 40%/H2O (TFA al 0,1%), 0,5 ml/min)

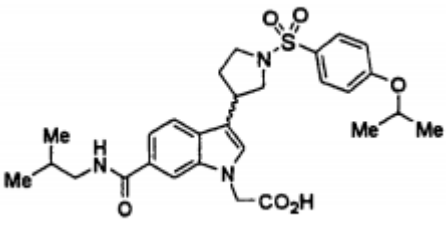
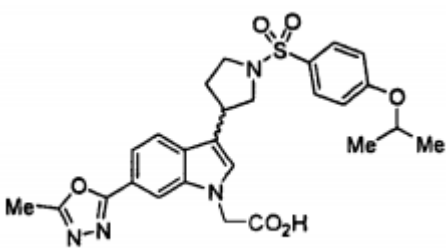
(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ^1H δ ppm Otras propiedades físicas
I-86		(DMSO- d_6) 1,33 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,34 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,82 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,10 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 3,27-3,51 (m, 3H), 3,71 (dd, 1H, J = 7,2, 9,3 Hz), 4,80 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,58-7,68 (m, 2H), 12,92 (a, 1H)
I-87		(DMSO- d_6) 1,31 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,82 (1H, m), 2,33 (1H, m), 3,01 (1H, m), 3,68 (1H, m), 4,75 (1H, tt, J = 6,0 Hz, 6,0 Hz), 4,94 (2H, s), 7,11 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,24 (1H, s), 7,44 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,91 (1H, s), 10,2 (1H, a).
I-88		(DMSO- d_6) 1,32(6H, dd, J = 1,8 Hz, 6,0 Hz), 1,85(1 H, m), 2,23 (1H, m), 3,09 (H, m), 3,71 (1H, m), 4,32 (2H, s), 4,75 (1H, tt, J = 6,0 Hz, 6,0 Hz), 7,11 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,19(1 H, s), 7,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 1,5 Hz, 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,24 (1H, s).

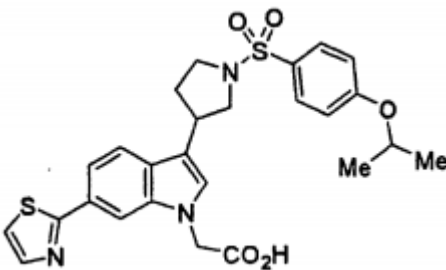
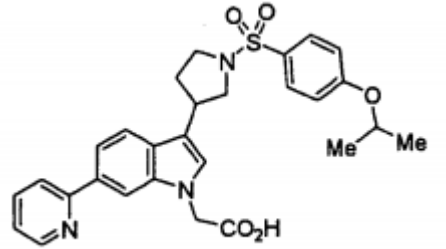
[Tabla 18]

Compuesto N°	Estructura	RMN ^1H δ ppm Otras propiedades físicas
I-89		(DMSO- d_6) 1,09 (3H, a), 1,31 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,82 (1H, m), 2,20 (1H, m), 3,08 (1H, t, J = 8,7 Hz), 3,29 (1H, m), 3,43 (2H, m), 3,68 (1H, dd, J = 7, Hz, 9,6 Hz), 4,75 (1H, tt, J = 6,0 Hz, 6,0 Hz), 4,93 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,11 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,15 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (1H, a), 7,75 (2H, d, J = 9,0 Hz), 13,0 (1H, a).
I-90		(DMSO- d_6) 1,31 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,81 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,79 (3H, d, J = 4,5 Hz), 3,09 (1H, t, J = 9,6 Hz), 3,29 (1H, m), 3,44 (2H, m), 3,69 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 9,6 Hz), 7,45 (1H, tt, J = 6,0 Hz, 6,0 Hz), 4,92 (2H, s), 7,11 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,51 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,87 (1H, s), 8,31 (1H, c a, J = 4,5 Hz), 13,0 (1H, a).

(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
1-91		(DMSO-d ₆) 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,31 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,75-1,90 (2H, m), 2,20 (1H, m), 3,05-3,12 (3H, m), 3,29 (1H, m), 3,42 (2H, m), 3,69 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 9,9 Hz), 4,74 (1H, tt, J = 6,0 Hz, 6,0 Hz), 4,93 (2H, s), 7,11 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, s), 7,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,75 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,89 (1H, s), 8,32 (1H, t a, J = 5,7 Hz), 13,0 (1H, a).
I-92		(DMSO-d ₆) 1,32 (6H, dd, J = 2,1 Hz, 6,0 Hz), 1,83 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,58 (3H, s), 3,10 (1H, m), 3,27 (1H, m), 3,45 (2H, m), 3,70 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 9,9 Hz), 4,75 (1H, tt, J = 6,0 Hz, 6,0 Hz), 5,04 (2H, s), 7,11 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 1,5 Hz, 8,4 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,5 Hz), 13,0 (1H, a).

[Tabla 19]

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-93		(DMSO-d ₆) 1,34 (5H, dd, J = 6,0, 2,0 Hz), 1,78-1,94 (1H, m), 2,15-2,31 (1H, m), 3,12 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,40-3,54 (2H, m), 3,72 (1H, dd, J = 9,3, 7,5 Hz), 4,78 (1H, tt, J = 12,0, 6,0 Hz), 5,02 (2H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,73 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,96 (1H, s).
I-94		(DMSO-d ₆) 1,32 (6H, dd, J = 6,0, 1,5 Hz), 1,81-1,91 (1H, m), 2,14-2,29 (1H, m), 3,12 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,38-3,52 (3H, m), 3,71 (1H, dd, J = 9,5, 7,6 Hz), 4,76 (1H, tt, J = 12,0, 6,0 Hz), 4,98 (2H, s), 7,09-7,16 (3H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,73-7,79 (3H, m), 7,85 (1H, td, J = 7,7, 1,9 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,08 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 4,8, 1,0 Hz).

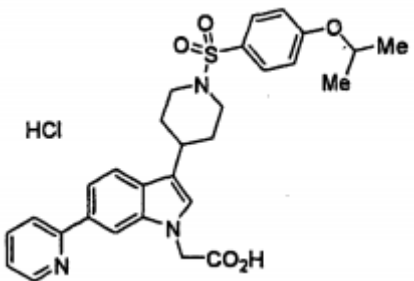
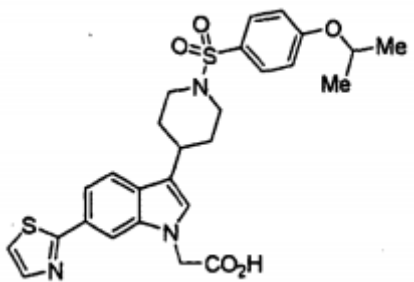
(Cont.)

Compuesto Nº	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-95		(DMSO-d6) 1,32 (6H, d, J = 5,8 Hz), 1,60-1,78 (2H, m), 1,96-2,10 (2H, m), 2,34-2,48 (2H, m), 2,70-2,90 (1H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 4,77 (1H, tt, J = 5,8, 5,8 Hz), 5,03 (2H, s), 7,12-7,21 (3H, m), 7,32-7,50 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,51 (1H, s a), 8,93 (1H, s a).
I-96		(DMSO-d6) 1,34 (5H, dd, J = 6,0, 2,0 Hz), 1,78-1,94 (1H, m), 2,15-2,31 (1H, m), 3,12 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,40-3,54 (2H, m), 3,72 (1H, dd, J = 9,3, 7,5 Hz), 4,78 (1H, tt, J = 12,0, 6,0 Hz), 5,02 (2H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,73 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,96 (1H, s).

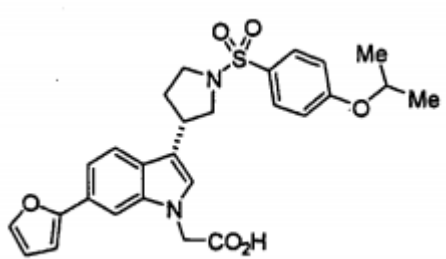
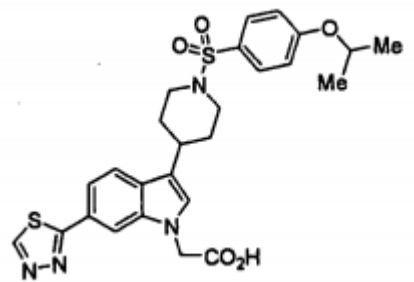
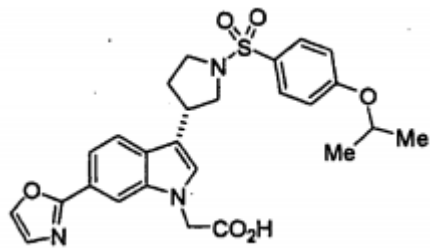
[Tabla 20]

Compuesto Nº	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-97		(DMSO-d6) 1,32 (6,0 H, d, J = 6,00 Hz), 1,57-1,73 (2,0 H, m), 1,98-2,06 (2,0 H, m), 2,33-2,42 (2,0 H, m), 2,73-2,83 (1,0 H, m), 3,70-3,79 (2,0 H, m), 4,77 (1,0 H, tt, J = 6,00, 6,00 Hz), 4,97 (2,0 H, s), 7,16 (2,0 H, d, J = 9,00 Hz), 7,18 (1,0 H, s a), 7,26 (1,0 H, s), 7,54 (2,0 H, s a), 7,69 (2,0 H, d, J = 9,00 Hz), 7,84 (1,0 H, s a), 7,93 (1,0 H, s a), 13,00 (1,0 H, a).
I-98		(CDCl3) 1,39 (6,0 H, d, J = 6,00 Hz), 1,77-1,93 (2,0 H, m), 2,02-2,11 (2,0 H, m), 2,37-2,47 (2,0 H, m), 2,69-2,81 (1,0 H, m), 3,88-3,97 (2,0 H, m), 4,65 (1,0 H, tt, J = 6,00, 6,00 Hz), 4,90 (2,0 H, s), 6,99 (2,0 H, d, J = 9,00 Hz), 7,03 (1,0 H, s), 7,33 (1,0 H, dd, J = 8,22, 1,34 Hz), 7,54-7,61 (2,0 H, m), 7,72 (2,0 H, d, J = 9,00 Hz).

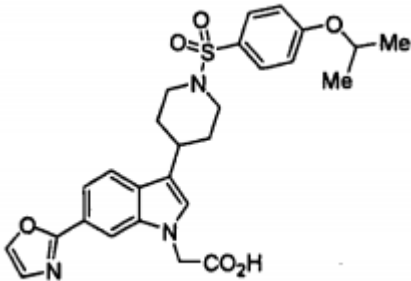
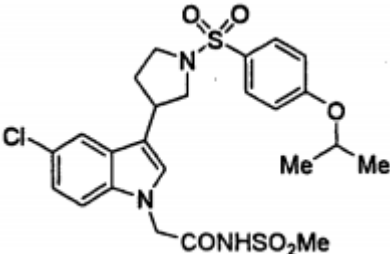
(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
I-99		(DMSO-d6) 1,33 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,68 (2H, m), 2,04 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,82 (1 H, m), 3,76 (2H, m), 4,77 (1H, tt, J = 6,0 Hz, 6,0 Hz), 5,05 (2H, s), 7,16 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,57 (1H, m a), 7,66-7,75 (3H, m), 8,16-8,23 (2H, m), 8,71 (1H, m), 13,0 (1H, a).
1-100		(DMSO-d6) 1,33 (6,0 H, d, J = 6,00 Hz), 1,58-1,74 (2,0 H, m), 1,97-2,07 (2,0 H, m), 2,35-2,46 (2,0 H, m), 2,74-2,85 (1,0 H, m), 3,71 -3,79 (2,0 H, m), 4,77 (1,0 H, tt, J = 6,00, 6,00 Hz), 5,04 (2,0 H, s), 7,16 (2,0 H, d, J = 9,00 Hz), 7,23 (1,0 H, s), 7,54-7,62 (2,0 H, m), 7,66-7,72 (3,0 H, m), 7,85 (1,0 H, d, J = 3,19 Hz), 7,93 (1,0 H, s a), 12,97 (1,0 H, s a).

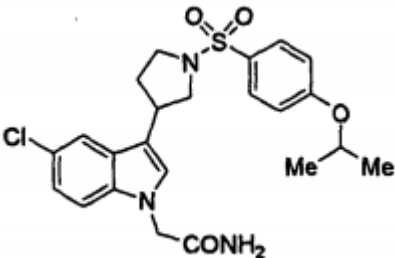
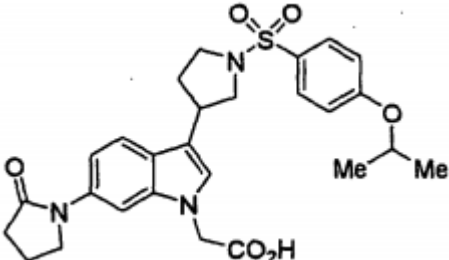
[Tabla 21]

Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
1-101		(CDC13) 1,38 (6H, dd, J = 6,0,1,9 Hz), 1,94-2,05 (1H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 3,32 (1H, dd, J = 9,5, 7,5 Hz), 3,37-3,57 (3H, m), 3,77 (1H, dd, J = 9,5, 7,4 Hz), 4,58-4,67 (1H, m), 4,80 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 3,4, 1,8 Hz), 6,63 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,67 (1H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (2H, d, J = 0,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,49 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,8 Hz).
1-102		(DMSO-d6) 1,33 (6,0 H, d, J = 6,04 Hz), 1,58-1,75 (2,0 H, m), 1,95-2,06 (2,0 H, m), 2,34-2,46 (2,0 H, m), 2,72-2,86 (1,0 H, m), 3,70-3,80 (2,0 H, m), 4,77 (1,0 H, tt, J = 6,00,6,00 Hz), 4,78 (2,0 H, s), 7,16 (2,0 H, d, J = 9,00 Hz), 7,25 (1,0 H, s), 7,56-7,64 (2,0 H, m), 7,69 (2,0 H, d, J = 9,00 Hz), 7,94 (1,0 H, s a), 9,51 (1,0 H, s).
1-103		(CDCl3) 1,42 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,97-2,09 (1H, m), 2,27-2,37 (1H, m), 3,35 (1H, dd, J = 9,7, 7,6 Hz), 3,40-3,64 (3H, m), 3,82 (1H, dd, J = 9,7, 7,4 Hz), 4,64-4,72 (1H, m), 4,90 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,37-7,41 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77-7,84 (4H, m), 8,29-8,33 (1 H, m).

(Cont.)

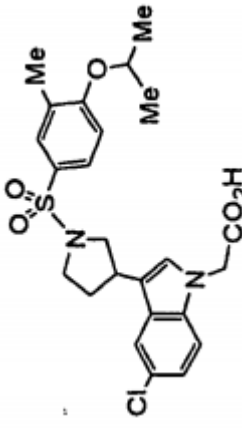
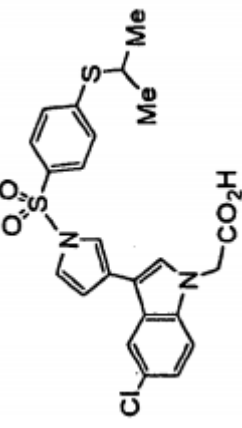
Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
1-104		(DMSO-d ₆) 1,33 (6,0 H, d, J = 6,00 Hz), 1,57-1,75 (2,0 H, m), 1,96-2,07 (2,0 H, m), 2,33-2,47 (2,0 H, m), 2,73-2,87 (1,0 H, m), 3,70-3,80 (2,0 H, m), 4,76 (1,0 H, tt, J = 6,00, 6,00 Hz), 5,05 (2,0 H, s), 7,15 (2,0 H, d, J = 9,00 Hz), 7,26 (1,0 H, s), 7,32 (1,0 H, d, J = 0,92 Hz), 7,62 (2,0 H, d, J = 0,92 Hz), 7,68 (2,0 H, d, J = 9,00 Hz), 7,92 (1,0 H, s a), 8,15 (1,0 H, d, J = 0,76 Hz), 13,0 (1,0 H, s a).
1-105		(DMSO-d ₆) 1,29 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,75-1,82 (m, 1H), 2,18-2,22 (m, 1H), 3,07 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 3,21 (s, 3H), 3,24-3,43 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 8,4, 9,6 Hz), 4,72-4,78 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 6,82 (s a, 1H), 7,09-7,20 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,7 Hz,

[Tabla 22]

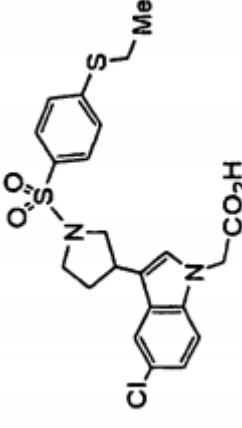
Compuesto N°	Estructura	RMN ¹ H δ ppm Otras propiedades físicas
1-106		(CDCl ₃) 1,39 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,89-2,01 (m, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 3,31 (dd, 1H, J = 7,5, 9,6 Hz), 3,36-3,51 (m, 3H), 3,74 (dd, 1H, J = 6,9, 9,3 Hz), 4,65 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,97 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 9,0 Hz).
1-107		(CDCl ₃) 1,38 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,95 (1H, m), 2,11 -2,29 (3H, m), 2,66 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 9,6 Hz), 3,35-3,54 (3H, m), 3,76 (1H, dd, J = 7,2 Hz, 9,6 Hz), 3,92 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,64 (1H, tt, J = 6,0 Hz, 6,0 Hz), 4,73 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 0,6 Hz), 6,93-7,00 (3H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,74-7,79 (3H, m).

[Tabla 23]

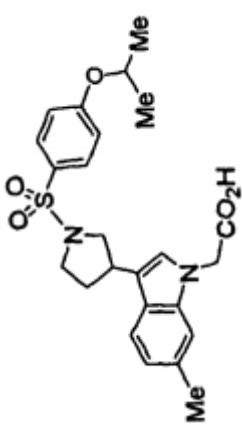
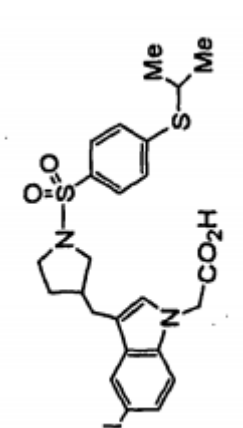
Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-1		II-7	
II-2		II-8	
II-3		II-9	

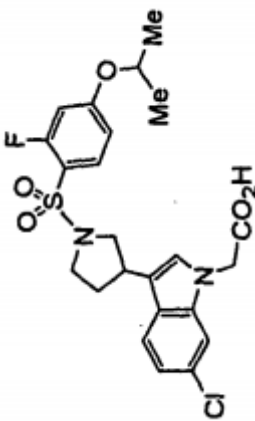
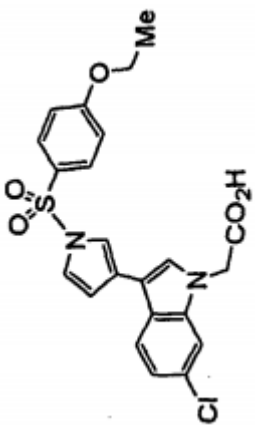
II-4		II-10	
------	---	-------	---

(Cont.)

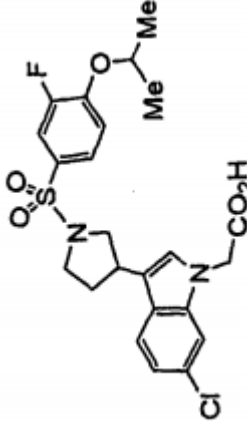
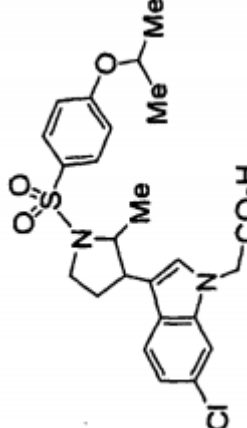
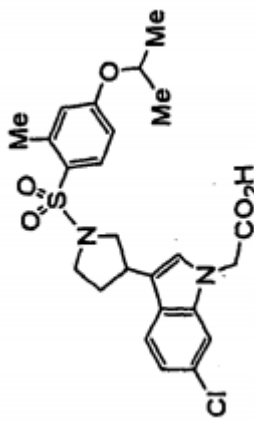
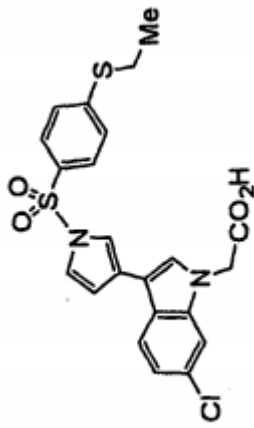
Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-5			

[Tabla 24]

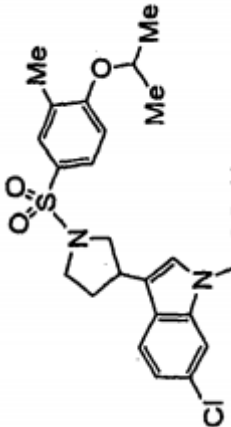
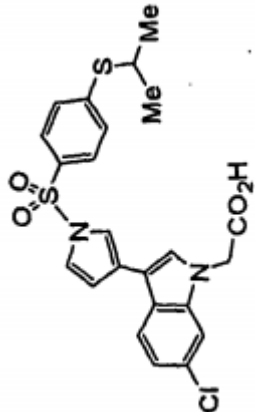
Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-6		II-12	

II-13		II-19	
-------	---	-------	---

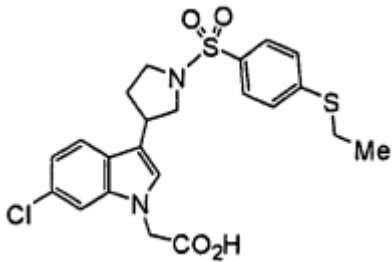
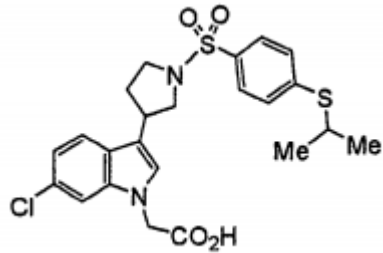
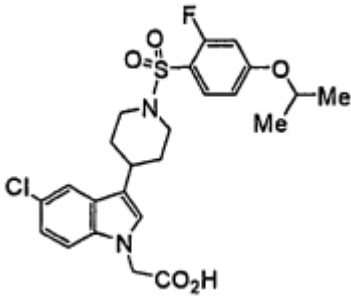
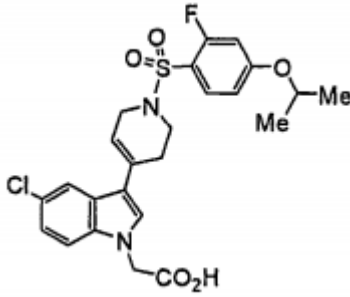
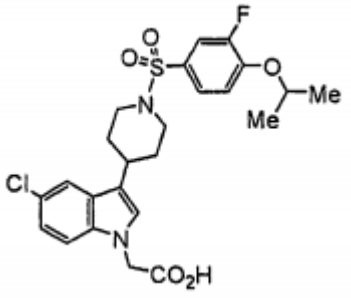
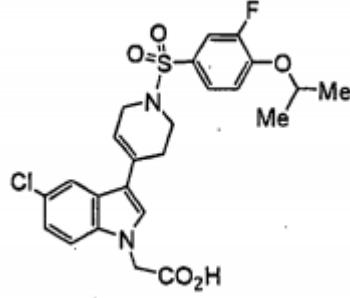
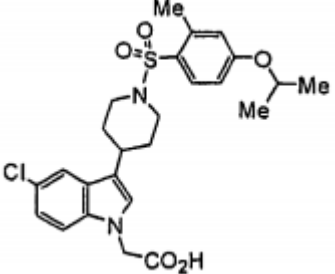
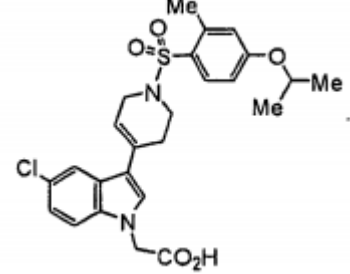
(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-14		II-20	
II-15		II-21	

(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-16		II-22	

[Tabla 25]

Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-17			
II-18			
II-25		II-31	
II-26		II-32	
II-27		II-33	

[Tabla 26]

Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-28		II-34	
II-29		II-35	
II-30		II-36	
II-37		II-43	
II-38		II-44	

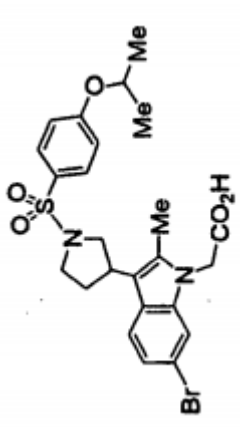
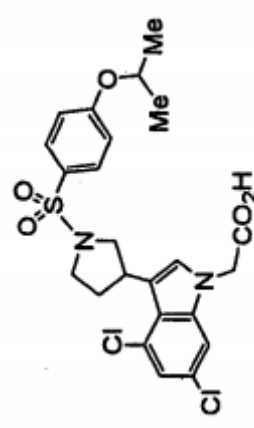
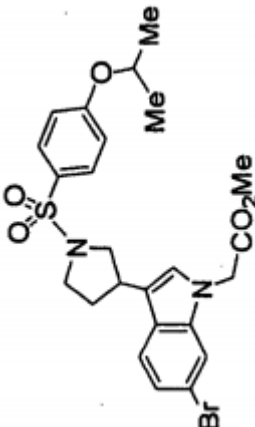
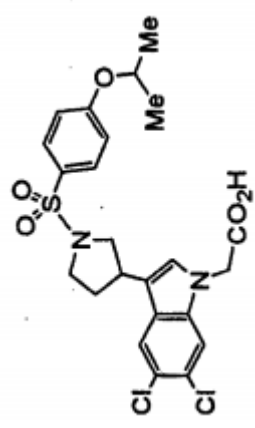
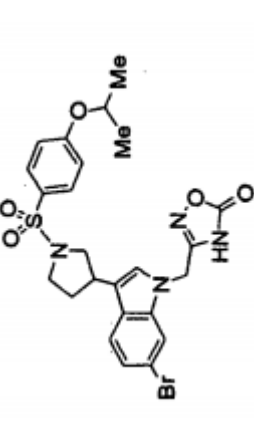
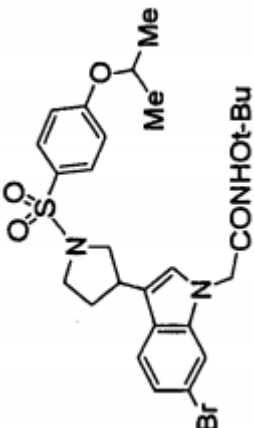
[Tabla 27]

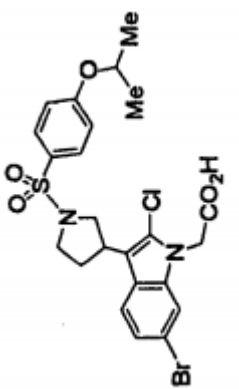
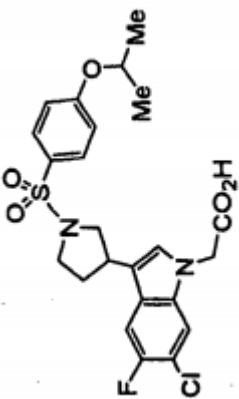
Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-39		II-45	
II-40		II-46	
II-41		II-47	
II-42		II-48	

[Tabla 28]

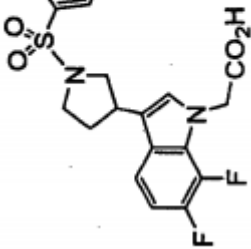
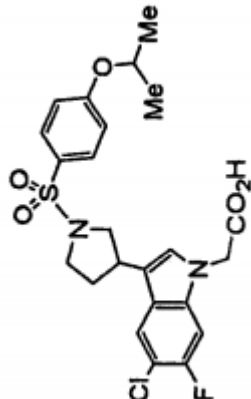
Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
		II-56	

[Tabla 29]

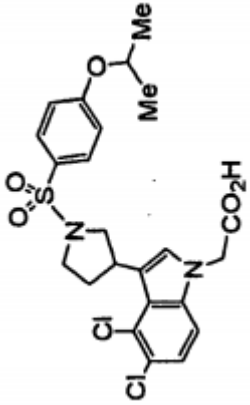
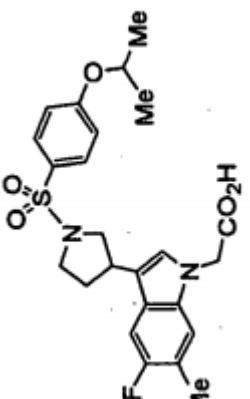
Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-61		II-67	
II-62		II-68	
II-63		II-69	

II-64		II-70	
-------	---	-------	---

(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-65		II-71	

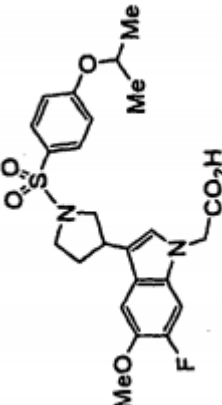
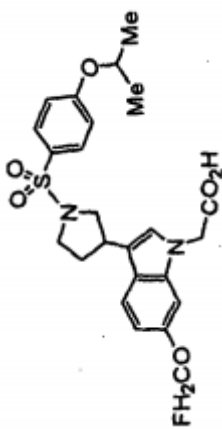
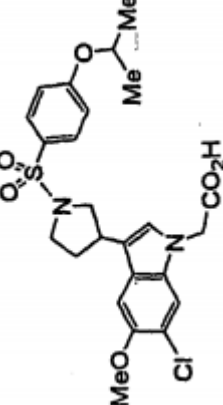
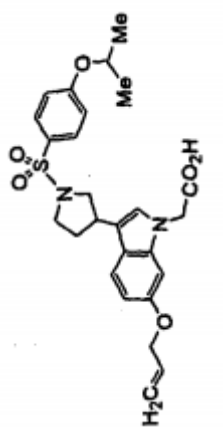
[Tabla 30]

Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-66		II-72	

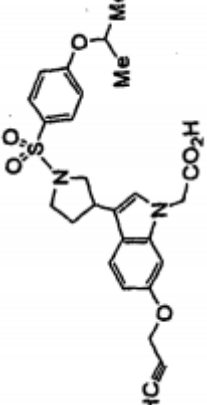
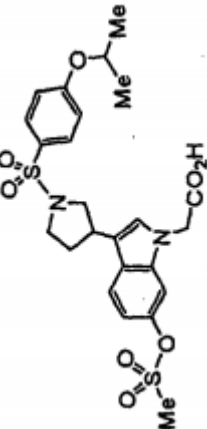
II-73		II-79	
II-74		II-80	

(Cont.)			
Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-75		II-81	
II-76		II-82	

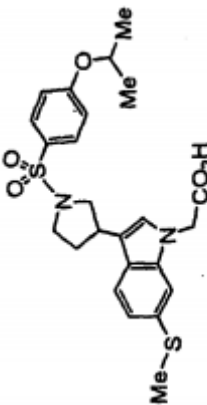
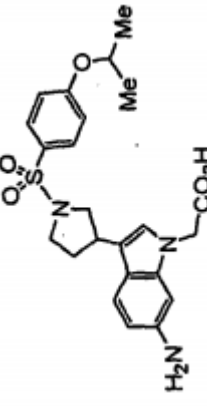
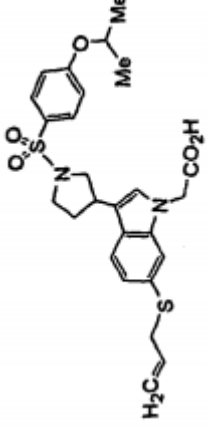
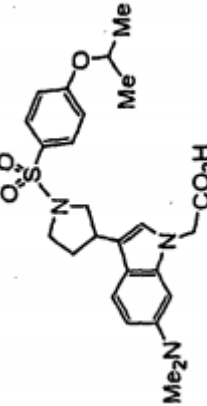
[Tabla 31]

Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-77		II-83	
II-78		II-84	

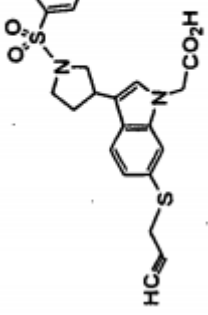
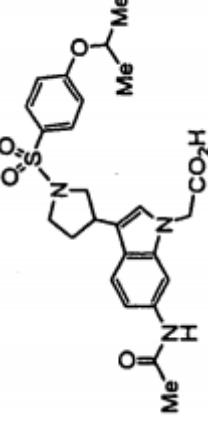
(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-85		II-91	

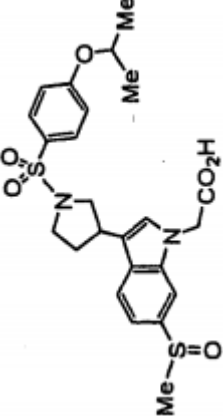
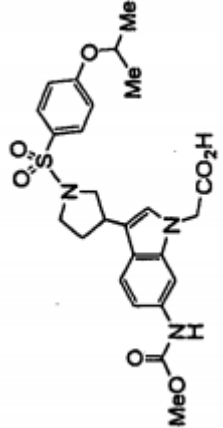
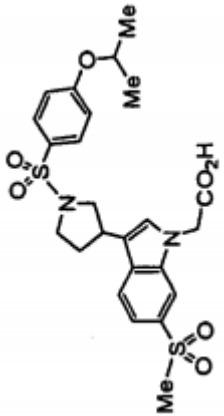
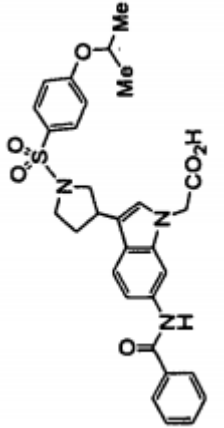
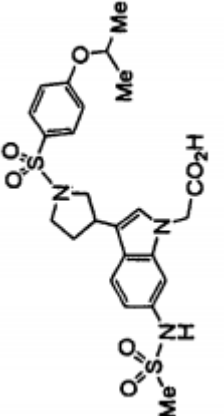
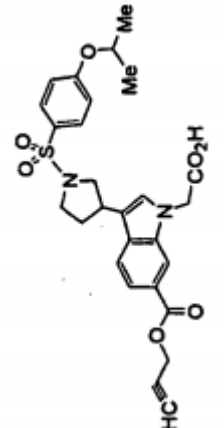
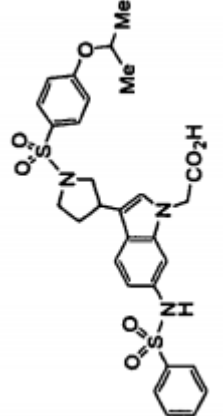
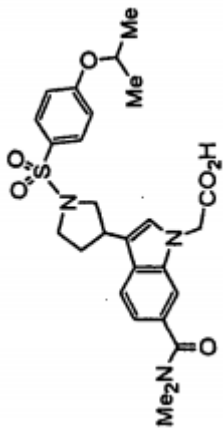
(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-86		II-92	
II-87		II-93	

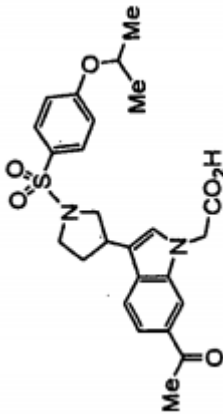
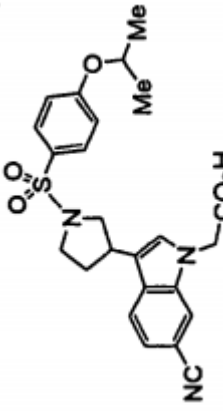
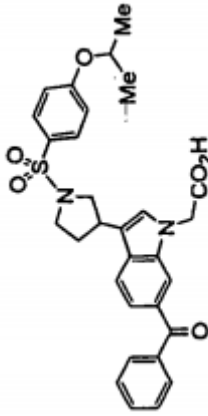
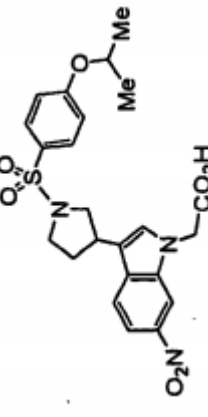
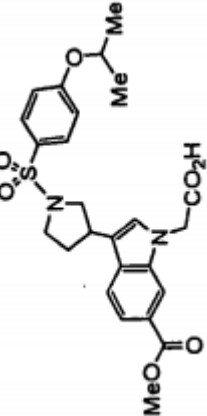
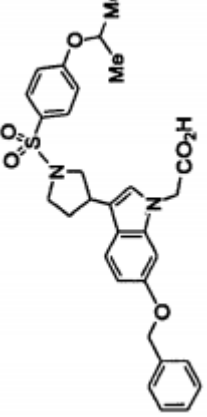
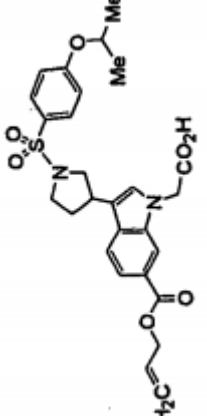
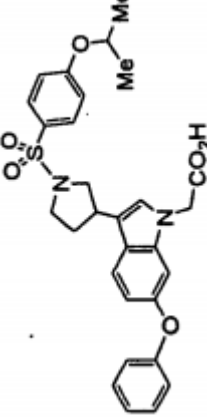
[Tabla 32]

Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-88		II-94	

(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-89		II-95	
II-90		II-96	
II-97		II-103	
II-98		II-104	

[Tabla 33]

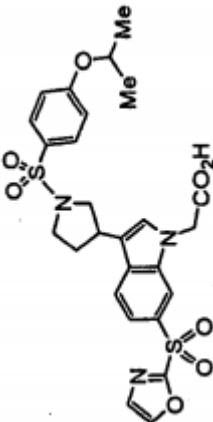
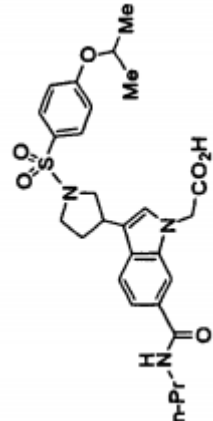
Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-99		II-105	
II-100		II-106	
II-101		II-107	
II-102		II-108	

(Cont.)

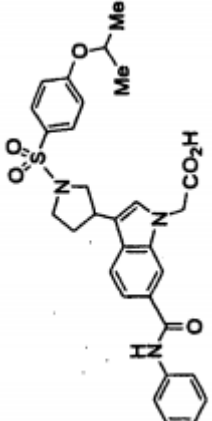
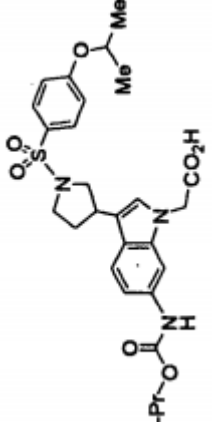
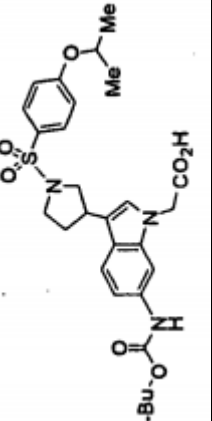
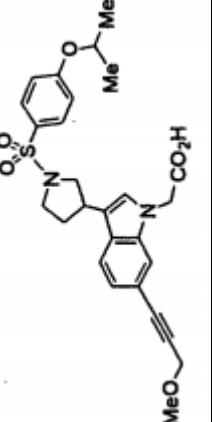
Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-109		II-115	

[Tabla 34]

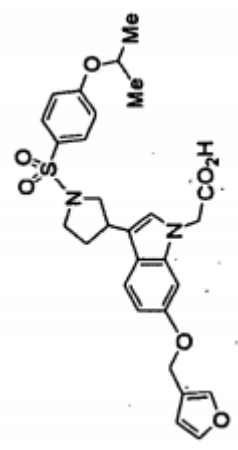
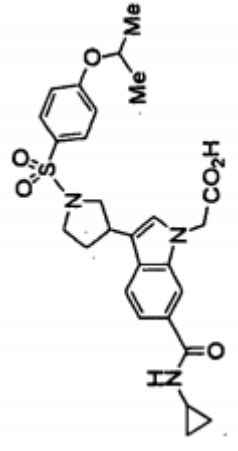
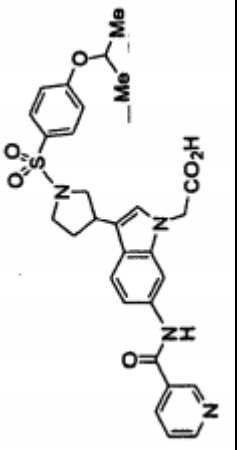
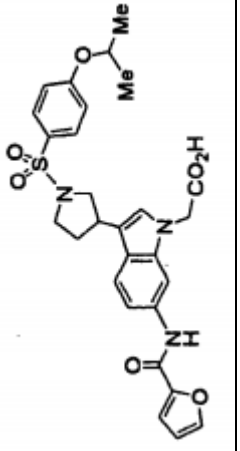
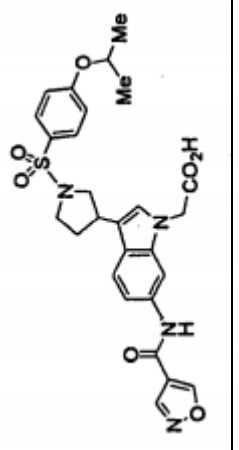
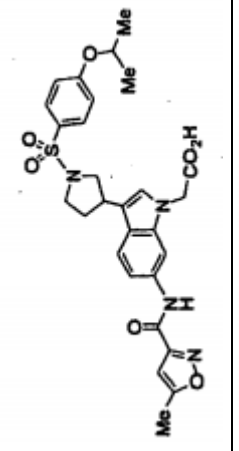
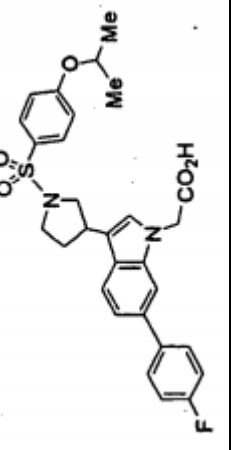
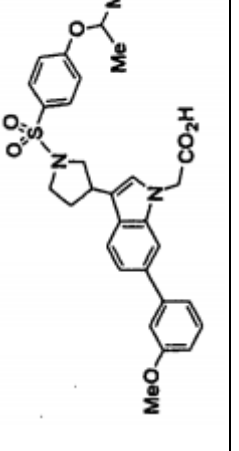
Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-110		II-116	
II-111		II-117	

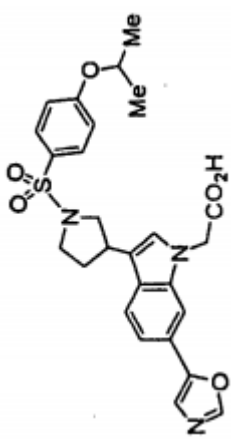
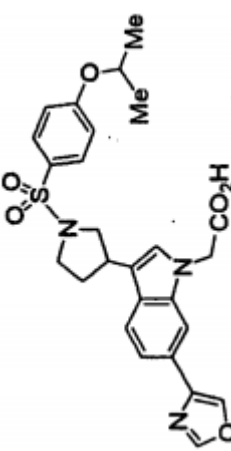
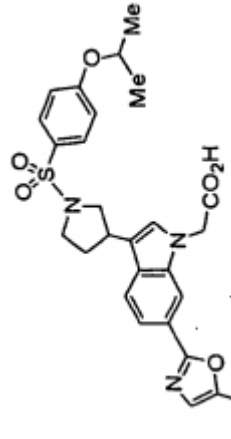
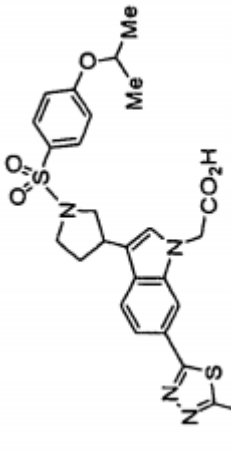
II-112		II-118	
--------	---	--------	---

(Cont.)

Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-113		II-119	
II-114		II-120	

[Tabla 35]

Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-121		II-126	
II-122		II-127	
(Cont.)			
Compuesto N°	Estructura	Compuesto N°	Estructura
II-123		II-128	
II-124		II-129	

II-125		II-130	
II-131		II-132	

[Tabla 36]

Ejemplo de Ensayo 1 Actividad inhibidora de DP *in vitro*

1) Preparación de plaquetas y un método de ensayo de AMPc

- 5 Se recogieron 30 ml de sangre periférica de un voluntario sano usando una jeringa que contenía un noveno de la cantidad de citrato sódico 3,8 % para diagnóstico. Después de centrifugarse a 180 g durante 10 minutos a temperatura ambiente, se recogió un sobrenadante y se usó como Plasma Rico en Plaquetas (PRP). El PRP resultante se lavó con tampón de lavado y se centrifugó tres veces (Plaquetas Lavadas: WP) y las plaquetas se contaron por un contador microcelular. Se añadió WP a una placa en una cantidad de $1,5 \times 10^8$ /ensayo y la placa se
- 10 trató con 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX; 0,5 mM) durante 5 minutos. Se inició una reacción añadiendo PGD₂ 100 nM 5 minutos después de una adición de un compuesto de ensayo. La reacción se detuvo con una adición de HCl 1 N después de 2 minutos y las células se destruyeron usando tritón X-100 12 %. Se ensayó una cantidad de AMPc en el sobrenadante mediante Fluorescencia Transitoria Homogénea (HTRF).

15 2) Ensayo de unión al receptor

- Se homogeneizó una WP preparada y se recogió una fracción de membrana con centrifugación de alta velocidad. Se añadió un compuesto de la presente invención o un compuesto de referencia A (N° IC-73 en el documento WO 2003/097598) a la placa y también se añadió [³H]-PGD₂. Se añadió una membrana de plaquetas, una concentración
- 20 de proteína es de 2 mg/ml, y se mezcló en la placa y se colocó en hielo durante 2 horas. La solución de reacción se transfirió a un filtro de adsorción de proteínas baja y se lavó con una solución de lavado ocho veces usando un recolector celular. Después del lavado final, se retiró agua de forma suficiente y se añadió micoscinti. La actividad inhibidora de DP se investigó midiendo [³H] usando Micro Beta.

- 25 Las concentraciones inhibidoras DP al 50 % (CI₅₀) en el ensayo de AMPc y los valores de K_i en el ensayo de unión al receptor se muestran en la Tabla 29.

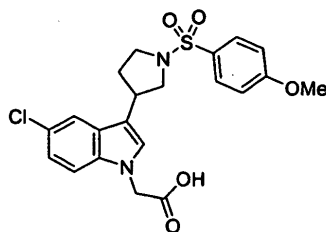
3) Ensayo de agonista y antagonista de prostanoïdes

- 30 Las actividades agonistas y antagonistas de los compuestos de la presente invención se evaluaron basándose en la producción de AMPc o flujo de calcio intracelular como un indicador usando células HEK 293 que expresan EP1, EP2, EP3, EP4, FP, TP e IP humanas, respectivamente. Ningún compuesto mostró una actividad agonista frente a cada prostanoïde. Por otro lado, se descubrió una actividad agonista más de veinte veces más potente (CI₅₀) en cada compuesto en comparación con la CI₅₀ del ensayo de AMPc con WP.

35

[Tabla 37]

N° de compuestos	CI ₅₀ (nM)	K _i (nM)	N° de compuestos	CI ₅₀ (nM)	K _i (nM)
I-3	1,3	1,3	I-77	0,62	0,37
I-9	2,3	4,5	I-78	1,2	
I-10	1,0	2,5	I-79	0,19	0,91
I-14	0,98	2,1	I-80	1,4	
I-19	1,3	4,2	I-81	0,86	
I-23	1,9	2,2	I-86	1,3	
I-34	2,3	3,4	I-88	1,2	2,5
I-38	2,0	4,7	I-93	0,50	0,24
I-45	1,5	19	I-96	0,23	0,21
I-59	1,1		I-98	0,97	
I-60	0,73	3,5	I-99	1,9	
I-65	0,34	2,3	I-100	1,9	
I-66	1,9		I-101	0,27	0,21
I-67	1,4		I-102	0,56	
I-72	2,2		I-103	0,14	20
I-73	2,0		I-104	1,2	1,3
I-74	1,9		I-107	2,3	
I-75	1,7	0,66	Compuesto de referencia A	23	



Compuesto de Referencia A

Ejemplo de ensayo 2 Ensayo que usa modelo de rata de asma OVA

- 5 Se sensibilizaron Ratas Brown Norway (BN) por administración i.p. de 0,1 mg/ml de ovoalbúmina (OVA) y 1 mg de gel de hidróxido de aluminio. Se compuso en aerosol una solución de OVA 1 % por nebulizador ultrasónico (NE-U17) y se sometió a las ratas a exposición a inhalación del aerosol durante 30 minutos en una cámara de exposición 12, 19, 26 y 33 días después de la sensibilización. Una hora antes de la cuarta exposición del antígeno, se administraron compuestos de la presente invención en una dosis de 10 mg/kg p.o. una vez al día durante tres días consecutivamente. En un grupo de control, se administró metil celulosa 0,5 % en lugar del compuesto de la presente invención.

Con anestesia de pentobarbital (80 mg/kg, i.p.), se inyectó acetilcolina (3,9, 7,8, 15,6, 31,3, 62,5, 125, 250 y 500 µg/kg) a la vena yugular de las ratas sucesivamente de una dosis inferior a intervalos de 5 minutos tres días después de la cuarta exposición al antígeno y se midió la reacción contráctil inmediata de las vías respiratorias (un aumento de la presión de insuflación) por un método modificado de Konnzett y Rössler. La tasa de inhibición de vías respiratorias hipersensibles aumentadas frente al grupo de control se calculó basándose en el área bajo la curva (AUC) obtenida de la curva de respuesta a concentración de acetilcolina.

Después de haberse completado la medición del aumento de hipersensibilidad de las vías respiratorias, los broncoalveolos de las ratas se lavaron con 5 ml de solución salina tres veces. El número total de células en los lavados se contó por un hematocitómetro en un microscopio óptico y se calcularon las tasas de inhibición de infiltración de células inflamatorias frente al grupo de control. Además, se midió la mucina en el fluido de lavado de las vías respiratorias por un método de ELISA usando jacalina, una lectina de unión a mucina y se calcularon las tasas de inhibición de secreción de mucus frente al grupo de control.

Los resultados se mostraron en la Tabla 38.

[Tabla 38]

Nº de compuesto	dosis (mg/kg)	tasa de inhibición (%)		
		aumento de hipersensibilidad de las vías respiratorias	infiltración de células inflamatorias	secreción de mucus
I-14	10	31	57	55
I-65	10	62	61	40
I-75	10	58	71	77
I-77	10	110	28	72
I-82	10	59	35	47
I-103	10	71	58	52

Ejemplo de ensayo 3 Ensayo que usa un modelo de congestión nasal de cobaya

Se ilustraron los métodos para medir la resistencia de las vías respiratorias nasales y evaluar actividad anti-congestión nasal usando una rata posteriormente.

Se compuso un aerosol una solución de ovoalbúmina (OVA) 1 % por nebulizador ultrasónico, se sensibilizaron cobayas macho Hartley por inhalación del aerosol durante 10 minutos dos veces a un intervalo de una semana y se inició una reacción por exposición al antígeno 7 días después. Se realizó una incisión en la tráquea de la cobaya con anestesia de pentobarbital (30 mg/kg, i.p.) y se ajustó una cánula a los laterales de la cavidad nasal y pulmón respectivamente. En el lado del pulmón, se conectó un ventilador que proporcionaba 4 ml de aire cada vez a una tasa de 60 veces/minuto. Se detuvo la respiración espontánea de la cobaya mediante la administración de galamina

(2 mg/kg i.v.) y se proporcionaron 4 ml de aire cada vez a una tasa de 70 veces/minuto al hocico a través de la cánula del lado nasal usando un ventilador. La presión de aire necesaria para proporcionar el aire se midió por un transductor equipado en la rama lateral y se usó como un indicador de la resistencia de la cavidad nasal. La exposición al antígeno se realizó generando el aerosol de solución de OVA 3 % entre el ventilador y la cánula de la cavidad nasal durante 3 minutos. Los compuestos de la presente invención se administraron por vía intravenosa 10 minutos antes de la exposición al antígeno. La resistencia de la cavidad nasal se midió continuamente durante un periodo de 0 a 20 minutos, y la tasa de inhibición frente al vehículo se obtuvo basándose en AUC de los 30 minutos, que se registró con la resistencia de la cavidad nasal (cm de H₂O) como un eje longitudinal y el tiempo (de 0 a 30 minutos) como un eje de abscisas.

Ejemplo de formulación

Los siguientes ejemplos de formulación son solamente para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. Una expresión de "principio activo" significa los compuestos de la presente invención, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de los mismos.

Ejemplo de formación 1

Se prepara una cápsula de gelatina dura con los siguientes ingredientes:

	Cantidad (mg/cápsula)
principio activo	250
almidón (seco)	200
estearato de magnesio	10
Total	460 mg

Ejemplo de formulación 2

Se prepara un comprimido con los siguientes ingredientes:

	Cantidad (mg/cápsula)
principio activo	250
celulosa (microcristalina)	400
dióxido de silicio (pirógeno)	10
ácido esteárico	5
Total	665 mg

Los ingredientes anteriores se mezclan y comprimen para dar un comprimido que pesa 665 mg/comprimido.

Ejemplo de formulación 3

Se prepara una solución de aerosol con los siguientes ingredientes:

	peso
principio activo	0,25
etanol	25,75
Propulsor 22 (clorodifluoroetano)	74,00
Total	100,00

El principio activo y el etanol se mezclan y la mezcla se añade a una parte de propulsor 22 y la solución resultante se transfiere a un aparato de llenado después de enfriarse a -30 °C. A continuación, se proporciona la cantidad necesaria a un recipiente de acero inoxidable y el contenido se diluye con el propulsor restante. Se equipa una unidad de válvula en el recipiente.

Ejemplo de formulación 4

Se prepara un comprimido que contiene 60 mg de un principio activo como sigue:

principio activo	60 mg
almidón	45 mg
celulosa microcristalina	35 mg
polivinilpirrolidona (solución acuosa 10 %)	4 mg
carboximetil almidón sódico	4,5 mg
estearato de magnesio	0,5 mg
talco	1 mg
Total	150 mg

El principio activo, almidón y celulosa se pasan a través de un tamiz de malla N° 45 US y se mezclan de forma suficiente. El polvo resultante se mezcla con una solución que contiene polivinilpirrolidona y la mezcla se pasa a través de un tamiz de malla N° 14 US. El polvo granulado se seca a 50 °C y se pasa a través de un tamiz de malla N° 18 US. El carboximetil almidón sódico, estearato de magnesio y talco se pasan a través de un tamiz de malla N° 60 US antes y se añaden al polvo granulado, se mezclan y se comprimen por un máquina de formación de comprimidos para proporcionar un comprimido que pesa 150 mg/comprimido

Ejemplo de formulación 5

Se prepara una cápsula que contiene 80 mg de un principio activo como sigue:

principio activo	80 mg
almidón	59 mg
celulosa microcristalina	59 mg
estearato de magnesio	2 mg
Total	200 mg

El principio activo, almidón, celulosa y estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla N° 45 US y se usan para rellenar cápsulas de gelatina dura para proporcionar una formulación en cápsula que contiene 200 mg/cápsula.

Ejemplo de formulación 6

Se prepara un supositorio que contiene 225 mg de un principio activo como sigue:

principio activo	225
glicérido de ácido graso saturado	2.000
Total	2.225 mg

El principio activo se pasa a través de un tamiz de malla N° 60 US y se suspende en el glicérido de ácido graso saturado fundido por la cantidad mínima de calor. Después, la mezcla se enfría en un molde de 2 g en apariencia.

Ejemplo de formulación 7

Se prepara una suspensión que contiene 50 mg de un principio activo como sigue:

principio activo	50 mg
carboximetil celulosa sódica	50 mg
jarabe	1,25 ml
solución de ácido benzoico	0,10 ml
saporífero	q.v.
pigmento	q.v.
Total (añadiendo agua purificada)	5 ml

El principio activo se pasa a través de un tamiz de malla N° 45 US y se mezcla con carboximetil celulosa sódica y jarabe para proporcionar una pasta suave. La solución de ácido benzoico y el saporífero se diluyen con una parte de agua y se añaden a la pasta y se agitan. Se añade una cantidad necesaria de agua para proporcionar la suspensión objetivo.

Ejemplo de formulación 8

Se prepara una formulación para inyección i.v. como sigue:

principio activo	100 mg
glicérido de ácido graso saturado	1.000 ml

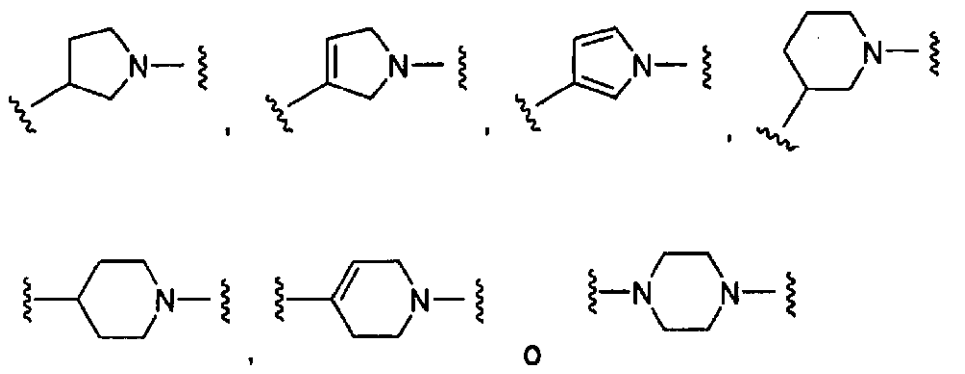
La solución que contiene el principio activo anterior se inyecta habitualmente por vía intravenosa a un paciente a una tasa de 1 ml/minuto.

Aplicabilidad industrial

Se descubrió que un nuevo derivado de indol tenía una actividad antagonista del receptor DP y era eficaz en el tratamiento de enfermedades alérgicas.

(I)

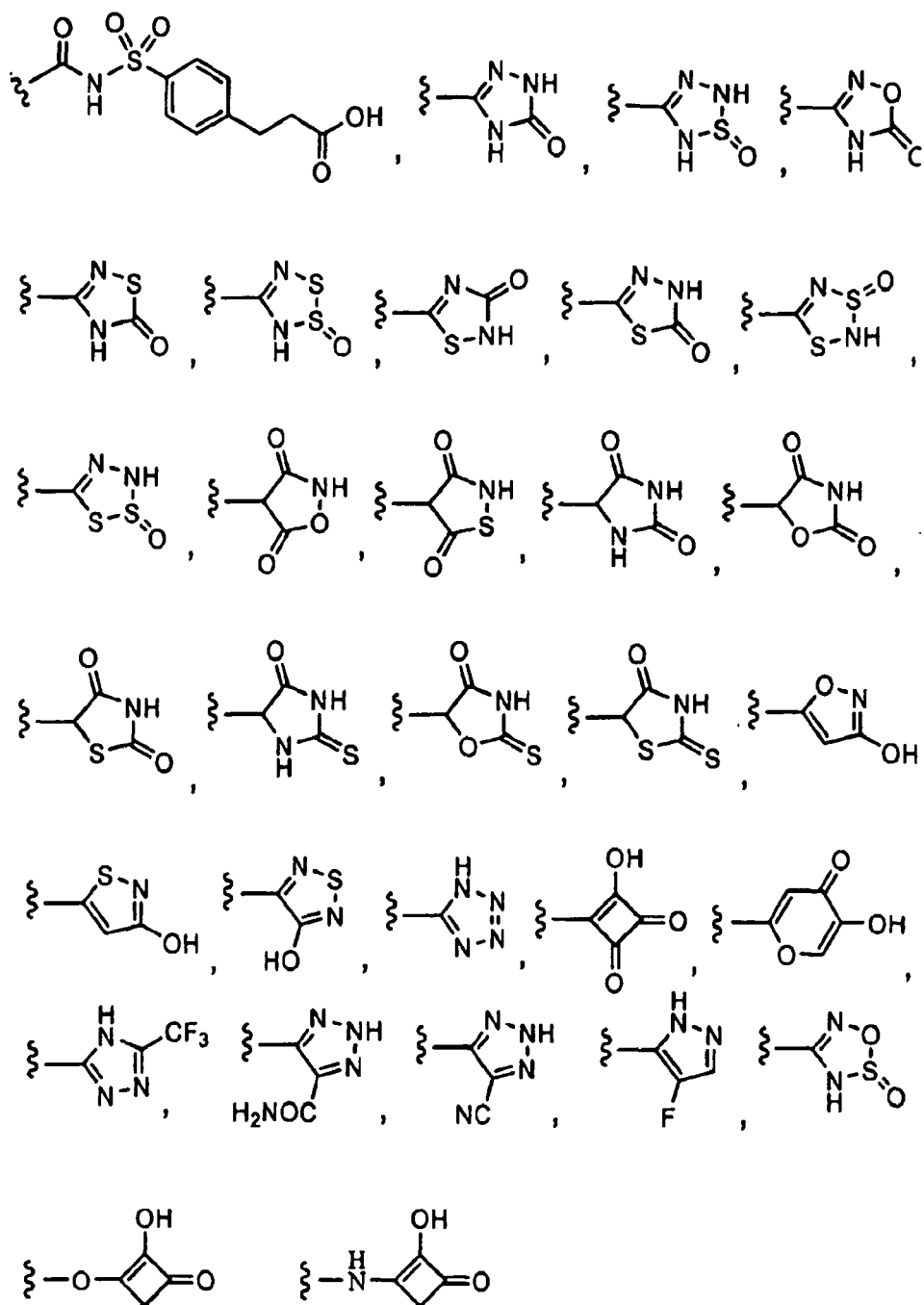
el anillo A es un anillo de benceno;
el anillo B es un anillo de fórmula:



R⁶ es alquiloxi C2-C6, alquiloxi C1-C6 substituído, alqueniloxi C2-C6 opcionalmente substituído, alquiniloxi C2-C6 opcionalmente substituído, cicloalquiloxi C3-C6 opcionalmente substituído, cicloalqueniloxi C3-C6 opcionalmente substituído, ariloxi opcionalmente substituído, heteroariloxi opcionalmente substituído, alquiltio C2-C6, alquiltio C1-C6 substituído, alqueniltio C2-C6 opcionalmente substituído, alquíniltio C2-C6 opcionalmente substituído, cicloalquiltio C3-C6 opcionalmente substituído, cicloalqueniltio C3-C6 opcionalmente substituído, ariltio opcionalmente substituído, o heteroariltio opcionalmente substituído:

69

sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente
 sustituido, hidroxi, alquiloxi opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alquiniloxi
 opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, cicloalqueniloxi opcionalmente sustituido,
 5 mercapto, alquiltio opcionalmente sustituido, alqueniltio opcionalmente sustituido, alquiniltio opcionalmente
 sustituido, alquilsulfinilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfoniloxi
 opcionalmente sustituido, cicloalquiltio opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfinilo opcionalmente sustituido,
 cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, cicloalqueniltio
 10 opcionalmente sustituido, cicloalquenilsulfinilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilsulfonilo opcionalmente
 sustituido, cicloalquenilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo,
 alquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, alqueniloxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquiniloxicarbonilo
 opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro,
 arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, arilsulfinilo
 15 opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido,
 heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heteroariltio opcionalmente sustituido,
 heteroarilsulfinilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfoniloxi
 opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;
 R⁸ es independientemente un átomo de halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente
 sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente
 20 sustituido, oxo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no
 aromático opcionalmente sustituido;
 R⁹ es carboxi, alquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido o un grupo
 carboxi equivalente, en el que el grupo carboxi equivalente se selecciona entre -CONHCN, -CONHOH, -
 CONHOMe, -CONHOT-Bu, -CONHOCH₂Ph, -SO₃H, -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -NHCONH₂, -NHCONMe₂, -
 P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)(OEt), -P(=O)(OH)NH₂, -P(=O)(OH)NHMe, -CONHSO₂P -SO₂NHCOMe, -SO₂NHCOPh,
 25 y las fórmulas de:



L³ es alquileo opcionalmente sustituido que puede contener uno o dos heteroátomos;

n es 0, 1 ó 2; y

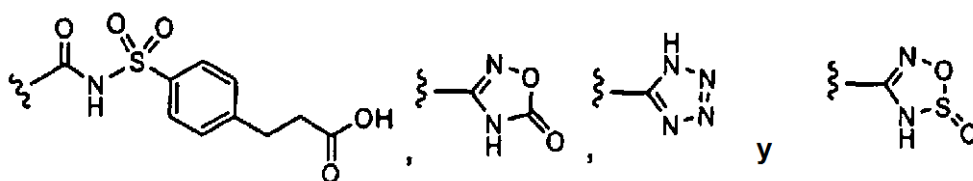
q es 0, 1, 2 ó 3;

con la condición de que R⁹ no sea carbamoilo opcionalmente sustituido cuando la totalidad de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ sean un átomo de hidrógeno:

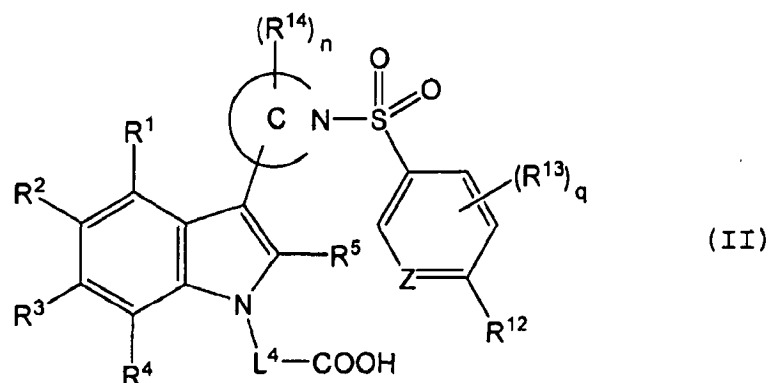
una sal farmacéuticamente ac

una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo.

- 10 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el equivalente de carboxi se selecciona entre -CONHOt-Bu, -CONHOCH₂Ph, -SO₃H, -CONHSO₂Ph, -SO₂NHCOMe -SO₂NHCOPh y las fórmulas de:

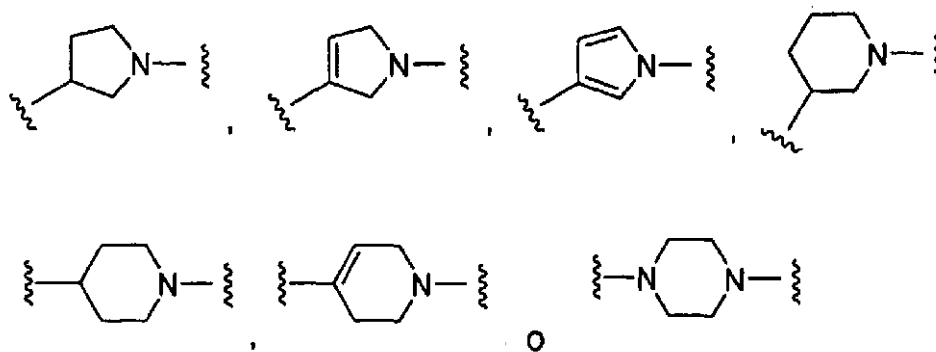


3. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto se representa con la fórmula general (II):



5

en la que el anillo C es un anillo de fórmula:



10 R^{12} es alquilo C2-C6, alquilo C1-C6 sustituido, alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo C2-C6, alquilo C1-C6 sustituido, alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 R^{13} es independientemente un átomo de halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo, alquilo carbonilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

20 R^{14} es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, oxo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

L^4 es alquilo opcionalmente sustituido que puede contener uno o dos heteroátomos;

Z es CH o C (R^{13}); y

25 q es 0, 1 ó 2;

una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que R^{12} es alquilo C2-C6, alquilo C1-C6 sustituido, alquilo C2-C6 o alquilo C1-C6 sustituido;

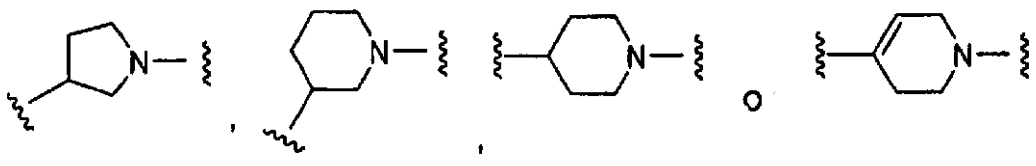
30 una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo

opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido; una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo.

5 6. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que R^{13} es un átomo de halógeno, alquilo opcionalmente sustituido o alquilo opcionalmente sustituido y q es 0 ó 1; una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo.

10 7. Un compuesto de la reivindicación 3 donde el anillo C tiene por fórmula



una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo.

15 8. Un compuesto de la reivindicación 3 donde n es 0; una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo.

20 9. Un compuesto de alguna de las reivindicaciones 3-8, en el que L^4 es alquileo C1-C6 opcionalmente sustituido; una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 11. Una composición farmacéutica de la reivindicación 10 que es un antagonista del receptor DP.

12. Una composición farmacéutica de la reivindicación 10 que es un agente terapéutico para enfermedades alérgicas.

30 13. Una composición farmacéutica de la reivindicación 12 en la que el agente terapéutico para enfermedades alérgicas es una medicina para asma.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con receptor DP.

35 15. El compuesto, su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 14 en el que la enfermedad relacionada con el receptor DP es asma.