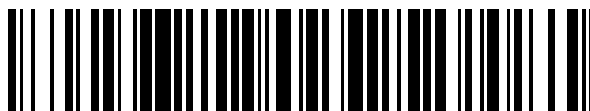


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 454**

51 Int. Cl.:
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05756853 .7**
96 Fecha de presentación: **22.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1784173**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2007**

54 Título: **Composición farmacéutica para prevenir y tratar enfermedades óseas metabólicas que contiene derivados de alfa-arilmtoxiacrilato**

30 Prioridad:
22.06.2004 KR 2004046644

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2012

73 Titular/es:
**KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY
NO. 100, JANG-DONG, YUSEONG-GU
DAEJEON 305-343, KR y
OSCOTEC INC.**

72 Inventor/es:
**KIM, Bum Tae;
MIN, Yong Ki;
LEE, Yeon Soo;
HEO, Jung Nyoung;
LEE, Hyuk;;
PARK, No Kyun;
KIM, Jung-Keun;
KIM, Se-Won y
KO, Seon-Yle**

74 Agente/Representante:
Miltenyi, Peter

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 2 380 454 T3

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para prevenir y tratar enfermedades óseas metabólicas que contiene derivados de alfa-arilmetoxiacrilato

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para prevenir y tratar enfermedades óseas metabólicas que contiene un derivado de alfa-arilmetoxiacrilato, o su solvato o sal farmacológicamente aceptable como principio activo.

Descripción de la técnica anterior

10 Enfermedades óseas metabólicas tales como osteoporosis están provocadas normalmente por la reducción de proteína, calcio, fósforo y otros en huesos. La osteoporosis se produce independientemente de la edad y el sexo con frecuencia creciente con el envejecimiento, especialmente en una alta frecuencia en mujeres posmenopáusicas. Recientemente, el número de paciente con osteoporosis ha aumentado debido al envejecimiento de la población global y, por consiguiente, existe una necesidad de desarrollar un medicamento eficaz para prevenir y tratar la osteoporosis.

15 Actualmente, los agentes terapéuticos disponibles para la osteoporosis incluyen bisfosfonatos, fármacos hormonales, vitamina D y sus análogos, calcitonina y calcio. Los bisfosfonatos representativos incluyen alendronato (Merck y Co., Ltd.), risedronato (Hoffman-La Roche Ltd.), zoledronato (Novatis AG; patente EP n.º 275.821), ibandronato (Hoffman-La Roche Ltd.; patente estadounidense n.º 4.942.157) y minodronato (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.; patente EP n.º 354.806). Los bisfosfonatos son agentes terapéuticos principales para la osteoporosis; sin embargo, tienen las desventajas de bajas tasas de absorción a través del tubo digestivo y la posibilidad de provocar esofagitis cuando no se mantienen las complicadas directrices de administración.

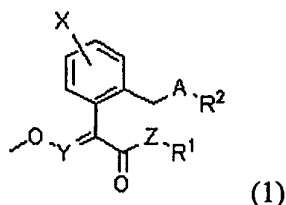
20 Los fármacos hormonales a modo de ejemplo incluyen raloxifeno (Eli Lilly y Co.), droloxifeno (Pfizer Inc.; patente EP n.º 54168), lasopoxifeno (Pfizer Inc.), FC-1271 (Homomedical Co. y Orion Corp., documento WO 96/07402), TES-424 (Ligand Co. y Weyers Co., patente US n.º 5.948.775). Sin embargo, los fármacos hormonales tienen el riesgo de provocar cánceres de mama y uterino y, por consiguiente, se usan limitadamente como agente terapéutico para la osteoporosis que requiere administración a largo plazo.

25 Además, la vitamina D y sus análogos son caros y la eficacia terapéutica para osteoporosis de los mismos no está claramente establecida; la calcitonina es relativamente cara y requiere un modo de administración difícil; y se sabe que el calcio provoca pocos efectos secundarios, pero sólo es eficaz para la prevención de la osteoporosis, sin tener efecto terapéutico.

Sumario de la invención

30 Por consiguiente, es un objeto principal de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica novedosa para prevenir y tratar una enfermedad ósea metabólica que tiene buena actividad y pocos efectos secundarios.

35 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para prevenir y tratar enfermedades óseas metabólicas que comprenden un compuesto de fórmula (1), o su solvato o sal farmacológicamente aceptable como principio activo:



40 en el que,

A es O, S, CH₂, O-N=CH u O-N=C(CH₃);

X es H, o un halógeno;

Y es N o CH;

Z es O o NH;

45 R¹ es H o alquilo C₁₋₄;

R² es heteroarilo o arilo sustituido o no sustituido.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un uso del compuesto de fórmula (1), o su solvato o sal farmacológicamente aceptable para prevenir y tratar enfermedades óseas metabólicas.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para prevenir y tratar enfermedades óseas metabólicas usando el compuesto de fórmula (1), o su solvato o sal farmacológicamente aceptable.

5 Breve descripción de los dibujos

Lo anterior y otros objetos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de los mismos, cuando se toman conjuntamente con los dibujos adjuntos que muestran respectivamente:

10 figuras 1a y 1b: los cambios en densidad mineral ósea (DMO) de ratones múltiparos ovariectomizados para inducir osteoporosis observados cuando se inyectaron a los ratones por vía subcutánea compuestos según la presente invención; y

figuras 1b y 2b: los cambios en DMO de ratones múltiparos ovariectomizados para inducir osteoporosis observados cuando se administraron a los ratones por vía oral compuestos según la presente invención.

Descripción detallada de la invención

15 En el compuesto de fórmula (1), R^2 puede ser un grupo arilo tal como fenilo o naftilo, o un anillo aromático heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un elemento seleccionado de O, S y N, tal como piridina, pirimidina, oxazolona, 1,3,4-tiadiazol, cromeno, indol, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, piperidina, piperazina, N-metilpiperazina, N-acetilpiperazina, pirrolidona, piperidona, oxazolidinona, tiazolidinona e imidazolona.

20 Un grupo heteroarilo o arilo de este tipo representado por R^2 puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógenos, ciano, nitro, haloalquilo C_{1-4} , haloalquenilo C_{1-4} , hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , dialcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, alqueniloxilo C_{2-8} , alquiniloxilo C_{2-4} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , aciloxilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilcarboniloxilo C_{1-4} , cicloalquilcarboniloxilo C_{3-6} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} -alcoxilo C_{1-4} , al menos un heterociclo C_{2-5} que contiene N u O-alcoxilo C_{1-4} , 2-morfolinoetoxilo, 2-(piperidin-1-il)etoxilo), heteroarilo que contiene N sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido y aminoalquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido.

30 El aminoalquilo C_{1-2} o amino sustituido o no sustituido se representa por $-(CH_2)_nNR^3R^4$, en el que n es 0, 1 ó 2, R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , hidroxilo, alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , cicloalcoxi C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-8} , al menos un heterociclo C_{2-7} que contiene N, O o S-alquilo C_{1-4} , o un arilo opcionalmente sustituido; o R^3 y R^4 pueden estar condensados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico.

35 El sustituyente de heteroarilo que contiene N del grupo heteroarilo o arilo representado por R^2 puede ser pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, isoquinolilo y quinazolilo, y puede estar sustituido adicionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógenos, ciano, nitro, haloalquilo C_{1-6} , haloalquenilo C_{1-6} , hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , dialcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alqueniloxilo C_{2-8} , alquiniloxilo C_{2-4} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , aciloxilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilcarboniloxilo C_{1-4} , cicloalquilcarboniloxilo C_{3-8} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , y $SO_2NR^5R^6$, siendo R^5 y R^6 cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6} .

40 Los ejemplos representativos del compuesto de fórmula (1) incluyen los mostrados en las tablas 1a a 1l, y las tablas 3a a 3n a continuación.

Tabla 1a

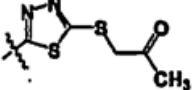
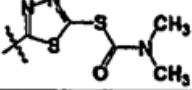
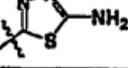
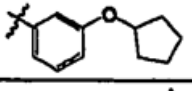
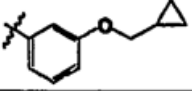
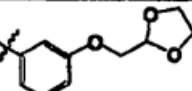
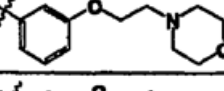
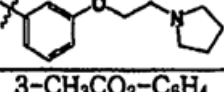
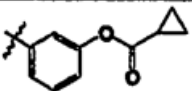
N.º de compuesto	A	X	Y	Z	R ¹	R ²	p.f. (°C)
1	S	H	CH	O	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	
2	S	H	CH	O	CH ₃		
3	S	H	CH	O	CH ₃		
4	S	H	CH	O	CH ₃		141-142
5	ON=C(CH ₃)	H	N	O	CH ₃	3-HO-C ₆ H ₄	
6	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃	3-HO-C ₆ H ₄	
7	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₂ =CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
8	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄	
9	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃		
10	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃		
11	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
12	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
13	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃		
14	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
15	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₆ O-C ₆ H ₄	41-42
16	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
17	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ O ₂ CCH(CH ₃)O-C ₆ H ₄	
18	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃	3-CNCH ₂ O-C ₆ H ₄	
19	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
20	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃		
21	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃		
22	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ CO ₂ -C ₆ H ₄	
23	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₃ CO ₂ -C ₆ H ₄	
24	ON=C(CH ₃)	H	CH	O	CH ₃		
25	ON=CH	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₂ =CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
26	ON=CH	H	CH	O	CH ₃	3-CNCH ₂ O-C ₆ H ₄	
27	ON=CH	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄	

Tabla 1b

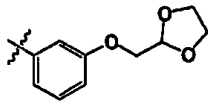
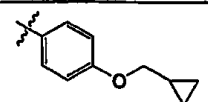
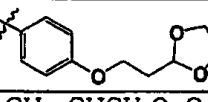
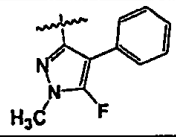
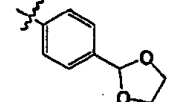
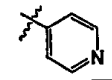
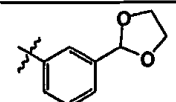
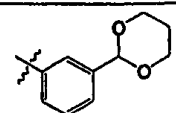
28	ON=CH	H	CH	O	CH ₃		
29	ON=CH	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
30	O	H	N	O	CH ₃	3-CHO-C ₆ H ₄	
31	O	H	N	O	CH ₃	3-F ₂ C=CH-C ₆ H ₄	
32	O	H	N	O	CH ₃	4-CN-C ₆ H ₄	
33	O	H	N	O	CH ₃	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	
34	O	H	N	O	CH ₃	3-Br-C ₆ H ₄	
35	O	H	N	O	CH ₃	4-CH ₃ O ₂ C-C ₆ H ₄	
36	O	H	N	O	CH ₃	3,4-Di-F-C ₆ H ₃	
37	O	H	N	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₆ O-C ₆ H ₄	
38	O	H	N	O	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
39	O	H	N	O	CH ₃	4-CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)O-C ₆ H ₄	
40	O	H	N	O	CH ₃		
41	O	H	N	O	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
42	O	H	N	O	CH ₃	4-CH ₂ =CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
43	O	H	N	O	CH ₃		
44	O	H	N	O	CH ₃	4-CH ₂ =CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
45	O	H	N	O	CH ₃	4-CH≡CCH ₂ O-C ₆ H ₄	
46	O	H	N	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄	
47	O	H	N	O	CH ₃		103-104
48	O	H	N	O	CH ₃		
49	O	H	N	O	CH ₃	4-(CH ₃ O) ₂ CH-C ₆ H ₄	
50	O	H	N	O	CH ₃	4-t-Bu-C ₆ H ₄	
51	O	H	N	O	CH ₃	3-CH ₃ COCH ₂ CH(OH)-C ₆ H ₄	
52	O	H	N	O	CH ₃		
53	O	H	N	O	CH ₃		
54	O	H	N	O	CH ₃		
55	O	H	N	O	CH ₃	3-F ₂ CH-C ₆ H ₄	
56	O	H	N	O	CH ₃	3-CH ₃ COCH ₂ CHF-C ₆ H ₄	

Tabla 1c

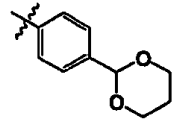
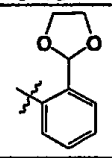
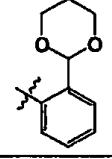
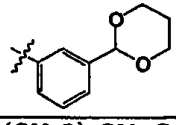
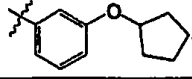
57	O	H	N	O	CH ₃	4-CHO-C ₆ H ₄	
58	O	H	N	O	CH ₃		
59	O	H	N	O	CH ₃	3-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	
60	O	H	N	O	CH ₃	3,4-Di-Cl-C ₆ H ₃	
61	O	H	N	O	CH ₃	4-F ₂ CH-C ₆ H ₄	
62	O	H	N	O	CH ₃	2-CHO-C ₆ H ₄	
63	O	H	N	O	CH ₃	3-Cl-5-CH ₃ O-C ₆ H ₃	
64	O	H	N	O	CH ₃	3-(CH ₃ O) ₂ CH-C ₆ H ₄	
65	O	H	N	O	CH ₃	2-F ₂ CH-C ₆ H ₄	
66	O	H	N	O	CH ₃	2-(CH ₃ O) ₂ CH-C ₆ H ₄	
67	O	H	N	O	CH ₃		
68	O	H	N	O	CH ₃		
69	O	H	N	O	CH ₃	C ₆ H ₅	
70	O	H	N	O	CH ₃	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	
71	O	H	N	O	CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	
72	O	H	N	O	CH ₃	3-Cl-C ₆ H ₄	
73	O	H	N	O	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	
74	O	H	N	O	CH ₃	3-F-C ₆ H ₄	
75	O	H	N	O	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	
76	O	H	N	O	CH ₃	3-CH ₃ OC-C ₆ H ₄	
77	O	H	CH	O	CH ₂ CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	
78	O	H	CH	O	CH ₂ CH ₃	3-Cl-C ₆ H ₄	
79	O	H	CH	O	CH ₂ CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	
80	O	H	CH	O	CH ₂ CH ₃	4-Br-C ₆ H ₄	
81	O	H	CH	O	CH ₂ CH ₃	4-t-Bu-C ₆ H ₄	
82	O	H	CH	O	CH ₂ CH ₃		
83	O	H	CH	O	CH ₂ CH ₃	3-(CH ₃ O) ₂ CH-C ₆ H ₄	
84	O	H	CH	O	CH ₂ CH ₃	3-HOCH ₂ -C ₆ H ₄	
85	O	H	CH	O	CH ₂ CH ₃		
86	O	H	CH	O	CH ₂ CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₅ O-C ₆ H ₄	
87	O	H	CH	O	CH ₂ CH ₃	3-(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
88	O	H	CH	O	CH ₂ CH ₃	3-CH ₃ O ₂ CCH(CH ₃)O-C ₆ H ₄	
89	O	H	CH	O	CH ₂ CH ₃	3-CH ₂ =CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	

Tabla 1d

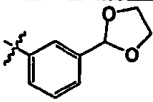
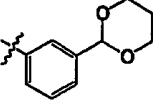
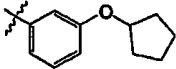
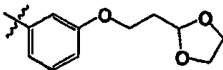
90	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂		
91	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂		
92	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	3-HOCH ₂ -C ₆ H ₄	
93	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	3-F ₂ CH-C ₆ H ₄	
94	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	3-(CH ₃ O) ₂ CH-C ₆ H ₄	
95	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	
96	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	3-Cl-C ₆ H ₄	
97	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	4-F-C ₆ H ₄	
98	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	3-Br-C ₆ H ₄	
99	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	4-t-Bu-C ₆ H ₄	
100	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂		
101	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	3-CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
102	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	3-CH ₃ (CH ₂) ₅ O-C ₆ H ₄	
103	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	3-(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
104	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	3-CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)O-C ₆ H ₄	
105	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	3-(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
106	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	3-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄	
107	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	3-CH ₂ =CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
108	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	3-CH ₃ O ₂ CCH(CH ₃)O-C ₆ H ₄	
109	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	4-CH ₂ =CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
110	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂	4-CH≡CCH ₂ O-C ₆ H ₄	
111	O	H	CH	O	CH(CH ₃) ₂		
112	O	H	CH	O	CH ₃	3-C ₆ H ₅ CO ₂ -C ₆ H ₄	121-122
113	O	H	CH	O	CH ₃	3-HO-C ₆ H ₄	
114	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ COCH ₂ CH(OH)-C ₆ H ₄	
115	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ COCH=CH-C ₆ H ₄	97-98
116	O	H	CH	O	CH ₃	3-CHO-C ₆ H ₄	
117	O	H	CH	O	CH ₃	3-F ₂ C=CH-C ₆ H ₄	
118	O	H	CH	O	CH ₃	4-CF ₃ CO-C ₆ H ₄	
119	O	H	CH	O	CH ₃	4-CF ₃ CH(OH)-C ₆ H ₄	
120	O	H	CH	O	CH ₃	4-CF ₃ CH(Cl)-C ₆ H ₄	
121	O	H	CH	O	CH ₃	4-CHO-C ₆ H ₄	84-85
122	O	H	CH	O	CH ₃	2-CHO-C ₆ H ₄	
123	O	H	CH	O	CH ₃	2-F ₂ CH-C ₆ H ₄	
124	O	H	CH	O	CH ₃	C ₆ H ₅	
125	O	H	CH	O	CH ₃	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	
126	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	
127	O	H	CH	O	CH ₃	3-Cl-C ₆ H ₄	
128	O	H	CH	O	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	
129	O	H	CH	O	CH ₃	3-F-C ₆ H ₄	
130	O	H	CH	O	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	

Tabla 1e

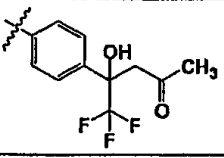
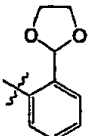
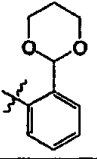
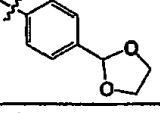
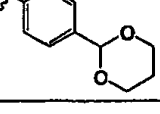
131	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ OC-C ₆ H ₄	76-77
132	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ O ₂ C-C ₆ H ₄	
133	O	H	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃ O) ₂ CH-C ₆ H ₄	
134	O	H	CH	O	CH ₃	4-CN-C ₆ H ₄	
135	O	H	CH	O	CH ₃	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	
136	O	H	CH	O	CH ₃	3-Br-C ₆ H ₄	
137	O	H	CH	O	CH ₃	3,4-Di-F-C ₆ H ₃	
138	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	
139	O	H	CH	O	CH ₃	2-Cl-C ₆ H ₄	
140	O	H	CH	O	CH ₃	2-F-C ₆ H ₄	
141	O	H	CH	O	CH ₃	2,4-Di-Cl-C ₆ H ₃	
142	O	H	CH	O	CH ₃	2,5-Di-Cl-C ₆ H ₃	
143	O	H	CH	O	CH ₃	2,6-Di-Cl-C ₆ H ₃	
144	O	H	CH	O	CH ₃	3,5-Di-Cl-C ₆ H ₃	
145	O	H	CH	O	CH ₃	2,4-Di-t-Bu-C ₆ H ₃	
146	O	H	CH	O	CH ₃	2,6-Di-F-C ₆ H ₃	
147	O	H	CH	O	CH ₃	2,4,6-Tri-Cl-C ₆ H ₂	
148	O	H	CH	O	CH ₃	2,4,5-Tri-Cl-C ₆ H ₂	
149	O	H	CH	O	CH ₃	2,-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	
150	O	H	CH	O	CH ₃	3,5-Di-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₂	
151	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	
152	O	H	CH	O	CH ₃	2-CN-C ₆ H ₄	
153	O	H	CH	O	CH ₃	3-CN-C ₆ H ₄	
154	O	H	CH	O	CH ₃	4-F ₂ C=CH-C ₆ H ₄	56-57
155	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ O ₂ CCH ₂ -C ₆ H ₄	
156	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ CH(OH)-C ₆ H ₄	
157	O	H	CH	O	CH ₃		
158	O	H	CH	O	CH ₃		
159	O	H	CH	O	CH ₃		
160	O	H	CH	O	CH ₃		
161	O	H	CH	O	CH ₃		

Tabla 1f

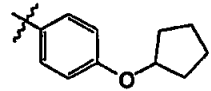
162	O	H	CH	O	CH ₃	4-F ₂ CH-C ₆ H ₄	
163	O	H	CH	O	CH ₃	4-(CH ₃ O) ₂ CH-C ₆ H ₄	
164	O	H	CH	O	CH ₃	2-CH ₃ CH(OH)-C ₆ H ₄	
165	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ CH(OH)-C ₆ H ₄	
166	O	H	CH	O	CH ₃	2-HOCH ₂ -C ₆ H ₄	
167	O	H	CH	O	CH ₃	4-HOCH ₂ -C ₆ H ₄	
168	O	H	CH	O	CH ₃	2-CH ₃ CH(F)-C ₆ H ₄	
169	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ CH(F)-C ₆ H ₄	
170	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ CH(F)-C ₆ H ₄	
171	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
172	O	H	CH	O	CH ₃		
173	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₅ O-C ₆ H ₄	
174	O	H	CH	O	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
175	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)O-C ₆ H ₄	
176	O	H	CH	O	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
177	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄	
178	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₂ =CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
179	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₂ =CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	74-75
180	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ O ₂ CCH(CH ₃)O-C ₆ H ₄	
181	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ O ₂ CCH(CH ₃)O-C ₆ H ₄	
182	O	H	CH	O	CH ₃	2-CH ₃ CH ₂ O-C ₆ H ₄	
183	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ CH ₂ O-C ₆ H ₄	77-78
184	O	H	CH	O	CH ₃	2,6-Di-CH ₃ O-C ₆ H ₃	
185	O	H	CH	O	CH ₃	3,5-Di-CH ₃ O-C ₆ H ₃	
186	O	H	CH	O	CH ₃	3,4-Di-CH ₃ O-C ₆ H ₃	
187	O	H	CH	O	CH ₃	2,3-Di-CH ₃ O-C ₆ H ₃	
188	O	H	CH	O	CH ₃	3,4,5-tri-CH ₃ O-C ₆ H ₂	
189	O	H	CH	O	CH ₃	4-t-Bu-C ₆ H ₄	
190	O	H	CH	O	CH ₃	3-FCH ₂ -C ₆ H ₄	
191	O	H	CH	O	CH ₃	4-PhCH ₂ O-C ₆ H ₄	
192	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
193	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₄ O-C ₆ H ₄	
194	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₆ O-C ₆ H ₄	
195	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₇ O-C ₆ H ₄	
196	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₂ =CH(CH ₂) ₆ O-C ₆ H ₄	
197	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₂ =CH(CH ₂) ₆ O-C ₆ H ₄	
198	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ CH ₂ O-C ₆ H ₄	
199	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
200	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₄ O-C ₆ H ₄	
201	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₆ O-C ₆ H ₄	
202	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₇ O-C ₆ H ₄	
203	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ CO(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄	
204	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ COCH=CH-C ₆ H ₄	

Tabla 1g

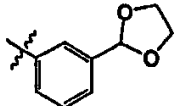
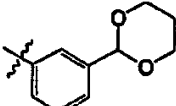
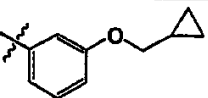
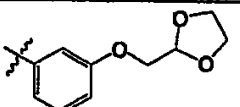
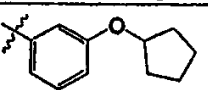
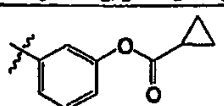
205	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ CF ₂ CH ₂ CHF-C ₆ H ₄	
206	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ COCH ₂ CHF-C ₆ H ₄	
207	O	H	CH	O	CH ₃	3-F ₂ CH-C ₆ H ₄	
208	O	H	CH	O	CH ₃	3-(CN) ₂ C=CH-C ₆ H ₄	112-113
209	O	H	CH	O	CH ₃		
210	O	H	CH	O	CH ₃		
211	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₂ =CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
212	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄	
213	O	H	CH	O	CH ₃	3-CNCH ₂ O-C ₆ H ₄	
214	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₂ =CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
215	O	H	CH	O	CH ₃		
216	O	H	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
217	O	H	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
218	O	H	CH	O	CH ₃		
219	O	H	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
220	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₅ O-C ₆ H ₄	
221	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)O-C ₆ H ₄	
222	O	H	CH	O	CH ₃		
223	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
224	O	H	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃ CH ₂ O) ₂ CH-C ₆ H ₄	
225	O	H	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH-C ₆ H ₄	
226	O	H	CH	O	CH ₃	3-Cl-5-CH ₃ O-C ₆ H ₃	
227	O	H	CH	O	CH ₃	3,4-Di-Cl-C ₆ H ₃	
228	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	
229	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₇ -C ₆ H ₄	
230	O	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₇ -C ₆ H ₄	
231	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ CO ₂ -C ₆ H ₄	
232	O	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₂ CO ₂ -C ₆ H ₄	
233	O	H	CH	O	CH ₃		

Tabla 1h

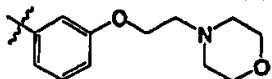
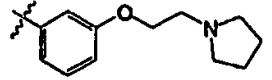
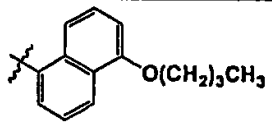
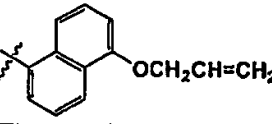
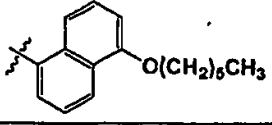
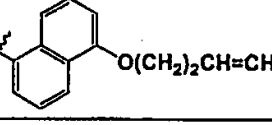
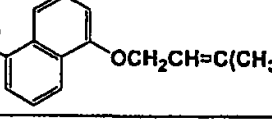

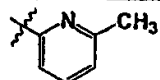
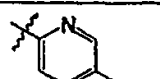
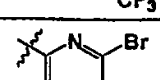
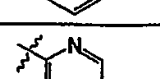
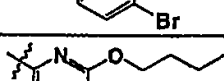
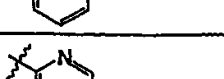
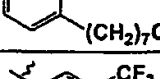
234	O	H	CH	O	CH ₃		
235	O	H	CH	O	CH ₃		
236	O	H	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
237	O	H	CH	O	CH ₃		
238	O	H	CH	O	CH ₃		
239	O	H	CH	O	CH ₃		
240	O	H	CH	O	CH ₃		
241	O	H	CH	O	CH ₃		
242	O	H	CH	O	CH ₃		
243	O	H	CH	O	CH ₃		
244	O	H	CH	O	CH ₃		
245	O	H	CH	O	CH ₃		
246	O	H	CH	O	CH ₃		
247	O	H	CH	O	CH ₃		
248	O	H	CH	O	CH ₃		
249	O	H	CH	O	CH ₃		110-111

Tabla 1i

250	O	H	CH	O	CH ₃		
251	O	H	CH	O	CH ₃		
252	O	H	CH	O	CH ₃		
253	O	H	CH	O	CH ₃		
254	O	H	CH	O	CH ₃		
255	O	H	CH	O	CH ₃		
256	O	H	CH	O	CH ₃		
257	O	H	CH	O	CH ₃		
258	O	H	CH	O	CH ₃		
259	O	4-Cl	CH	O	CH ₃		
260	O	4-Cl	CH	O	CH ₃		
261	O	4-Cl	CH	O	CH ₃	3-F ₂ CH-C ₆ H ₄	
262	O	4-Cl	CH	O	CH ₃	3-HOCH ₂ -C ₆ H ₄	
263	O	4-Cl	CH	O	CH ₃	3-FCH ₂ -C ₆ H ₄	
264	O	4-Cl	CH	O	CH ₃	4-CH ₂ =CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
265	O	4-Cl	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄	
266	O	4-Cl	CH	O	CH ₃	4-CH ₂ =CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
267	O	4-Cl	CH	O	CH ₃		
268	O	4-Cl	CH	O	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
269	O	4-Cl	CH	O	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	

Tabla 1j

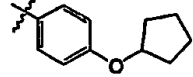
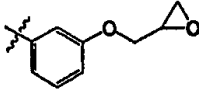
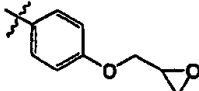
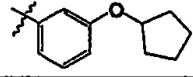
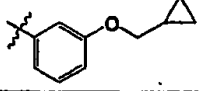
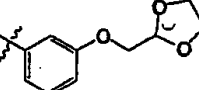
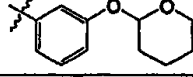
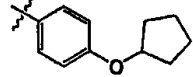
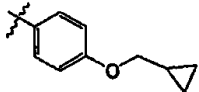
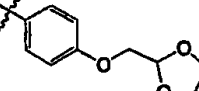
270	O	4-Cl	CH	O	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
271	O	4-Cl	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₅ O-C ₆ H ₄	
272	O	4-Cl	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)O-C ₆ H ₄	
273	O	4-Cl	CH	O	CH ₃		
274	O	4-Cl	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
275	O	4-Cl	CH	O	CH ₃		
276	O	4-Cl	CH	O	CH ₃		
277	O	3-F	CH	O	CH ₃	3-CH ₂ =CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
278	O	3-F	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄	
279	O	3-F	CH	O	CH ₃		
280	O	3-F	CH	O	CH ₃		
281	O	3-F	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
282	O	3-F	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
283	O	3-F	CH	O	CH ₃		
284	O	3-F	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
285	O	3-F	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₅ O-C ₆ H ₄	
286	O	3-F	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)O-C ₆ H ₄	
287	O	3-F	CH	O	CH ₃		
288	O	3-F	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ CH=CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
289	O	3-F	CH	O	CH ₃	4-CH ₂ =CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
290	O	3-F	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄	
291	O	3-F	CH	O	CH ₃		
292	O	3-F	CH	O	CH ₃		
293	O	3-F	CH	O	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
294	O	3-F	CH	O	CH ₃		
295	O	3-F	CH	O	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
296	O	3-F	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₅ O-C ₆ H ₄	
297	O	3-F	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)O-C ₆ H ₄	

Tabla 1k

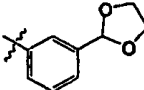
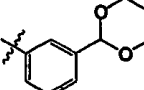
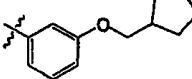
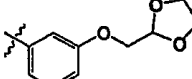
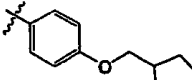
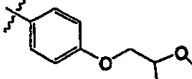
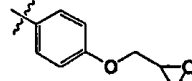
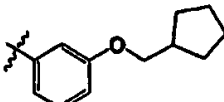
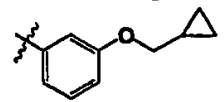
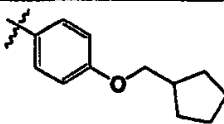
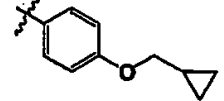
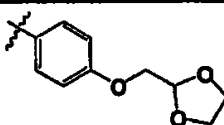
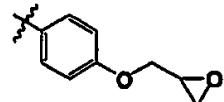
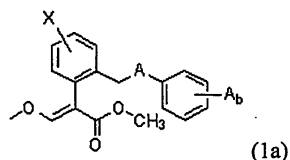
298	O	3-F	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄
299	O	3-F	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ CH=CHCH ₂ O-C ₆ H ₄
300	O	3-F	CH	O	CH ₃	
301	O	3-F	CH	O	CH ₃	
302	O	3-F	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃ O) ₂ CH-C ₆ H ₄
303	O	3-F	CH	O	CH ₃	3-HOCH ₂ -C ₆ H ₄
304	O	3-F	CH	O	CH ₃	3-FCH ₂ -C ₆ H ₄
305	O	4-F	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄
306	O	4-F	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄
307	O	4-F	CH	O	CH ₃	3-CH ₂ =CHCH ₂ O-C ₆ H ₄
308	O	4-F	CH	O	CH ₃	4-CH ₂ =CHCH ₂ O-C ₆ H ₄
309	O	4-F	CH	O	CH ₃	
310	O	4-F	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄
311	O	4-F	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄
312	O	4-F	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₅ O-C ₆ H ₄
313	O	4-F	CH	O	CH ₃	
314	O	4-F	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂ O-C ₆ H ₄
315	O	4-F	CH	O	CH ₃	
316	O	4-F	CH	O	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄
317	O	4-F	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄
318	O	4-F	CH	O	CH ₃	
319	O	4-F	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)O-C ₆ H ₄
320	O	4-F	CH	O	CH ₃	
321	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	3-HO-C ₆ H ₄
322	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄
323	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄
324	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₄ O-C ₆ H ₄
325	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₆ O-C ₆ H ₄
326	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₆ O-C ₆ H ₄
327	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ (CH ₂) ₇ O-C ₆ H ₄
328	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄

Tabla 11

329	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
330	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)O-C ₆ H ₄	
331	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₂ =CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
332	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	3-(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
333	CH ₂	H	CH	O	CH ₃		
334	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	3-CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
335	CH ₂	H	CH	O	CH ₃		
336	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₂ =CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
337	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₃ O-C ₆ H ₄	
338	CH ₂	H	CH	O	CH ₃		
339	CH ₂	H	CH	O	CH ₃		
340	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄	
341	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
342	CH ₂	H	CH	O	CH ₃		
343	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-C ₆ H ₄	
344	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ (CH ₂) ₅ O-C ₆ H ₄	
345	CH ₂	H	CH	O	CH ₃	4-CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)O-C ₆ H ₄	
346	CH ₂	H	CH	O	CH ₃		

Entre los compuestos de fórmula (1), se prefieren aquéllos en los que A es O u O-N=C(CH₃); X es H, F o Cl, Y es CH, Z es O, R¹ es metilo y R² es arilo sustituido o no sustituido.

5 Se prefieren particularmente aquéllos de fórmula (1a):



en la que,

A es O u O-N=C(CH₃);

X representa H, F o Cl;

10 A_b es al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógenos, haloalquilo C₁₋₄, haloalquenilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, dialcoxilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, alqueniloxilo C₂₋₈, alquiniloxilo C₂₋₄, cicloalquil C₃₋₆-

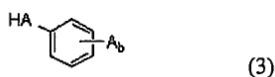
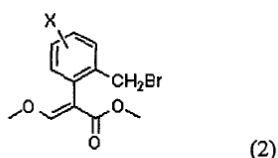
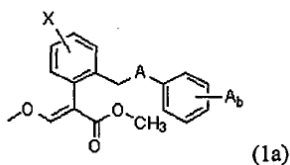
alcoxilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄-alcoxilo C₁₋₄, al menos un heterociclo C₂₋₅ que contiene N u O-alcoxilo C₁₋₄, 2-morfolinoetoxilo, 2-(piperidin-1-il)etoxilo), heteroarilo que contiene N sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido y aminoalquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido.

Los ejemplos específicos de los compuestos de fórmula (1) incluyen:

- 5 (E)-2-(2-((4-octilfenoxi)metil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((4-(ciclopropilmetoxi)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((4-(2-metoxietoxi)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((4-(aliloxi)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((4-(2-metoxietoxi)fenoxi)metil)-4-fluorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 10 (E)-2-(2-((4-(aliloxi)fenoxi)metil)-4-fluorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((4-(1-metilpropanoxi)fenoxi)metil)-4-fluorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((3-(2-morfolinoetoxi)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((3-(1,3-dioxan-2-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((4-(aliloxi)fenetil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 15 (E)-2-(((1E)-1-(3-(n-hexiloxi)fenil)etiliden)amino)oxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(((1E)-1-(3-(n-cianometiloxi)fenil)etiliden)amino)oxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((3-morfolinofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((3-morfolinofenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((3-(piperidin-1-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 20 (E)-2-(2-((4-(piperidin-1-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((3-(4-metilpiperizan-1-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((4-(N-isobutilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((4-(N-isobutil-N-metilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((4-(N-ciclopropilmetilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 25 (E)-2-(2-((4-(N-ciclopropilmetil-N-metilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((2-fluoro-4-morfolinofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((3-(morfolinometil)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((3-(N-metil-N-fenilamino)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 30 (E)-2-(2-((3-((4-metilpiperizan-1-il)metil)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
 (E)-2-(2-((5-(morfolino)piridin-2-iloxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo; y
 (E)-2-(2-((6-(morfolino)piridin-2-iloxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo.
 35 La composición de la invención también puede comprender sales fisiológica o farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (1) como principios activos. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sales solubles en agua y no tóxicas. Los ejemplos representativos de las mismas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y calcio; sales de amonio tales como sales de tetrametilamonio; sales de amina tales como sales de trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)-aminometano, lisina, arginina y N-metil-D-glucamina; sales de ácidos inorgánicos tales como sales de ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico; sales de ácidos orgánicos tales como sales de ácido acético, láctico, tartárico, benzoico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, isetiónico, glucurónico y glucónico; hidratos; y solvatos tales como alcoholatos (por ejemplo, etanolato).
 40
 45

El compuesto de fórmula (1) usado en la presente invención puede prepararse mediante el método descrito en la

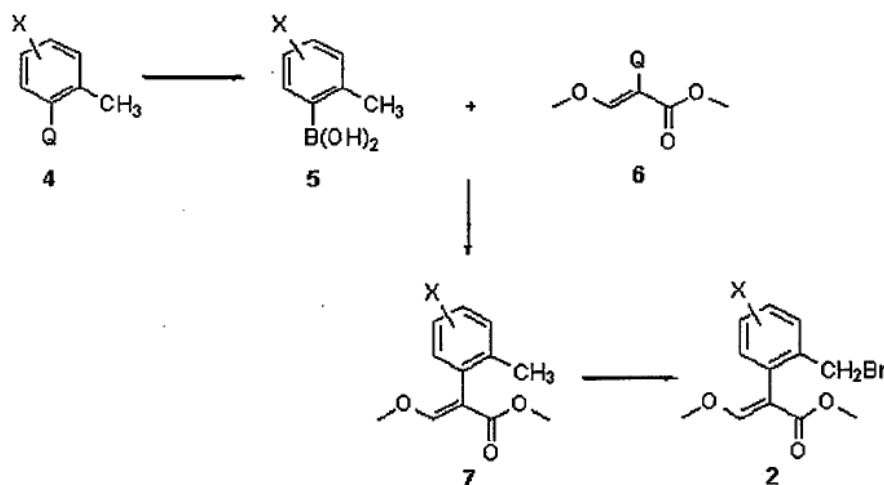
solicitud de patente europea n.º 278.595. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (1a) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (3) en presencia de una base.



en las que, X, Y, A y A_b tienen los mismos significados que se definieron anteriormente.

- 5 Además, el compuesto de fórmula (2) usado como material de partida en la reacción anterior puede prepararse tal como se muestra en el esquema de reacción 1:

Esquema de reacción 1



- 10 en el que, X tiene el mismo significado que se definió anteriormente; y Q es un halógeno tal como yodo, bromo y cloro.

- 15 Tal como se muestra en el esquema de reacción 1, el compuesto de fórmula (2) puede prepararse mediante el método que comprende las etapas de: hacer reaccionar el compuesto de haluro de arilo de fórmula (4) (preferiblemente, Q es yodo o bromo) con boronato de triisopropilo en presencia de una base tal como n-butil-litio, y tratar la mezcla resultante con una disolución ácida, por ejemplo, ácido clorhídrico, para formar el compuesto de fórmula (5) (véase W Li *et al.*, J. Org. Chem., 67, 5394, 2002); hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con α -halometoxiacrilato de metilo de fórmula (6) (preferiblemente, Q es yodo o bromo) que se prepara a partir de propionato de metilo como material de partida según los métodos dados a conocer en R. E. Ireland *et al.*, J. Org. Chem., 56, 3572, 1991 y D. M. Hodgson *et al.*, Synlett, 32, 1995, en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, Pd(OAc)₂ o Pd(PPh₃)₄ y una sal inorgánica, por ejemplo, K₂CO₃, Na₂CO₃, K₂PO₄ o Cs₂CO₃, para formar el compuesto de fórmula (7); y tratar el compuesto de fórmula (7) con N-bromosuccinimida.

Un compuesto particular de fórmula (2), (E)-2-(2-bromometilfenil)-3-metoxiacrilato de metilo (es decir, el compuesto de fórmula (2) en la que X es hidrógeno) puede prepararse mediante el método dado a conocer en la solicitud de patente europea n.º 278.595.

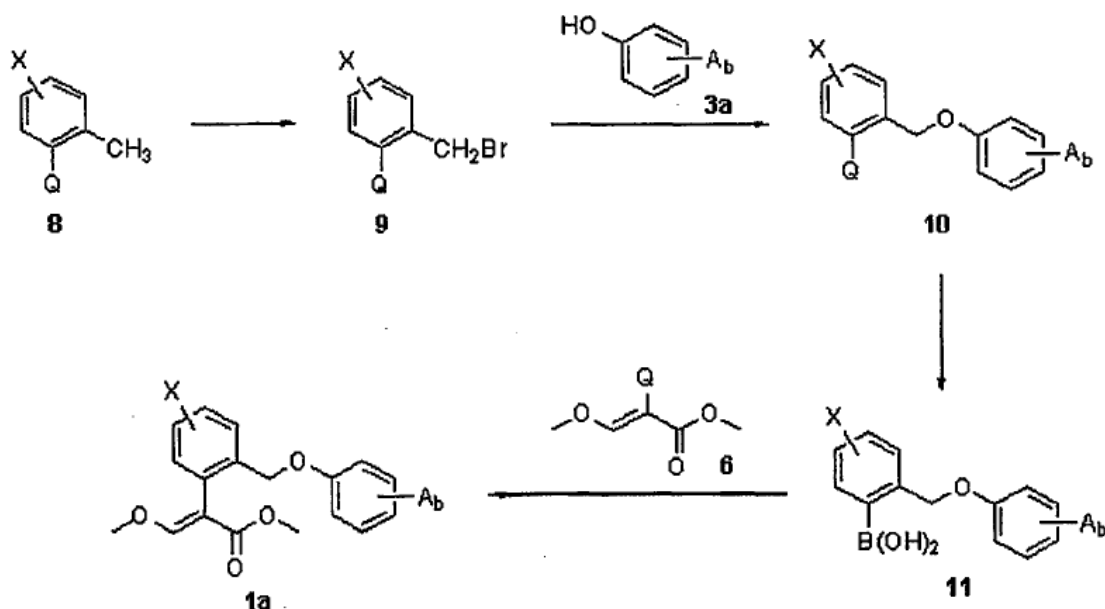
- 25 Los compuestos de fórmula (3) también pueden prepararse de manera convencional, y los que tienen O-N=C(CH₃)_{os} como grupo A en particular pueden obtenerse mediante el método dado a conocer en las patentes coreanas n.º

31195 y 31196, y aquéllos en los que A es oxígeno y A_b es amino, mediante el método dado a conocer en Hassen, J. *et al.*, Chemical Review, 102, 1359, 2002.

Además, el compuesto de fórmula (1a) puede prepararse según el procedimiento mostrado en el esquema de reacción 2:

5

Esquema de reacción 2



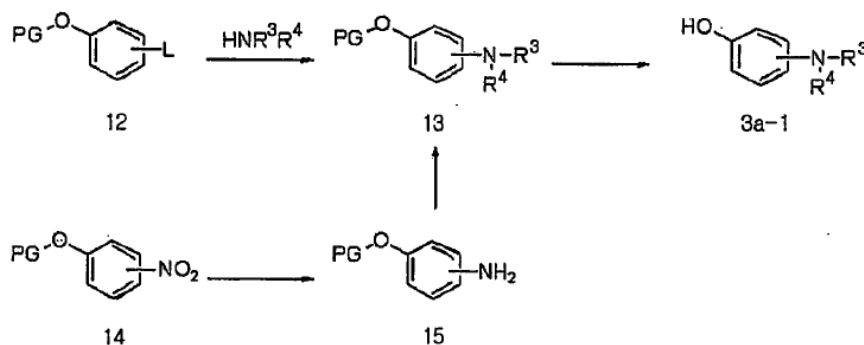
en el que, X, A_b y Q tienen los mismos significados que se definieron anteriormente.

Según el esquema de reacción 2, el compuesto de fórmula (1a) puede prepararse mediante el método que comprende las etapas de: tratar el compuesto de halotolueno de fórmula (8) (preferiblemente, Q es yodo o bromo) con N-bromosuccinimida para formar el compuesto de bromuro bencilo de fórmula (9); hacer reaccionar el compuesto de fórmula (9) con el compuesto de fenol de fórmula (3a) para formar el compuesto de fórmula (10); dejar que el compuesto de fórmula (10) reaccione con boronato de triisopropilo en presencia de una base, por ejemplo, n-butillitio y tratar la mezcla resultante con una disolución ácida, por ejemplo, ácido clorhídrico, para formar el compuesto de fórmula (11); y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (11) con el compuesto de fórmula (6) en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, Pd(OAc)₂ y Pd(PPh₃)₄ y una sal inorgánica, por ejemplo, K₂CO₃, Na₂CO₃, K₂PO₄ y Cs₂CO₃.

El compuesto de fórmula (3a) usado en el método anterior puede prepararse mediante un método conocido, el que tiene un grupo amino para A_b puede sintetizarse mediante el método dado a conocer en Hassen, J. *et al.*, Chemical Review, 102, 1359, 2002 y Wolfe, J. P. *et al.*, J. Org. Chem., 65, 1158, 2000, y el que tiene NR³R⁴ para A_b (el compuesto de fórmula (3a-1)) que puede prepararse según el procedimiento mostrado en el esquema de reacción 3.

20

Esquema de reacción 3



en el que, R³ y R⁴ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente; L es un halógeno u OSO₂CF₃; y PG es metilo, bencilo o trialquilsililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo o t-butildimetilsililo).

Es decir, el compuesto de fórmula (3a-1) puede prepararse mediante aminación del compuesto de fórmula (12),

25

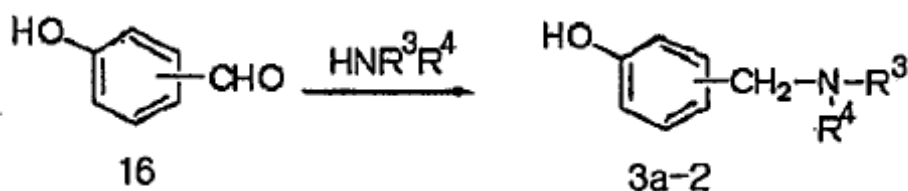
seguido por desprotección del compuesto de fórmula (13) obtenido a partir de la aminación.

La aminación del compuesto de fórmula (12) puede llevarse a cabo mediante un método de aminación convencional (véase Smith, M. B. *et al.*, *Advanced Organic Chemistry*, 5ª ed., págs. 850-893, 2001) y la desprotección puede llevarse a cabo mediante un método de desprotección convencional (véase Greene, T. W. *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., págs. 23-148, 1999). La aminación puede llevarse a cabo en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de paladio, una base y un ligando de fosfina. Los catalizadores de paladio a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Los ligandos de fosfina a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), tri-*o*-tolilfosfina, tri-*t*-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, bis[(2-difenilfosfino)-fenil]éter (DPEphos), 2-diciclohexilfosfanil-2'-dimetilaminobifenilo, 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, 9,9'-dimetil-4,6-bis(difenilfosfino)xanteno (Xanthaphos) y un racemato de los mismos. Las bases a modo de ejemplo incluyen *t*-butóxido de sodio (*t*-BuONa) y una sal inorgánica (por ejemplo, K₂CO₃, Na₂CO₃, K₂PO₄ o Cs₂CO₃). Los disolventes inertes a modo de ejemplo incluyen 1,4-dioxano, tolueno, benceno, acetonitrilo, dimetilformamida y tetrahydrofrano. El catalizador de paladio y el ligando de fosfina pueden usarse en cantidades catalíticas, preferiblemente en cantidades que oscilan entre el 0,1 y el 10% en moles basándose en el compuesto de fórmula 12. La aminación puede llevarse a cabo a de 80 a 150°C durante de 3 a 30 minutos bajo un gas inerte tal como argón o nitrógeno.

Además, tal como se muestra en el esquema de reacción 3, el compuesto de fórmula 13 puede prepararse mediante reducción de un compuesto que contiene grupo nitro de fórmula 14, seguido por una alquilación del compuesto que contiene amino resultante, es decir, el compuesto de fórmula 15.

Además, el compuesto de fórmula (3a) que tiene un grupo aminometilo sustituido (-CH₂-NR³R⁴) para A_b (el compuesto de fórmula (3a-2)) puede prepararse mediante un método tal como se muestra en el esquema de reacción 4.

Esquema de reacción 4



en el que, R³ y R⁴ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente.

Es decir, el compuesto de fórmula (3a-2) puede prepararse mediante aminación del compuesto de aldehído de fórmula (16) de manera convencional. La aminación del esquema de reacción 4 puede llevarse a cabo en un disolvente inerte en presencia de un agente reductor. Los agentes reductores a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, borohidruro de sodio (NaBH₄), cianoborohidruro de sodio (NaBH₃CN) y triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OAc)₃).

El compuesto de fórmula (1) se usa en una composición farmacéutica para tratar o prevenir enfermedades óseas metabólicas, como principio activo, junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo incluyen excipientes, disgregantes, agentes edulcorantes, lubricantes y agentes aromatizantes. La composición de la invención puede comprender además otros componentes tales como vitamina C para potenciar la salud, si es necesario.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse de diversas formas tales como un comprimido, cápsula, polvo, gránulo y disolución tal como suspensión, emulsión y jarabe, y otras formas para la administración oral o parenteral. La composición farmacéutica de la invención puede administrarse en una dosis única o en dosis divididas. En el caso de la administración parenteral, una dosis diaria típica del principio activo oscila entre 0,5 y 5 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre 1 y 4 mg/kg de peso corporal, y en el caso de administración oral, entre 5 y 50 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre 10 y 40 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, debe entenderse que la cantidad del principio activo administrada realmente debería determinarse en vista de diversos factores relevantes incluyendo el estado que va a tratarse, la vía de administración elegida, la edad, el sexo y el peso corporal del paciente individual, y la gravedad del síntoma del paciente; y, por tanto, la dosis anterior no debe interpretarse como limitativa del alcance de la invención de ninguna manera.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición de bebida o comida sana para tratar o prevenir enfermedades óseas metabólicas tales como osteoporosis, que comprende el compuesto de fórmula (1) como principio activo. Las bebidas y comidas a modo de ejemplo a las que puede aplicarse el compuesto de fórmula (1) incluyen, pero no se limitan a, carnes, refrescos, chocolates, aperitivos, productos de confitería, pizza, fideos instantáneos, diversos fideos, chicles, helados, bebidas alcohólicas y formulaciones de vitaminas. En la composición

de bebida o comida sana, el compuesto de fórmula (1) puede emplearse en una cantidad que oscila entre el 0,1 y el 80% en peso de la composición.

La presente invención se describirá en detalle adicional con referencia a ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que la presente no está restringida por los ejemplos específicos.

5 **Ejemplo 1: Preparación de (E)-2-(2-((4-(ciclopropilmetil)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo (compuesto n.º 267)**

Etapa 1)

10 Se disolvieron 13,3 ml (0,1 mol) de 2-bromo-5-clorotolueno en 200 ml de THF anhidro, y se añadieron 27,7 ml (0,12 mol) de borato de triisopropilo al mismo. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta -78°C sobre un baño de nieve carbónica-acetona, se añadieron gota a gota 48 ml (0,12 mol) de n-BuLi 2,5 M (en hexano) a la misma durante 1 hora, se retiró el baño de nieve carbónica-acetona, y se añadieron 150 ml de HCl 3 N a la misma. Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora, y se extrajo dos veces la fase acuosa separada con porciones de 100 ml de acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución de salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se filtraron a presión reducida para eliminar el disolvente. Se recristalizó el residuo en acetato de etilo al 10%/hexano obteniendo 13,8 g (rendimiento del 81%) de ácido 4-cloro-2-metilborónico como un sólido blanco.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (dd, 1H, J = 5,7 Hz, 2,8 Hz), 7,28-7,26 (m, 2H), 2,76 (s, 3H)

Etapa 2)

20 Se colocaron sucesivamente 13,8 g (80 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 1, 3,1 g (2,7 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y 42,7 g (200 mmol) de K₃PO₄ en un matraz, y se añadieron 450 ml de dioxano y 90 ml de agua al mismo. Tras añadir 16,2 g (67 mmol) de (E)-2-yodo-3-metoxi-2-propenoato de metilo al mismo, se agitó la mezcla a 90°C durante 22 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron 200 ml de acetato de etilo a la misma. Se extrajo dos veces la fase acuosa separada con porciones de 50 ml de acetato de etilo, y se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con 100 ml de agua y 100 ml de una disolución de salmuera. Se secó la disolución resultante sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida. Se sometió el concentrado a cromatografía en columna usando una mezcla de acetato de etilo al 10%/hexano como eluyente obteniendo 12,6 g (rendimiento del 78%) de (E)-2-(4-cloro-2-metilfenil)-3-metoxiacrilato de metilo como un sólido.

25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (s, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)

30 Etapa 3)

35 Se disolvieron 9,7 g (40 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 2 en 200 ml de tetracloruro de carbono, y se añadieron 0,7 g (4 mmol) de AIBN y 7,9 g (44 mmol) de N-bromosuccinimida al mismo. Se sometió la mezcla a reflujo durante 5 horas, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se lavó dos veces la mezcla de reacción con 50 ml de agua y porciones de 50 ml de una disolución de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se destiló a presión reducida obteniendo (E)-2-(2-bromometil-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo que contenía una pequeña cantidad del material de partida como un aceite.

Etapa 4)

40 Se disolvieron 0,6 g (1,8 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 3 en 5 ml de acetonitrilo, 0,5 g (3,6 mmol) de K₂CO₃ y se añadieron 0,27 g (1,8 mmol) de 4-ciclopropilmetoxifenol al mismo, se sometió la mezcla resultante a reflujo durante 15 horas, y se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente. Al residuo, se le añadieron 30 ml de acetato de etilo, se lavó dos veces la mezcla resultante con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida. Se sometió el concentrado a cromatografía en columna obteniendo 0,6 g (rendimiento del 85%) de (E)-2-(2-((4-(ciclopropilmetoxi)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo como un sólido blanco.

45 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 4H), 4,85 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,27-1,22 (m, 1H), 0,65-0,59 (m, 2H), 0,35-0,30 (m, 2H)

Ejemplo 2: Preparación de (E)-2-(2-((4-(2-metoxietoxi)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo (compuesto n.º 274)

Etapa 1)

50 Se disolvieron 20,5 g (100 mmol) de 2-bromo-5-clorotolueno en 200 ml de tetracloruro de carbono, se añadieron 0,2 g (1 mmol) de AIBN y 19,6 g (110 mmol) de N-bromosuccinimida al mismo, se sometió la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se lavó dos veces la mezcla de reacción con 50 ml de agua y con 50 ml de una disolución de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se destiló a presión reducida obteniendo un aceite que contenía una pequeña cantidad del material de partida. Se disolvió el aceite en 20 ml de hexano, y se recristalizó a temperatura ambiente obteniendo 22,7 g (rendimiento del 80%) de 2-bromo-1-bromometil-5-clorobenceno.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) d 7,50 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 4,53 (s, 2H)

Etapa 2)

5 Se disolvieron 1,42 g (5 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 1 en 20 ml de acetonitrilo, se añadieron 1,38 g (10 mmol) de K₂CO₃ y 0,84 g (5 mmol) de 4-(2-metoxietoxi)fenol al mismo, que se sometió a reflujo durante 15 horas. Se destiló la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadieron 20 ml de acetato de etilo a la misma. Se lavó dos veces la mezcla resultante con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida. Se sometió el concentrado a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 20%/hexano obteniendo 1,76 g (rendimiento del 95%) de 1-(2-bromo-5-clorobenciloxi)-4-(2-metoxietoxi)benceno.

10 Etapa 3)

15 En un matraz, se disolvieron 1,8 g (4,8 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 2 en 10 ml de THF anhidro, y se añadieron 1,34 ml (5,8 mmol) de borato de triisopropilo al mismo. Se enfrió el matraz hasta -78°C sobre una bañía de nieve carbónica-acetona, se añadieron gota a gota 2,3 ml (5,8 mmol) de n-BuLi 2,5 M (en hexano) a la mezcla a lo largo de 15 min. Tras mantenerse la mezcla de reacción durante 1 hora, se retiró el bañía de nieve carbónica-acetona, y se añadieron 5 ml de HCl 2 N a la mezcla. Tras agitar la mezcla durante 1 hora, se separó la fase acuosa y se extrajo dos veces con porciones de 10 ml de acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución de salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se filtraron a presión reducida para eliminar el disolvente. Se recristalizó el residuo en acetato de etilo/hexano obteniendo 1,12 g (rendimiento del 69%) de ácido 2-((4-(2-metoxietoxi)fenoxi)metil)-4-clorofenilborónico.

20 Etapa 4)

25 Se colocaron 1,1 g (3,3 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 3, 0,17 g (0,15 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y 1,96 g (9,0 mmol) de K₃PO₄ en un matraz, y se añadieron 5 ml de dioxano y 1 ml de agua al mismo. Tras añadir 0,73 g (3,0 mmol) de (E)-2-yodo-3-metoxi-2-propenoato de metilo al mismo, se agitó la mezcla resultante a 90°C durante 22 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, y se añadieron 10 ml de acetato de etilo a la misma. Se separó la fase acuosa y se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo, y se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con 20 ml de agua y luego con 20 ml de una disolución de salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 20%/ hexano como eluyente obteniendo 0,87 g (rendimiento del 71%) de (E)-2-((4-(2-metoxietoxi)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo.

30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) d 7,58 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,06 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,44 (s, 3H)

35 Se realizaron procedimientos similares a los ejemplos 1 y 2 para obtener los derivados de alfa-arilmtoxiacrilato tal como se muestra en las tablas 1a a 1l, y los resultados del análisis de EM y ¹H-RMN de los compuestos representativos obtenidos se muestran en la tabla 2a a 2c.

Tabla 2a

N° de comp.	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (ppm)	EM (m/e) (M ⁺ , int)
15	7.58 (s, 1H), 7.51-6.88 (m, 8H), 5.15 (s, 2H), 3.97 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.58-1.26 (m, 6H), 0.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)	139 (12), 348 (31), 145 (71), 43 (100)
20	7.58 (s, 1H), 7.56-6.91 (m, 8H), 5.15 (s, 2H), 4.14 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.60-2.57 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)	168 (21), 377 (57), 145 (100), 43 (61)
133	7.58 (s, 1H), 7.56-6.85 (m, 8H), 5.33 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.31 (s, 6H)	372 (24), 205 (56), 145 (100), 102 (29)
161	7.56 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.23 (dd, $J = 10.9$ Hz, 5.0 Hz, 2H), 3.95 (td, $J = 12.3$ Hz, 2.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 2H)	384 (21), 205 (39), 145 (100), 103 (25)
170	7.58 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 6.91-6.83 (m, 3H), 5.51 (qd, $J = 47.7$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.59 (dd, $J = 23.9$ Hz, 6.4 Hz, 3H)	344 (31), 145 (100), 130 (22), 102 (37)
172	7.57 (s, 1H), 7.56-6.74 (m, 8H), 4.89 (s, 2H), 4.65-4.64 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.82-1.56 (m, 8H)	382 (22), 204 (29), 144 (100), 130 (14), 68 (22), 41 (41)
174	7.57 (s, 1H), 7.56-6.79 (m, 8H), 4.90 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.01-2.01 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)	370 (13), 205 (22), 144 (100), 131 (11), 102 (11), 56 (29), 41 (27)
175	7.58 (s, 1H), 7.57-6.79 (m, 8H), 4.90 (s, 2H), 4.19-4.03 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	370 (24), 204 (34), 144 (100), 56 (26), 41 (26)
178	7.57 (s, 1H), 7.56-6.77 (m, 8H), 5.93-5.82 (m, 1H), 5.17-5.07 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.94 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.40 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H)	368 (18), 205 (57), 145 (100), 131 (21), 114 (17), 103 (14), 55 (25)
179	7.57 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.82 (s, 4H), 6.12-5.94 (m, 1H), 5.38 (dd, $J = 17.4$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 10.5$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)	354 (18), 204 (18), 145 (100), 130 (24), 114 (14), 41 (19)
183	7.58 (s, 1H), 7.56-6.80 (m, 8H), 4.90 (s, 2H), 3.98 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)	342 (25), 205 (21), 145 (100)
192	7.87 (s, 1H), 7.57-6.77 (m, 8H), 4.90 (s, 2H), 3.85 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)	356 (24), 205 (64), 145 (100), 102 (43)

Tabla 2b

197	7.58 (s, 1H), 7.57~7.09 (m, 5H), 6.51~6.46 (m, 3H), 5.92~5.71 (m, 1H), 5.05~4.95 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.91 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.11~2.00 (m, 2H), 1.81~1.71 (m, 2H), 1.55~1.26 (m, 6H)	424 (21), 205 (71), 144 (100), 130 (42), 102 (51)
201	7.58 (s, 1H), 7.56~7.53 (m, 1H), 7.34~7.28 (m, 2H), 7.18~7.09 (m, 2H), 6.49~6.47 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 3.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.77~1.70 (m, 2H), 1.43~1.26 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H)	412 (13), 321 (48), 144 (100), 102 (44)
205	7.59 (s, 1H), 7.54~6.86 (m, 8H), 5.75~5.54 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.55~2.20 (m, 2H), 1.70 (t, $J = 18.9$ Hz, 3H)	408 (24), 205 (100), 130 (47), 115 (30), 102 (26)
206	7.60 (s, 1H), 7.59~6.85 (m, 8H), 5.97~5.79 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.15~2.68 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)	386 (21), 205 (55), 145 (100), 130 (21)
211	7.61 (s, 1H), 7.60~6.49 (m, 8H), 6.18~5.91 (m, 1H), 5.31 (dd, $J = 11.4$ Hz, 7.0 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.46 (t, $J = 1.6$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)	354 (35), 204 (41), 144 (100), 130 (30), 102 (45), 41 (67)
215	7.58 (s, 1H), 7.57~6.48 (m, 8H), 4.92 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80~3.70 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 0.54~0.41 (m, 5H)	368 (75), 205 (65), 144 (100), 129 (35), 102 (35)
217	7.59 (s, 1H), 7.58~6.48 (m, 8H), 5.58~5.41 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 18.6$ Hz, 6H)	382 (18), 214 (22), 205 (79), 144 (100), 102 (26), 69 (16)
219	7.59 (s, 1H), 7.58~6.47 (m, 8H), 4.93 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.09~2.01 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)	370 (55), 205 (48), 144 (100), 130 (22), 102 (32)
220	7.58 (s, 1H), 7.57~6.47 (m, 8H), 4.93 (s, 2H), 3.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.79~1.25 (m, 8H), 0.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H)	398 (56), 204 (46), 144 (100), 130 (14), 102 (17), 43 (21)
221	7.58 (s, 1H), 7.57~6.46 (m, 8H), 4.93 (s, 2H), 4.37~4.21 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.81~1.64 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.95 (t, J $= 7.4$ Hz, 3H)	370 (46), 204 (39), 144 (100), 102 (28)
222	7.60 (s, 1H), 7.59~6.47 (m, 8H), 4.96 (s, 2H), 4.83~4.72 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.92~1.59 (m, 8H)	382 (47), 205 (69), 144 (100), 102 (24)
234	7.58 (s, 1H), 7.56~6.46 (m, 8H), 4.93 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H)	427 (14), 100 (100), 55 (25), 41 (26)

Tabla 2c

262	8.45 (s, 1H), 8.30-6.01 (m, 7H), 4.92 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.96 (br s, 1H)	362 (21), 238 (41), 178 (100), 136 (38), 101 (37)
264	7.58 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.1$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.82 (s, 4H), 6.17-5.91 (m, 1H), 5.38 (dd, $J = 17.1$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 10.2$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.47 (td, $J = 5.3$ Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)	388 (22), 239 (67), 178 (75), 136 (43), 41 (100)
267	7.58 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.1$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.83 (s, 4H), 4.85 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 0.64-0.35 (m, 5H)	402 (42), 239 (60), 178 (100), 136 (34), 55 (43)
269	7.57 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.1$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (s, 4H), 5.51-5.34 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)	416 (41), 239 (54), 178 (100),
271	7.58 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (s, 4H), 4.85 (s, 2H), 3.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.78-1.26 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 4.1$ Hz, 3H)	432 (21), 239 (52), 179 (100), 145 (42), 43 (84)
274	7.58 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.1$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (s, 4H), 4.85 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (s, 3H)	406 (16), 239 (69), 179 (100), 136 (40), 59 (43)
319	7.58 (s, 1H), 7.34-6.46 (m, 7H), 4.86 (s, 2H), 4.37-4.21 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.81-1.64 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	388 (18), 223 (100), 163 (75), 59 (41)

Ejemplo 3: Preparación de (E)-2-[2-((3-morfolinofenoxi)metil)-4-clorofenil]-3-metoxiacrilato de metilo (compuesto n.º 386)

5 Etapa 1)

Método 1

10 Se colocaron 526 mg (2.0 mmol) de 1-(benciloxi)-3-bromobenceno, 209 μ l (2.4 mmol) de morfolina, 283 mg (2.8 mmol) de t-butoxido de sodio, 9 mg (0.005 mmol) de tris(dibencilidin-acetona)dipaladio (0) y 19 mg (0.015 mmol) de (\pm)-BINAP en un matraz, se añadieron 5 ml de tolueno a los mismos, y se agitó la mezcla a 80°C durante 20 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de acetato de etilo a la misma, y se filtró a través de Cellite. Se concentró el filtrado resultante a presión reducida, y se sometió el residuo a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 30%/hexano como eluyente obteniendo 430 mg (rendimiento del 80%) de 4-(3-(benciloxi)fenil)morfolina.

Método 2

Se repitió el procedimiento del método 1 excepto porque se realizó la reacción a 120°C durante 10 min. en un reactor de microondas hermético obteniendo 450 mg (rendimiento del 85%) de 4-(3-(benciloxi)fenil)morfolina.

5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,32 (m, 5H), 7,18 (t, 1H, J= 8,7 Hz), 6,55-6,53 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 3,84 (t, 4H, J= 4,7 Hz), 3,14 (t, 4H, J= 4,9 Hz)

Etapa 2)

10 Se disolvieron 400 mg (1,4 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 1 en una mezcla de 10 ml de metanol y 5 ml de acetato de etilo, y se añadieron 32 mg de paladio al 10%/carbono al mismo. Se colocó la mezcla en un reactor de hidrogenación, se mantuvo bajo una presión de hidrógeno de 30 a 40 psi durante 36 horas, se filtró a través de Cellite, y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna usando metanol al 5%/cloruro de metileno como eluyente obteniendo 240 mg (rendimiento del 80%) de 3-morfolinofenol como una forma sólida.

P.F.: 116-118°C;

15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (t, 1H, J= 8,3 Hz), 6,50 (dd, 1H, J= 8,3, 2,5 Hz), 6,40-6,32 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 3,85 (t, 4H, J= 4,8 Hz), 3,15 (t, 4H, J= 4,8 Hz);

EM (EI) M^+ calc. 179,0946 para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, hallado 179

Etapa 3)

20 Se disolvieron 58 mg (0,42 mmol) de (E)-2-(2-bromometil-4-cloro)fenil-3-metoxiacrilato de metilo en 2 ml de acetonitrilo, se añadieron 110 mg (0,84 mmol) de K_2CO_3 y 50 mg (0,28 mmol) de 3-morfolinofenol al mismo, y se sometió la mezcla a reflujo durante 15 horas. Se destiló la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadieron 10 ml de acetato de etilo a la misma. Se lavó dos veces la mezcla resultante con agua, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y se concentró a presión reducida. Se sometió el concentrado a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 20%/hexano como eluyente obteniendo 70 mg (rendimiento del 60%) de (E)-2-[2-((3-morfolinofenoxi)metil)-4-clorofenil]-3-metoxiacrilato de metilo como un aceite.

25 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (s, 1H), 7,56-7,09 (m, 4H), 6,54-6,39 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 3,87-3,83 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,07-3,02 (m, 4H);

EM (EI) M^+ calc. 417,1343 para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClNO}_5$, hallado 417

Ejemplo 4: Preparación de (E)-2-[2-((3-(piperidin-1-il)fenoxi)metil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo (compuesto n.º 388)

30 Etapa 1)

35 Se disolvieron 10,91 g (100 mmol) de 3-aminofenol en 100 ml de tolueno, y se añadieron al mismo 18,5 g (220 mmol) de bicarbonato de sodio y 16,0 ml (110 mmol) de 1,5-dibromopentano a los mismos, seguido por reflujo de la mezcla resultante durante 17 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadieron 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo a la misma. Se separó la fase acuosa, se extrajo dos veces con porciones de 100 ml de acetato de etilo, y se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, y se concentraron a presión reducida. Se sometió el concentrado a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 20%/hexano como eluyente obteniendo 12,9 g (rendimiento del 73%) de 3-(piperidin-1-il)fenol como un sólido.

P.F.: 112-114°C;

40 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (t, 1H, J= 7,9 Hz), 6,52 (dd, 1H, J= 8,3, 2,3 Hz), 6,41 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 6,26 (dd, 1H, J = 8,2, 2,4 Hz), 4,60 (s, 1H), 3,17-3,12 (m, 4H), 1,69-1,55 (m, 6H);

EM (EI) M^+ calc. 177,1154 para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$, hallado 177

Etapa 2)

45 Se disolvieron 96 mg (0,33 mmol) de (E)-2-(2-bromometil)fenil-3-metoxiacrilato de metilo en 2 ml de acetonitrilo, y se añadieron 58 mg (0,42 mmol) de K_2CO_3 y 50 mg (0,28 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 1 al mismo, seguido por reflujo de la mezcla durante 15 horas. Se destiló la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadieron 10 ml de acetato de etilo a la misma. Se lavó dos veces la mezcla resultante con agua, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 20%/cloruro de hexano como eluyente obteniendo 56 mg (rendimiento del 52%) de (E)-2-[2-((3-(piperidin-1-il)fenoxi) metil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo como un sólido blanco.

50 P.F.: 64-66°C;

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (s, 1H), 7,53-7,06 (m, 5H), 6,55-6,34 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,15-3,10 (m, 4H), 1,68-1,54 (m, 6H);

EM (EI) M⁺ calc. 381,194 para C₂₃H₂₇NO₄, hallado 381 (10, M⁺), 205 (11), 145 (36), 43 (100)

Ejemplo 5: Preparación de (E)-2-[2-((4-(N-isobutilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo (compuesto n.º 425) y (E)-2-[2-((4-(N-isobutil-N-metilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo (compuesto n.º 426)

5 Etapa 1)

Se disolvieron 1,2 g (3,6 mmol) de (E)-2-(2-bromometil)fenil-3-metoxiacrilato de metilo en 20 ml de acetonitrilo, se añadieron 1,0 g (7,2 mmol) de K₂CO₃ y 0,57 g (3,6 mmol) de 2-fluoro-4-nitrofenol al mismo, seguido por reflujo de la mezcla durante 15 horas. Se destiló la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar el disolvente, se añadieron 50 ml de acetato de etilo a la misma. Se lavó dos veces la mezcla resultante con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 30%/hexano como eluyente obteniendo 1,07 g (rendimiento del 82%) de (E)-2-[2-((2-fluoro-4-nitrofenoxi)metil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo como un sólido blanco.

Etapa 2)

15 Se disolvieron 1,0 g (2,7 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 1 en una mezcla de 5 ml de metanol y 5 ml de acetato de etilo, y se añadieron 200 mg de paladio al 10%/carbono al mismo. Se colocó la mezcla resultante en un reactor de hidrogenación, y se introdujo gas hidrógeno en el mismo con agitación de la mezcla durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Cellite, y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 40%/hexano como eluyente obteniendo 0,84 g (rendimiento del 92%) de (E)-2-[2-((2-fluoro-4-aminofenoxi)metil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo.

20 Etapa 3)

Se disolvieron 150 mg (0,45 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 2 en 2 ml de cloruro de metileno, se añadieron 134 mg (0,63 mmol) de NaBH(OAc)₃ y 41 µl (0,45 mmol) de isobutilaldehído al mismo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, se trató la mezcla de reacción con un bicarbonato de sodio saturado, y se separó la fase acuosa, y se extrajo dos veces con porciones de 10 ml de cloruro de metileno. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se concentraron a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 20%/hexano como eluyente obteniendo 103 mg (rendimiento del 60%) de (E)-2-[2-((4-(N-isobutilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo como un aceite.

25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,38-6,21 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,54 (sa, 1H), 2,83 (d, J= 6,6, 2H), 1,88-1,79 (m, 1H), 0,96-0,94 (m, 6H)

Etapa 4)

35 Se disolvieron 70 mg (0,18 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 3 en 1,5 ml de cloruro de metileno, y se añadieron 57 mg (0,27 mmol) de NaBH(OAc)₃ y 30 µl (0,40 mmol) de formaldehído al mismo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 22 horas, se trató la mezcla de reacción con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, y se separó la fase acuosa y se extrajo dos veces con 10 ml de cloruro de metileno. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se concentraron a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 20%/hexano como eluyente obteniendo 50 mg (rendimiento del 73%) de (E)-2-[2-((4-(N-isobutil-N-metilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo como un aceite.

40 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 6,45-6,23 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,98 (d, J= 7,2, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H), 0,91-0,88 (m, 6H)

Ejemplo 6: Preparación de (E)-2-[2-((3-(morfolinometil)fenoxi)-metil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo (compuesto n.º 404)

Etapa 1)

45 Se disolvieron 1,2 g (4,0 mmol) de (E)-2-(2-bromometil)fenil-3-metoxiacrilato de metilo en 20 ml de acetonitrilo, se añadieron 1,11 g (8,0 mmol) de K₂CO₃ y 0,59 g (4,8 mmol) de 3-hidroxibenzaldehído al mismo, seguido por reflujo de la mezcla durante 15 horas. Se destiló la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadieron 50 ml de acetato de etilo a la misma. Se lavó dos veces la mezcla resultante con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 30%/hexano como eluyente obteniendo 0,98 g (rendimiento del 75%) de (E)-2-[2-((3-formilfenoxi)metil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo como un sólido blanco.

Etapa 2)

55 Se disolvieron 326 mg (1,0 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 1 en 5 ml de cloruro de metileno, y se añadieron 297 mg (1,4 mmol) de NaBH(OAc)₃ y 87 µl (1,0 mmol) de morfolina al mismo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se trató la mezcla de reacción con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada, y se separó la fase acuosa, y se extrajo dos veces con porciones de 20 ml de cloruro de metileno. Se

combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se concentraron a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna usando metanol al 3%/cloroformo como eluyente obteniendo 385 mg (rendimiento del 97%) de (E)-2-[2-((3-(morfolinometil)fenoxi)metil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo como un aceite.

5 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,80-6,79 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 4H)

Ejemplo 7: Preparación de (E)-2-[2-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-ilo)metil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo (compuesto n.º 415)

Etapa 1)

Método 1

10 En un reactor de microondas secado, se colocaron 526 mg (2,0 mmol) de 2-(benciloxi)-6-bromopiridina y 1,70 ml (20 mmol) de pirrolidina, y se hizo reaccionar la mezcla usando microondas a 150°C durante 10 min. Se mezcló la mezcla de reacción con 20 ml de agua, se extrajo dos veces con porciones de 100 ml de acetato de etilo, y se separó la fase orgánica, se secó sobre anhidro y se mantuvo a presión reducida para eliminar el disolvente. Se sometió el residuo así obtenido a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 10%/hexano como eluyente obteniendo 485 mg (rendimiento del 95%) de 2-(benciloxi)-6-(pirrolidin-1-il)piridina.

Método 2

20 En un reactor de microondas secado en el que se introdujo un gas argón, se colocaron 526 mg (2,0 mmol) de 2-(benciloxi)-6-bromopiridina, 200 µl (2,4 mmol) de pirrolidina, 283 mg (2,8 mmol) de t-butoxido de sodio, 9 mg (0,005 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,5% en moles de Pd), 19 mg (0,015 mmol, 1,5% en moles) de (±)-BINAP y 3 ml de tolueno, seguido por agitación y reacción de la mezcla usando microondas a 120°C durante 10 min. Se diluyó la mezcla de reacción con 20 ml de acetato de etilo, se filtró a través de Cellite, y se mantuvo a presión reducida para eliminar el disolvente. Se sometió el residuo a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 10%/hexano como eluyente obteniendo 470 mg (rendimiento del 92%) de 2-(benciloxi)-6-(pirrolidin-1-il)piridina.

25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,23 (m, 6H), 6,03-5,99 (m, 1H), 5,89-5,85 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,45-3,39 (m, 4H), 2,00-1,93 (m, 4H);

EM (EI) M⁺ calc. 164,095 para C₉H₁₂N₂O, hallado 254 (23, M⁺), 163 (52), 91 (100), 70 (40), 65 (40)

Etapa 2)

30 Se disolvieron 450 mg (1,7 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 1 en una mezcla de 5 ml de metanol y 5 ml de acetato de etilo, y se añadieron 30 mg de paladio al 10%/carbono a la misma. Se colocó la mezcla resultante en un reactor de hidrogenación y se introdujo gas hidrógeno en el mismo con agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Cellite, y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 50%/hexano como eluyente obteniendo 260 mg (rendimiento del 92%) de 6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-ol.

35 P.F.: 154-158°C;

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (td, 1H, J = 8,7, 0,8 Hz), 5,75-5,70 (m, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,45-3,39 (m, 4H), 2,00-1,93 (m, 4H);

EM (EI) M⁺ calc. 164,095 para C₉H₁₂N₂O, hallado 164 (52, M⁺), 135 (45), 70 (85), 66 (28), 43 (100)

Etapa 3)

40 En un reactor secado, se añadieron 63 mg (0,46 mmol) de K₂CO₃ y 50 mg (0,30 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 2 a 4 ml de acetonitrilo. Se agitó la mezcla resultante durante 20 min., y se añadieron 104 mg (0,36 mmol) de (E)-2-(2-bromometil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo a la misma. Se sometió la mezcla resultante a reflujo durante 16 horas, se enfrió, se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente, y entonces se añadieron 10 ml de acetato de etilo a la misma. Se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna usando acetato de etilo al 30%/hexano como eluyente obteniendo 70 mg (rendimiento del 64%) de (E)-2-[2-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-ilo)metil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo.

45 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H), 7,56-7,13 (m, 5H), 5,97-5,25 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 4H), 2,04-1,92 (m, 4H);

50 EM (EI) M⁺ calc. 368,1736 para C₂₁H₂₄N₂O₄, hallado 368 (31, M⁺), 205 (44), 163 (46), 145 (100), 103 (36), 40 (74)

Se realizaron procedimientos similares a los ejemplos 3 a 7 para obtener diversos derivados de alfa-arilmetoxiacrilato, y los resultados del análisis de EM y ¹H-RMN de los compuestos representativos así obtenidos se mostraron en las tablas 3a a 3n.

Tabla 3a

N.º de comp.	Estructura	¹ H-RMN (CDCl ₃ , TMS) δ (ppm)	EM (m/z, intensidad relativa)	p.f. (°C)
347		7.57(s, 1H), 7.54-7.51(m, 1H), 7.36-7.33(m, 1H), 7.31-7.26(m, 1H), 7.18-7.15(m, 1H), 6.85-6.81(m, 4H), 4.91(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.77-3.73(m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.61-3.58(m, 2H), 3.05-2.99(m, 4H), 2.13(s, 3H)		
348		7.59(s, 1H), 7.53-7.26(m, 5H), 6.14-6.10(m, 2H), 5.21(s, 2H), 3.81-3.79(m, 4H), 3.77(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.44-3.41(m, 4H)	384(34, M ⁺), 205(41), 179(33), 145(100), 130(29), 103(29)	
349		7.58(s, 1H), 7.56-7.09(m, 5H), 6.54-6.39(m, 3H), 4.95(s, 2H), 3.87-3.83(m, 4H), 3.81(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.07-3.02(m, 4H)		
350		7.58(s, 1H), 7.56-7.53(m, 1H), 7.35-7.27(m, 2H), 7.19-7.12(m, 3H), 6.85-6.81(m, 2H), 4.95(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.57(s, 2H), 1.78-1.69(m, 1H), 0.88-0.85(m, 2H), 0.39-0.29(m, 2H)		
351		7.57(s, 1H), 7.55-7.52(m, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.23-7.13(m, 3H), 6.85-6.81(m, 2H), 4.93(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.34(t, J=6.7, 2H), 1.55-1.19(m, 8H), 0.84(t, J=6.3, 3H)		
352		7.57(s, 1H), 7.54-7.17(m, 6H), 6.83-6.78(m, 1H), 6.61-6.56(m, 1H), 4.87(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.19-3.11(m, 4H), 1.50-1.26(m, 8H), 0.95-0.88(m, 6H)		
353		7.57(s, 1H), 7.55-7.26(m, 3H), 7.17-7.13(m, 1H), 6.79-6.75(m, 2H), 6.55-6.51(m, 2H), 4.87(s, 2H), 4.02(b, 1H), 3.80(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.04(t, J=6.9, 2H), 1.62-1.39(m, 4H), 0.94(t, J=7.1, 3H)		

Tabla 3b

354		7.57(s, 1H), 7.56-7.54(m, 1H), 7.34-7.17(m, 5H), 6.82-6.77(m, 1H), 6.68-6.62(m, 1H), 5.56-5.48(m, 4H), 4.87(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.74-3.70(m, 4H), 3.69(s, 3H), 1.69-1.66(m, 6H)		
355		7.56(s, 1H), 7.55-7.53(m, 1H), 7.33-7.29(m, 2H), 7.16-7.14(m, 1H), 6.79-6.76(m, 2H), 6.60- 6.56(m, 2H), 5.66-5.61(m, 2H), 4.87(s, 2H), 4.01(b, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.62(d, $J=5.6$, 2H), 1.70-1.68(m, 3H)		
356		7.57(s, 1H), 7.56-7.54(m, 1H), 7.31-7.26(m, 2H), 7.17-7.13(m, 1H), 6.82-6.71(m, 4H), 4.89(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.16-3.14(m, 4H), 1.08-0.95(m, 2H), 0.48-0.46(m, 4H), 0.17- 0.15(m, 4H)		
357		7.56(s, 1H), 7.55-7.53(m, 1H), 7.31-7.25(m, 2H), 7.15-7.11(m, 1H), 6.78-6.75(m, 2H), 6.56- 6.53(m, 2H), 4.87(s, 2H), 4.01 (b, 1H), 3.81(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.89(d, $J=6.9$, 2H), 1.16- 1.04(m, 1H), 0.54-0.51(m, 2H), 0.21-0.20(m, 2H)		
358		7.57(s, 1H), 7.55-7.53(m, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.17-7.13(m, 1H), 6.81-6.75(m, 2H), 6.55- 6.51(m, 2H), 4.87(s, 2H), 4.03 (b, 1H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.05(t, $J=7.3$, 2H), 1.56- 1.51(m, 1H), 1.50-1.43(m, 2H), 0.95-0.91(m, 6H)		
359		7.57(s, 1H), 7.55-7.52(m, 1H), 7.36-7.25(m, 2H), 7.17-7.13(m, 1H), 6.86-6.73(m, 3H), 6.59- 6.54(m, 1H), 4.89(s, 2H), 4.01 (b, 1H), 3.82(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.63-3.14(m, 2H), 2.83- 2.67(m, 1H), 2.58-2.54(m, 2H)		

Tabla 3c

360		7.57(s, 1H), 7.55-7.53(m, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.17-7.13(m, 1H), 6.79-6.74(m, 2H), 6.54-6.50(m, 2H), 4.87(s, 2H), 4.02(b, 1H), 3.80(s, 3H), 3.69(s, 3H), 1.99-1.93(m, 1H), 1.71-1.59(m, 4H), 1.50-1.43(m, 4H)		
361		7.57(s, 1H), 7.55-7.53(m, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.17-7.12(m, 1H), 6.79-6.73(m, 2H), 6.56-6.50(m, 2H), 4.87(s, 2H), 4.01(b, 1H), 3.80(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.86(d, J=6.7, 2H), 1.88-1.82(m, 1H), 0.96(d, J=6.7, 6H)		
362		7.58(s, 1H), 7.57-7.53(m, 1H), 7.34-7.25(m, 2H), 7.17-7.12(m, 1H), 6.79-6.74(m, 2H), 6.52-6.49(m, 2H), 4.87(s, 2H), 4.02(b, 1H), 3.80(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.27-3.03(m, 1H), 1.58-1.41(m, 2H), 1.13(d, J=6.3, 3H), 0.93(t, J=7.5, 3H)		
363		7.57(s, 1H), 7.55-7.53(m, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.17-7.13(m, 1H), 6.80-6.75(m, 2H), 6.59-6.54(m, 2H), 4.88(s, 2H), 4.02(b, 1H), 3.80(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.58(t, J=4.9, 2H), 3.38(s, 3H), 3.22(t, J=5.3, 2H)		
364		7.58(s, 1H), 7.54-7.50(m, 1H), 7.34-7.13(m, 3H), 6.64-6.56(m, 3H), 4.87(s, 2H), 4.01(b, 1H), 3.82(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.89(d, J=6.7, 2H), 1.31-1.25(m, 1H), 0.97(d, J=6.5, 6H)		
365		7.58(s, 1H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.34-7.23(m, 2H), 7.18-7.13(m, 1H), 6.65-6.57(m, 3H), 4.86(s, 2H), 4.01(b, 1H), 3.82(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.34-3.28(m, 1H), 1.59-1.48(m, 2H), 1.14(d, J=6.3, 3H), 0.94(t, J=7.3, 3H)		

Tabla 3d

366		7.58(s, 1H), 7.54-7.49(m, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.18-7.13(m, 1H), 6.67-6.54(m, 3H), 4.87(s, 2H), 4.02(b, 1H), 3.82(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.59(t, $J=4.8$, 2H), 3.38(s, 3H), 3.25(t, $J=5.3$, 2H)		
367		7.59(s, 1H), 7.54-7.49(m, 1H), 7.35-7.26(m, 2H), 7.18-7.14(m, 1H), 6.89-6.79(m, 1H), 6.64-6.54(m, 2H), 5.87-5.70(m, 2H), 5.19-5.08(m, 4H), 4.87(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.67-3.64(m, 4H)		
368		7.58(s, 1H), 7.54-7.49(m, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.17-7.13(m, 1H), 6.66-6.57(m, 3H), 6.01-5.81(m, 1H), 5.31-5.13(m, 2H), 4.87(s, 2H), 4.01(b, 1H), 3.81(s, 3H), 3.81-3.72(m, 2H), 3.69(s, 3H)		
369		7.58(s, 1H), 7.54-7.50(m, 1H), 7.34-7.29(m, 2H), 7.18-7.13(m, 1H), 6.66-6.58(m, 3H), 4.87(s, 2H), 4.01(b, 1H), 3.82(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.07(t, $J=6.9$, 2H), 1.64-1.43(m, 4H), 0.95(t, $J=7.1$, 3H)		
370		7.59(s, 1H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.35-7.30(m, 2H), 7.18-7.14(m, 1H), 6.87-6.78(m, 1H), 6.63-6.54(m, 2H), 5.61-5.37(m, 4H), 4.89(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.56-3.54(m, 4H), 1.66-1.57(m, 6H)		
371		7.60(s, 1H), 7.58-7.50(m, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.19-7.13(m, 1H), 6.66-6.58(m, 3H), 5.69-5.58(m, 2H), 4.87(s, 2H), 4.01(b, 1H), 3.82(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.66-3.63(m, 2H), 1.71-1.68(m, 3H)		

Tabla 3e

372		7.59(s, 1H), 7.58-7.49(m, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.17-7.13(m, 1H), 6.66-6.56(m, 3H), 4.86(s, 2H), 4.01(b, 1H), 3.82(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.91(d, $J=6.9$, 2H), 1.25-1.09(m, 1H), 0.59-0.50(m, 2H), 0.26-0.20(m, 2H)		
373		7.58(s, 1H), 7.52-7.50(m, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.17-7.12(m, 1H), 6.64-6.58(m, 3H), 4.86(s, 2H), 4.03(b, 1H), 3.82(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.08(t, $J=7.3$, 2H), 1.54-1.48(m, 1H), 1.25-1.20(m, 2H), 0.95-0.85(m, 6H)		
374		7.57(s, 1H), 7.53-7.50(m, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.17-7.15(m, 1H), 6.75-6.73(m, 2H), 6.59-6.51(m, 2H), 4.87(s, 2H), 4.02(b, 1H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.04(t, $J=7.1$, 2H), 1.59-1.54(m, 2H), 1.32-1.25(m, 6H), 0.89-0.81(m, 3H)		
375		7.57(s, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.17-7.14(m, 1H), 6.80-6.75(m, 2H), 6.57-6.53(m, 2H), 6.01-5.84(m, 1H), 5.31-5.12(m, 2H), 4.87(s, 2H), 4.01(b, 1H), 3.81(s, 3H), 3.73-3.70(m, 2H), 3.68(s, 3H)		
376		7.70(s, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.38-7.26(m, 2H), 7.17-7.13(m, 1H), 6.84-6.75(m, 2H), 6.67-6.61(m, 2H), 5.93-5.74(m, 2H), 5.21-5.10(m, 4H), 4.87(s, 2H), 3.85-3.80(m, 7H), 3.68(s, 3H)		
377		7.57(s, 1H), 7.55-7.52(m, 1H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.17-7.03(m, 1H), 6.28-6.20(m, 4H), 4.91(s, 2H), 4.08(b, 1H), 3.81(s, 3H), 3.59-3.56(m, 2H), 3.70(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.26-3.23(m, 2H)		

Tabla 3f

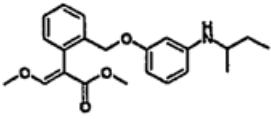
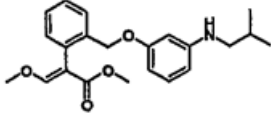
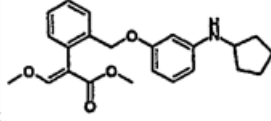
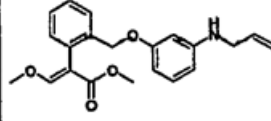
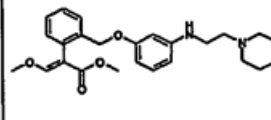
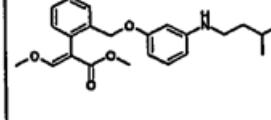
378		7.57(s, 1H), 7.55-7.52(m, 1H), 7.33-7.24(m, 2H), 7.15-7.10(m, 1H), 6.76-6.71(m, 2H), 6.50-6.45(m, 2H), 4.87(s, 2H), 4.01(b, 1H), 3.81(s, 3H), 3.70(s, 3H), 2.97-2.83(m, 1H), 1.11-1.01(m, 2H), 0.95(d, $J=6.7$, 3H), 0.85(t, $J=7.3$, 3H)		
379		7.58(s, 1H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.17-7.14(m, 1H), 7.04-6.98(m, 2H), 6.27-6.17(m, 2H), 4.91(s, 2H), 4.01(b, 1H), 3.81(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.37-3.31(m, 1H), 1.28-1.13(m, 2H), 0.98-0.90(m, 6H)		
380		7.57(s, 1H), 7.54-7.51(m, 1H), 7.33-7.26(m, 1H), 7.17-7.14(m, 1H), 7.04-6.99(m, 1H), 6.27-6.18(m, 4H), 4.91(s, 2H), 4.69(b, 1H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.01-1.92(m, 1H), 1.83-1.55(m, 4H), 1.54-1.43(m, 4H)		
381		7.57(s, 1H), 7.55-7.52(m, 1H), 7.31-7.25(m, 2H), 7.19-7.15(m, 1H), 7.12-6.99(m, 2H), 6.35-6.29(m, 2H), 5.91-5.75(m, 1H), 5.18-5.10(m, 2H), 4.91(s, 2H), 4.01(b, 1H), 3.88-3.77(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.68(s, 3H)		
382		7.59(s, 1H), 7.58-7.52(m, 1H), 7.33-7.31(m, 2H), 7.18-7.12(m, 1H), 6.98-6.60(m, 2H), 6.24-6.20(m, 2H), 4.92(s, 2H), 4.23(b, 1H), 3.83(s, 3H), 3.74-3.71(m, 4H), 3.70(s, 3H), 2.66(t, $J=6.1$, 2H), 2.59(t, $J=5.7$, 2H), 2.50-2.46(m, 4H)		
383		7.57(s, 1H), 7.56-7.54(m, 1H), 7.34-7.29(m, 1H), 7.17-7.15(m, 1H), 7.02-6.99(m, 1H), 6.25-6.18(m, 4H), 4.91(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.07(t, $J=7.3$, 2H), 1.72-1.63(m, 1H), 1.54-1.44(m, 2H), 0.96-0.92(m, 6H)		

Tabla 3g

384		7.57(s, 1H), 7.56-7.53(m, 1H), 7.33-7.29(m, 1H), 7.17-7.15(m, 1H), 7.05-6.99(m, 1H), 6.27-6.17(m, 4H), 4.91(s, 2H), 4.01(b, 1H), 3.81(s, 3H), 3.70(s, 3H), 2.91(d, $J=6.9$, 2H), 1.09-1.07(m, 1H), 0.56-0.50(m, 2H), 0.24-0.19(m, 2H)		
385		7.57(s, 1H), 7.56-7.54(m, 1H), 7.34-7.30(m, 1H), 7.17-7.15(m, 1H), 7.02-6.99(m, 1H), 6.25-6.17(m, 4H), 4.91(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.59(b, 1H), 3.06(t, $J=7.2$, 2H), 1.60-1.46(m, 4H), 0.98-0.91(m, 3H)		
386		7.59(s, 1H), 7.57-7.07(m, 4H), 6.55-6.37(m, 3H), 4.89(s, 2H), 3.87-3.84(m, 4H), 3.83(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.16-3.11(m, 4H)	417(25, M ⁺), 179(100), 137(22), 92(24), 59(27)	
387		7.58(s, 1H), 7.30-7.07(m, 4H), 6.58-6.31(m, 3H), 4.88(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.17-3.11(m, 4H), 1.69-1.55(m, 6H)	415(32, M ⁺), 179(100), 148(38), 59(44), 41(46)	66-68
388		7.58(s, 1H), 7.53-7.06(m, 5H), 6.55-6.34(m, 3H), 4.93(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.15-3.10(m, 4H), 1.68-1.54(m, 6H)	381(10, M ⁺), 205(11), 145(36), 43(100)	64-66
389		7.56(s, 1H), 7.35-6.97(m, 10H), 6.97-6.55(m, 3H), 4.90(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.28(s, 3H)	403(18, M ⁺), 145(100), 103(40), 77(30), 42(18)	
390		7.56(s, 1H), 7.54-6.95(m, 9H), 6.59-6.42(m, 3H), 4.85(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.29(s, 3H)	437(37, M ⁺), 239(32), 179(100), 59(22), 42(23)	
391		7.58(s, 1H), 7.55-7.08(m, 5H), 6.54-6.37(m, 3H), 4.93(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.22-3.17(m, 4H), 2.59-2.54(m, 4H), 2.34(s, 3H)	397(10, M ⁺), 145(28), 42(100), 39(63)	
392		7.58(s, 1H), 7.54-7.04(m, 5H), 6.25-6.15(m, 3H), 4.94(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.27-3.21(m, 4H), 2.17-2.01(m, 4H)	367(21, M ⁺), 205(23), 145(100), 77(26), 42(14)	84-86

Tabla 3h

393		7.76(s, 1H), 7.59-7.55(m, 2H), 7.36-7.14(m, 4H), 6.93-6.75(m, 1H), 5.20(s, 2H), 3.88-3.83(m, 4H), 3.79(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.07-3.02(m, 4H)	384(34, M ⁺), 205(38), 145(100), 103(17), 59(11)	130-132
394		7.75(s, 1H), 7.58-7.56(m, 2H), 7.30-7.24(m, 2H), 7.10-7.06(m, 1H), 6.74-6.70(m, 1H), 5.16(s, 2H), 3.88-3.83(m, 4H), 3.81(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.07-3.03(m, 4H)	418(34, M ⁺), 239(50), 179(100), 124(26), 59(17)	
395		7.58(s, 1H), 7.32-7.13(m, 5H), 6.57-6.46(m, 2H), 5.04(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.65(s, 3H), 2.71-2.66(m, 4H), 1.62-1.48(m, 6H)	382(34, M ⁺), 205(18), 177(31), 145(100), 103(18), 41(20)	
396		7.57(s, 1H), 7.35-7.14(m, 7H), 6.97-6.96(m, 1H), 6.82-6.57(m, 4H), 5.11(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.07(s, 3H)	403(51, M ⁺), 205(20), 145(100), 103(39), 77(26)	
397		7.59-7.56(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.49-7.13(m, 4H), 6.96-6.90(m, 1H), 6.68-6.63(m, 1H), 5.18(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.25-3.19(m, 4H), 2.04-1.97(m, 4H)	368(14, M ⁺), 205(37), 163(31), 145(100), 108(38), 40(89)	112-114
398		7.57(s, 1H), 7.52-7.14(m, 4H), 7.86-7.84(m, 4H), 4.91(s, 2H), 3.87-3.82(m, 4H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.06-3.01(m, 4H)	383(17, M ⁺), 205(33), 178(100), 145(57), 77(64), 65(69)	128-130
399		7.57(s, 1H), 7.53-7.15(m, 4H), 6.85-6.83(m, 4H), 4.90(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.03-2.98(m, 4H), 1.73-1.53(m, 6H)	381(13, M ⁺), 205(21), 176(100), 145(30), 41(31)	
400		7.60(s, 1H), 7.58-6.74(m, 13H), 4.96(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.24(s, 3H)	403(14, M ⁺), 205(28), 198(100), 145(56)	
401		7.59(s, 1H), 7.54-7.13(m, 4H), 6.86-6.80(m, 2H), 6.51-6.47(m, 2H), 4.89(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.25-3.18(m, 4H), 2.00-1.94(m, 4H)	367(13, M ⁺), 205(16), 162(100), 145(41), 77(20), 65(13)	122-124

Tabla 3i

402		7.58(s, 1H), 7.55-7.52(m, 1H), 7.33-7.30(m, 2H), 7.17-7.15(m, 2H), 6.89-6.87(m, 2H), 6.79-6.76(m, 1H), 4.95(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.46(m, 2H), 2.44-2.34(m, 8H), 2.28(s, 3H)		
403		7.57(s, 1H), 7.54-7.51(m, 1H), 7.33-7.29(m, 2H), 7.19-7.14(m, 3H), 6.85-6.82(m, 2H), 4.94(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.42(m, 2H), 2.43-2.32(m, 8H), 2.27(s, 3H)		
404		7.57(s, 1H), 7.54-7.51(m, 1H), 7.31-7.28(m, 2H), 7.17-7.14(m, 2H), 6.89-6.86(m, 2H), 6.80-6.79(m, 1H), 4.95(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.65-3.61(m, 4H), 3.44(m, 2H), 2.44-2.34(m, 4H)		
405		7.58(s, 1H), 7.55-7.52(m, 1H), 7.33-7.28(m, 2H), 7.19-7.15(m, 3H), 6.86-6.82(m, 2H), 4.96(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.67-3.64(m, 4H), 3.41(m, 2H), 2.42-2.39(m, 4H)		
406		7.58(s, 1H), 7.54-7.09(m, 5H), 6.53-6.41(m, 3H), 4.94(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.57-3.52(m, 4H), 3.13-3.07(m, 4H), 1.48(s, 9H)	482(11, M ⁺), 205(26), 145(100), 57(51)	138-140
407		7.58(s, 1H), 7.52-7.14(m, 4H), 6.86-6.84(m, 4H), 4.91(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.67-3.53(m, 4H), 3.01-2.96(m, 4H), 1.48(s, 9H)	483(12, M ⁺), 221(62), 205(45), 145(100), 57(52)	
408		7.59(s, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.17-7.14(m, 1H), 6.93-6.66(m, 3H), 4.96(s, 2H), 3.85-3.82(m, 4H), 3.81(s, 3H), 3.63(s, 3H), 3.06-3.03(m, 4H)		

Tabla 3j

409		7.57(s, 1H), 7.32-7.13(m, 5H), 6.59-6.50(m, 2H), 5.04(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.64(s, 3H), 2.82- 2.76(m, 4H), 2.52-2.47(m, 4H), 2.31(s, 3H)	397(34, M ⁺), 205 (11), 145(43), 70(20), 43(100)
410		7.59(s, 1H), 7.52-7.14(m, 4H), 6.89-6.59(m, 3H), 4.91(s, 2H), 3.87-3.84(m, 4H), 3.82(s, 3H), 3.70(s, 3H), 2.99-2.95(m, 4H)	401(11, M ⁺), 205 (48), 145(100), 103(31), 77(21)
411		7.56(s, 1H), 7.54-7.14(m, 5H), 6.16-6.06(m, 2H), 5.22(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.65- 3.48(m, 4H), 2.52-2.46(m, 4H), 2.34(s, 3H)	397(10, M ⁺), 205 (77), 145(80), 70(42), 42(100)
412		7.59(s, 1H), 7.53-7.19(m, 4H), 6.87-6.59(m, 3H), 4.90(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.02- 2.99(m, 4H), 2.62-2.59(m, 4H), 2.35(s, 3H)	414(11, M ⁺), 247 (31), 205(36), 145(57), 43(100)
413		7.57(s, 1H), 7.55-7.14(m, 5H), 6.16-6.12(m, 1H), 6.04-6.00(m, 1H), 5.22(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.59-3.47(m, 4H), 1.62-1.55(m, 6H)	382(27, M ⁺), 205 (40), 177(100), 145(67), 103(38), 41(40)
414		7.57(s, 1H), 7.54-7.14(m, 10H) , 6.08-6.03(m, 2H), 5.25(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.42(s, 3H)	404(12, M ⁺), 205 (40), 145(100), 103(38), 77(28)
415		7.58(s, 1H), 7.56-7.13(m, 5H), 5.97-5.25(m, 2H), 5.25(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.43- 3.36(m, 4H), 2.04-1.92(m, 4H)	368(31, M ⁺), 205 (44), 163(46), 145(100), 103 (36), 40(74)
416		7.59(s, 1H), 7.53-7.14(m, 4H), 6.90-6.81(m, 1H), 6.65-6.57(m, 2H), 4.89(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.70(s, 3H), 2.93-2.87(m, 4H), 1.75-1.53(m, 6H)	399(15, M ⁺), 359 (32), 194(63), 145(85), 69(39), 41(100)
417		7.62(s, 1H), 7.56-7.11(m, 8H), 6.78-6.62(m, 4H), 4.96(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.21 (s, 3H)	421(19, M ⁺), 216 (56), 205(39), 145(100), 103(34), 145(100), 40(38)

Tabla 3k

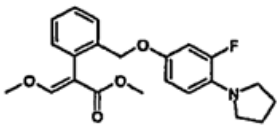
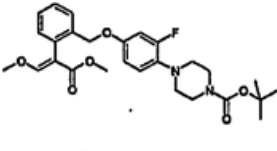
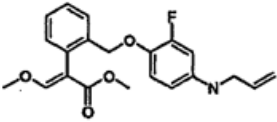
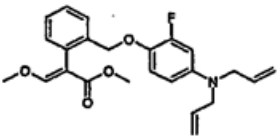
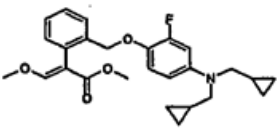
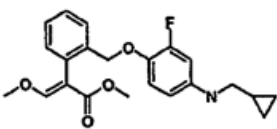
418		7.59(s, 1H), 7.55-7.14(m, 4H), 6.68-6.59(m, 3H), 4.88(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.26-3.20(m, 4H), 1.95-1.88(m, 4H)	385(18, M ⁺), 205(32), 180(72), 145(100), 55(28)	
419		7.59(s, 1H), 7.48-7.17(m, 4H), 6.84-6.82(m, 1H), 6.67-6.59(m, 2H), 4.91(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.59-3.54(m, 4H), 2.94-2.88(m, 4H), 1.47(s, 9H)	500(11, M ⁺), 205(62), 145(77), 56(49), 40(100)	
420		7.59(s, 1H), 7.57-7.55(m, 1H), 7.37-7.26(m, 2H), 7.17-7.12(m, 1H), 6.79-6.70(m, 1H), 6.43-6.35(m, 1H), 6.26-6.19(m, 1H), 5.99-5.82(m, 1H), 5.31-5.13(m, 2H), 4.91(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.78-3.70(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.61(b, 1H)		
421		7.61(s, 1H), 7.59-7.57(m, 1H), 7.35-7.26(m, 2H), 7.17-7.12(m, 1H), 6.81-6.72(m, 1H), 6.51-6.42(m, 1H), 6.31-6.26(m, 1H), 5.88-5.72(m, 2H), 5.20-5.11(m, 4H), 4.91(s, 2H), 3.84-3.81(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.68(s, 3H)		
422		7.61(s, 1H), 7.60-7.58(m, 1H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.16-7.13(m, 1H), 6.82-6.76(m, 1H), 6.61-6.39(m, 2H), 4.92(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.17-3.15(m, 4H), 1.01-0.95(m, 2H), 0.52-0.46(m, 4H), 0.20-0.15(m, 4H)		
423		7.59(s, 1H), 7.58-7.56(m, 1H), 7.33-7.30(m, 2H), 7.16-7.13(m, 1H), 6.77-6.71(m, 1H), 6.40-6.22(m, 2H), 4.91(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.55(b, 1H), 2.86(d, J=6.9, 2H), 1.08-1.03(m, 1H), 0.56-0.50(m, 2H), 0.23-0.18(m, 2H)		

Tabla 3I

424		7.60(s, 1H), 7.59-7.58(m, 1H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.16-7.14(m, 1H), 6.83-6.76(m, 1H), 6.57-6.37(m, 2H), 4.93(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.10(d, $J=6.6$, 2H), 2.88(s, 3H), 0.96-0.94(m, 1H), 0.52-0.46(m, 2H), 0.19-0.14(m, 2H)		
425		7.59(s, 1H), 7.58-7.56(m, 1H), 7.34-7.29(m, 2H), 7.16-7.13(m, 1H), 6.76-6.70(m, 1H), 6.38-6.21(m, 2H), 4.90(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.54(b, 1H), 2.83(d, $J=6.6$, 2H), 1.88-1.79(m, 1H), 0.96-0.94(m, 6H)		
426		7.60(s, 1H), 7.59-7.57(m, 1H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.16-7.13(m, 1H), 6.82-6.76(m, 1H), 6.45-6.23(m, 2H), 4.91(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.98(d, $J=7.2$, 2H), 2.86(s, 3H), 2.03-1.94(m, 1H), 0.91-0.88(m, 6H)		
427		7.60(s, 1H), 7.50-7.48(m, 1H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.18-7.15(m, 1H), 6.97-6.87(m, 2H), 6.67-6.64(m, 1H), 4.86(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H)		
428		7.57(s, 1H), 7.53-7.49(m, 1H), 7.33-7.30(m, 2H), 7.17-7.14(m, 1H), 7.02-6.93(m, 2H), 6.63-6.60(m, 1H), 4.88(s, 2H), 4.14(b, 1H), 3.80(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.94(d, $J=6.9$, 2H), 1.18-1.09(m, 1H), 0.57-0.54(m, 2H), 0.24-0.22(m, 2H)		
429		7.59(s, 1H), 7.54-7.49(m, 1H), 7.33-7.32(m, 3H), 7.28-7.26(m, 2H), 7.14-7.13(m, 1H), 4.96(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.70(s, 3H), 2.81-2.78(m, 4H), 0.92-0.84(m, 2H), 0.36-0.33(m, 4H), 0.03-0.01(m, 4H)		

Tabla 3m

430		7.57(s, 1H), 7.52-7.49(m, 1H), 7.33-7.30(m, 2H), 7.17-7.14(m, 1H), 7.01-6.93(m, 2H), 6.63-6.60(m, 1H), 4.88(s, 2H), 4.06(b, 1H), 3.80(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.83(d, $J=4.2$, 2H), 1.94-1.83(m, 1H), 0.98-0.96(m, 6H)		
431		7.59(s, 1H), 7.51-7.49(m, 1H), 7.35-7.32(m, 2H), 7.22-7.17(m, 1H), 7.12-7.01(m, 3H), 4.95(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.70(s, 3H), 2.57(d, $J=7.3$, 2H), 2.53(s, 3H), 1.80-1.72(m, 1H), 0.90-0.88(m, 6H)		
432		7.60(s, 1H), 7.59-7.58(m, 1H), 7.49-7.40(m, 2H), 7.35-7.32(m, 2H), 7.20-7.18(m, 1H), 7.07-6.95(m, 2H), 4.98(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.10(d, $J=6.5$, 2H), 2.88(s, 3H), 1.02-1.04(m, 1H), 0.41-0.37(m, 2H), 0.19-0.14(m, 2H)		
433		7.57(s, 1H), 7.56-7.54(m, 1H), 7.30-7.26(m, 1H), 7.18-7.07(m, 3H), 6.88-6.85(m, 2H), 6.77-6.73(m, 1H), 6.67-6.58(m, 2H), 6.47-6.43(m, 1H), 5.67(s, 1H), 4.88(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.29(s, 3H)	437(53, M ⁺), 239(40), 179(100), 59(32)	
434		7.58(s, 1H), 7.57-7.56(m, 1H), 7.29-7.24(m, 2H), 7.10-6.99(m, 2H), 6.24-6.16(m, 2H), 4.86(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.61(s, 1H), 3.07(t, $J=6.9$, 2H), 1.59(t, $J=6.5$, 2H), 1.42-1.25(m, 6H), 0.99(t, $J=6.5$, 3H)	431(18, M ⁺), 239(30), 179(100), 59(34)	
435		7.58(s, 1H), 7.57-7.50(m, 1H), 7.45-7.26(m, 4H), 7.25-7.14(m, 1H), 6.92-6.84(m, 2H), 4.97(b, 1H), 4.88(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.29(s, 3H)	382(23, M ⁺), 205(30), 145(100), 103(32)	

Tabla 3n

436		8.18(s, 1H), 7.79-7.75(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.51-7.44(m, 1H), 7.40-7.26(m, 3H), 7.24-7.16(m, 4H), 6.93-6.89(m, 2H), 5.06(s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.61(s, 3H)	414(11, M ⁺), 205(43), 145(100), 103(42)	
437		7.87(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.58-7.52(m, 1H), 7.38-7.14(m, 6H), 6.85-6.79(m, 1H), 6.44-6.42(m, 1H), 5.03(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.70(s, 3H)	364(29, M ⁺), 332(20), 205(41), 145(100), 103(37)	
438		7.59(s, 1H), 7.58-7.51(m, 1H), 7.35-7.15(m, 6H), 6.69-6.65(m, 1H), 4.96(s, 2H), 3.85-3.78(m, 5H), 3.70(s, 3H), 2.65-2.56(m, 2H), 2.21-2.05(m, 2H)	381(12, M ⁺), 205(36), 145(100), 59(29)	
439		8.16(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.72-7.12(m, 1H), 7.61(s, 1H), 7.56-7.53(m, 2H), 7.37-7.30(m, 4H), 7.26-7.21(m, 1H), 7.01(d, J = 8.7Hz, 2H), 5.06(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.72(s, 3H)	415(7, M ⁺), 205(41), 182(8), 145(100)	138-139
440		8.01(d, J=8.7Hz, 2H), 7.67(s, 1H), 7.54-7.16(m, 5H), 7.12(d, J=8.7Hz, 2H), 5.11(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.67(s, 3H)	366(24, M ⁺), 204(12), 145(100), 102(24), 77(28)	146-147

Ejemplo de prueba 1: Efecto inhibitor sobre la formación de osteoclastos

5 Se examinaron las actividades inhibitoras de los derivados de alfa-arilmetoxiacrilato preparados en los ejemplos anteriores sobre la proliferación de osteoclastos tal como sigue.

(1-1) Aislamiento de progenitores de osteoclastos e inducción de su diferenciación a osteoclastos maduros

10 En primer lugar, se aisló una muestra de médula ósea que contenía células progenitoras de osteoclastos tal como sigue. Tras sacrificar ratones hembra de 7 a 9 semanas de edad mediante dislocación cervical, se extirparon asépticamente el fémur y la tibia mientras que se retiraban los tejidos blandos unidos a los mismos. Tras cortar ambos extremos de los huesos largos, se inyectó 1 ml de una disolución enzimática que contenía colagenasa al 0,1% (Gibco), tripsina al 0,05% y EDTA 0,5 mM (Gibco) en la cavidad de la médula ósea en un extremo usando una jeringa con una aguja de calibre 26, y entonces se recogió la médula ósea. Tras agitar la médula ósea recuperada durante 30 min., se recogieron las células de la médula ósea precipitada, y se cultivaron en medio esencial α -mínimo (α -MEM) complementado con FBS al 10% durante 24 h. Entonces, las células no adherentes, que son progenitoras de osteoclastos, se alicuotaron sobre una placa de cultivo a una densidad de 2×10^5 células por pocillo, y se cultivaron durante 8 días en α -MEM complementado con 20 ng/ml de factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF, Peprotech, EE.UU.), RANKL 30 ng/ml (Peprotech, EE.UU.), y 0,3, 1,0 ó 3 μ M de los compuestos de los ejemplos. Se cultivaron células control en la misma condición excepto porque no se añadieron los compuestos de los ejemplos.

20 (1-2) Evaluación de inhibición de la formación de osteoclastos (célula multinuclear positiva para TRAP)

Tras el cultivo celular durante 8 días, se lavaron las células adherentes con PBS y se fijaron con citrato-acetato-

5 formaldehído durante 5 min. Se incubaron las células fijadas a 37°C durante 1 h en tampón acetato (pH 5,0) que contenía fosfato de naftol AS-BI, disolución de Garnet GBC rápida y tampón tartrato 7 mM (pH 5,0) para realizar la tinción con TRAP (fosfatasa ácida resistente a tartrato). Tras la tinción, se consideraron las células multinucleares positivas para TRAP que tenían 3 o más núcleos como osteoclastos (véase, Minkin, C., *Calcif. Tissue Int.* 34:285-290. 1982), y se muestran las actividades inhibitoras de los compuestos de los ejemplos (0,3, 1,0 y 3,0 μM) sobre la formación de osteoclastos en comparación con las del control en las tablas 4a y 4b.

Tabla 4a

N.º de compuesto	Efectos inhibitorios sobre la formación de osteoclastos (%)		
	0,3 μM	1,0 μM	3,0 μM
15	92	100	100
20	12	34	100
133	16	95	100
161	19	100	100
170	81	100	100
172	90	100	100
174	35	100	100
175	14	100	100
178	89	100	100
179	84	100	100
183	96	100	100
192	68	100	100
197	100	100	100
201	12	70	100
205	90	100	100
206	35	100	100
211	23	96	100
215	51	100	100
217	94	100	100
219	99	100	100
220	100	100	100
221	39	100	100
222	69	100	100
229	100	100	100
234	25	100	100
262	93	100	100
264	98	100	100
267	98	100	100
269	97	100	100
271	94	100	100
274	100	100	100
319	82	100	100

Tabla 4b

N.º de compuesto	Efectos inhibitorios sobre la formación de osteoclastos (%)			
	0,1 μM	0,3 μM	1 μM	3 μM
348		24	99	100
349	2	53	100	100
361			95	100
367			87	100
372			91	100
380		8	51	100
381		5	67	100
383		6	94	100
386	100	100	100	100
387	1	100	100	100
388	0	99	100	100
390	2	94	99	100
391		4	50	100
392		2	95	100
394	0	98	100	100

397		22	100	100
399	0	70	100	100
400	0	53	99	100
404		9	63	100
406	41	100	100	100
408	0	52	100	100
413		11	100	100
414		32	100	100
415	5	57	100	100
416	0	75	100	100
417		24	97	100
418		11	81	100
421		14	100	100
422	11	98	100	100
423	0	51	100	100
424	0	92	100	100
425	0	51	100	100
426	25	100	100	100

Tal como puede observarse a partir de las tablas 4a y 4b, los compuestos de α -arilmetoxiacrilato de la presente invención tienen un excelente efecto inhibitor sobre la formación de osteoclastos.

(1-3) Evaluación del efecto inhibitor sobre la actividad de resorción de osteoclastos

- 5 Con el fin de evaluar el efecto de los compuestos sintetizados en los ejemplos sobre la actividad de resorción de los osteoclastos, se cultivaron los osteoclastos diferenciados sobre una placa recubierta con fosfato de calcio (OAAS™, OCT, Corea) (Choi *et al.*, Eur. J. Immunol. 31:2179-2188, 2001). Una vez terminado el cultivo, se lavó la placa con agua destilada, y se añadieron 50 μ l/pocillo de hipoclorito de sodio al 5% a la placa. Se dejó la placa sola durante 5 min., se lavó de nuevo con agua destilada para retirar las células adherentes, y se secó a temperatura ambiente.
- 10 Entonces, se calculó el área de las fosas de resorción formadas por medio del software Image Pro Plus (Media Cybernetics ver. 3.0). Se muestra la reducción (%) del área de las fosas de resorción de osteoclastos tratados con los compuestos de los ejemplos en comparación con la del control en la tabla 5.

Tabla 5

N.º de compuesto	0,3 μ M	1 μ M	3 μ M
15	41	57	93
20		26	47
133	75	99	100
161	94	100	100
170	0	100	100
172	90	100	100
174	100	100	100
175	99	100	100
178	97	100	100
179	86	100	100
183	100	100	100
192	100	100	100
197	100	100	100
201	100	100	100
205		100	100
206	97	100	100
211	96	100	100
215	97	100	100
217		100	100
219		88	100
220	42	70	73
221	94	100	100
222	100,0	100	100
229	0,00	100	100
234	95	100	100
262	93	100	100
264	100	100	100
267	100	100	100

269	100	100	100
271	30	94	42
274	100	100	100
319	0	100	100

5 Tal como puede observarse a partir de la tabla 5, se redujo notablemente el área de las fosas de resorción en la placa tratada con uno de los compuestos de los ejemplos en comparación con la del control, y se inhibió casi completamente la actividad de resorción de osteoclastos cuando se usó más de 0,1 μM de cualquiera de los compuestos de los ejemplos. Este resultado demuestra que los compuestos de α -arilmetoxiacrilato de la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora contra osteoclastos.

Ejemplo de prueba 2: Prueba de citotoxicidad

(2-1) Citotoxicidad contra progenitor de osteoclastos

10 Con el fin de examinar las toxicidades de los compuestos de los ejemplos contra progenitores de osteoclastos, se alicuotaron células progenitoras sobre una microplaca de 96 pocillos a una densidad de 2×10^5 células por pocillo, se trataron con 2, 4 y 8 μM de los compuestos de prueba, respectivamente, y se cultivaron durante 48 h en α -MEM complementado con 20 ng/ml de M-CSF (Peprotech, EE.UU.) usando incubador a 37°C (CO_2 al 5%). A las 3 h antes de que se terminase el cultivo, se añadió una disolución (50 mg/ml) de 50 μl de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) a cada pocillo. Tras la finalización del cultivo celular, se retiró el sobrenadante, y se hizo reaccionar el colorante precipitado con 100 μl de isopropanol/HCl 0,04 N a temperatura ambiente durante 30 min.
15 para disolverlo. Se midieron las absorbancias de los pocillos a 550 nm, y se muestra la absorbancia relativa de cada pocillo con respecto a la del control (fijada como 100) en la tabla 6.

Tabla 6

N.º de compuesto	2 μM	4 μM	8 μM
Control	100	100	100
133	93	104	102
205	101	109	104
206	102	102	108
211	88	103	103
215	96	102	107
217	90	96	107
219	90	100	99
220	89	98	96
221	96	96	99
222	97	108	101

Tal como puede observarse a partir de la tabla 6, los compuestos de α -arilmetoxiacrilato de la presente invención tienen poca citotoxicidad contra células de la médula ósea no diferenciadas.

20 (2-2) Prueba de citotoxicidad contra osteoblastos

Con el fin de examinar la toxicidad de los compuestos de los ejemplos contra osteoblastos, se trataron células de la línea celular derivada de osteosarcoma humano, MG-63 (n.º de la ATCC CRL-1427) con 0,1, 0,3, 1,0 y 3,0 μM de los compuestos de los ejemplos, y se cultivaron en DMEM complementado con FBS al 10% (suero fetal bovino). Se midió la citotoxicidad según el método de (2-1), y se muestran los resultados en las tablas 7a y 7b.

25 Tabla 7a

N.º de compuesto	0,11 μM	0,33 μM	1 μM	3 μM
Control	100	100	100	100
15		105	85	76
20		106	106	105
133	103	108	107	103
179	117	111	108	106
197	112	101	111	103
211	103	101	105	106
234		98	115	97
264	103	107	104	92
269		81	94	88
271		114	79	64
274	113	108	106	94

Tabla 7b

N.º de compuesto			
	0,33 µM	1 µM	3 µM
Control	100	100	100
386	101	69	68
388	105	84	81
391	104	99	111
394	113	105	110
399	96	76	65
404	83	92	94

Tal como puede observarse a partir de las tablas 7a y 7b, los compuestos de los ejemplos tienen poca citotoxicidad contra osteoblastos.

Ejemplo de prueba 3: Prueba clínica

5 (3-1) Determinación de la densidad mineral ósea (DMO) de ratones hembra que se someten a ovariectomía (control)

Se examinó el efecto de los compuestos n.ºs 274 y 388 de la presente invención en DMO de ratones hembra con osteoporosis inducida por ovariectomía tal como sigue.

10 Específicamente, tras anestesiarse ratones hembra usados como control mediante administración abdominal de una mezcla de 10 mg/kg de peso corporal de ketamina HCl (Ketara) y 0,15 ml/kg de peso corporal de xilazina HCl al 2% (Roupun), se afeitó el dorso lumbar de cada ratón bilateralmente y se preparó la piel expuesta para cirugía aséptica mediante una exfoliación con povidona-yodo al 10% seguido por una limpieza con alcohol al 70%. Se hizo una incisión de 1 cm en la región central del abdomen, y se identificaron los ovarios con cuidado de no dañar los órganos principales tales como el hígado y diafragma. Se ligaron los ovarios con un hilo de sutura, y entonces se cortaron. Después de eso, se recolocó cada órgano en su posición original, y se cerró la incisión con un hilo de sutura en un patrón interrumpido. Tras la ovariectomía, se inyectaron a los ratones 0,088 mg/kg de peso corporal de gentamicina para prevenir la infección.

15 Para investigar el cambio en DMO de los ratones, se midió la densidad mineral ósea antes de la ovariectomía y cada dos semanas durante 8 semanas tras la ovariectomía usando un densitómetro mineral óseo, XCT 540 Research SA (Stratec, Alemania). Específicamente, se realizó la medición de DMO a un tamaño de vóxel de 0,1 mm X 0,1 mm, valores umbral de 280 mg/cm² para el hueso esponjoso y 500 mg/cm² para el hueso compacto, y se determinaron los sitios de análisis en las tibias proximales mediante exploraciones Scout (10 mm/s). Se midió la DMO a tres cortes en los sitios determinados mediante exploraciones CT (7 mm/s), y se realizó la medición dos veces o más en el mismo sitio.

20 (3-2) Determinación de la DMO en ratones hembra multíparas tras la ovariectomía

25 Se sometieron ratones multíparas que pesaban cada uno de 250 a 350 g a ovariectomía según el método de (3-1). Desde el 2º día hasta la 12ª semana tras la ovariectomía, se inyectaron a los ratones por vía subcutánea una vez al día 0,5 y 1 mg/kg de peso corporal/día de los compuestos n.ºs 274 y 388, respectivamente. Alternativamente, se administraron a los ratones por vía oral 2,5 y 7,5 mg/kg de peso corporal/día de los compuestos n.ºs 274 y 388. Se midió la DMO antes de la ovariectomía, y durante el periodo de la 2ª semana a la 11ª semana tras la ovariectomía.

30 Las figuras 1a y 1b muestran el resultado obtenido con el compuesto n.º 274, en las que los controles no tratados con el compuesto n.º 274 mostraron una disminución de DMO (inyección subcutánea: 4,0%, administración oral: 6,3%), mientras que los ratones tratados con el compuesto n.º 274 no mostraron disminución de DMO en el caso de inyección subcutánea, y poca disminución de DMO (0,8%) en el caso de administración oral.

35 Por otro lado, las figuras 2a y 2b muestran el resultado obtenido con el compuesto n.º 388, en las que los controles no tratados con el compuesto n.º 388 mostraron disminuciones bruscas de DMO (inyección subcutánea: 15,4%; administración oral: 15,6%) tras 8 semanas, mientras que los ratones tratados con el compuesto n.º 388 mostraron disminuciones bruscas en el nivel de DMO (inyección subcutánea: 5,0% a 0,5 mg/kg y 6,7% a 1 mg/kg; administración oral: 10,6% a 2,5 mg/kg y 10,2% a 7,5 mg/kg).

40 Por tanto, puede concluirse que los compuestos de α -arilmetoxiacrilato de la presente invención son eficaces para prevenir y tratar osteoporosis.

Ejemplo de prueba 4: Farmacocinética

(4-1) Farmacocinética *in vitro*

Se examinaron las estabildades metabólicas de los compuestos de los ejemplos empleando muestras de

microsomos preparadas a partir del hígado humano.

Se hicieron reaccionar cada 20 μ M de los compuestos con 1 mg/ml de microsoma de hígado y se determinaron las semividas y estabildades de una hora de los compuestos. Se muestran los resultados en la tabla 8.

Tabla 8

Compuesto n.º	Semivida (min.)	Estabilidad de una hora (%)
15	36,9	33
161	45,6	40
179	>180	70
211	106	60
234	>180	83
264	>180	80
267	>180	70
274	>180	72
386	40,66	
388	30,71	
391	107,2 \pm 18,6	
394	55,5 \pm 12,0	
399	43,0 \pm 1,8	
404	57,4 \pm 2,3	
415	24,87	
416	43,86	
426	42,7 \pm 2,1	

5 El resultado anterior demuestra que los derivados de alfa-arilmetoxiacrilato de la presente invención tienen una alta estabilidad metabólica.

(4-2) Farmacocinética *in vivo* usando ratones hembra

(4-2-1) Administración de compuestos y separación de suero

10 Se dividieron ratones hembra que pesaban cada uno aproximadamente 250 g en grupos de 5 ratones cada uno. Se anestesiaron los ratones con éter, se cateterizaron en su arteria y vena femoral, respectivamente, y se les administraron 0,5 mg/kg de peso corporal de los compuestos 234 y 274, y 5 mg/kg de peso corporal de compuestos 388, 404 y 415, respectivamente, a través de inyección intravenosa. Alternativamente, se administraron por vía oral 15 mg/kg de peso corporal de compuesto 274 y 10 mg/kg de peso corporal de compuesto 234 a los ratones.

15 A 0, 5, 10, 15 y 30 minutos y 1, 2, 4, 6, 9 y 12 horas tras la inyección intravenosa, o a 0, 10, 20 y 40 minutos y 1, 2, 4, 6, 9 y 12 horas tras la administración oral, se tomaron muestras de sangre de 0,3 ml de los ratones a través de la arteria femoral. Se mantuvieron las muestras de sangre en un baño de hielo durante 30 minutos y se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 minutos obteniendo un sobrenadante (suero). Se almacenaron las muestras de sobrenadante a -20°C.

(4-2-2) Determinación de la concentración de los compuestos en el suero

20 En el siguiente experimento, se usaron acetonitrilo y metanol de calidad para HPLC (Merck) y un sistema HPLC (Shimadzu LC-10AD).

25 Disolución patrón: Se disolvieron los compuestos 234, 274, 388, 404 y 415 respectivamente en metanol a una concentración de 1 mg/ml obteniendo disoluciones madre. Se diluyeron las disoluciones madre con metanol obteniendo disoluciones patrón que tenían concentraciones de 40, 20, 10, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,05 y 0,02 μ g/ml, respectivamente.

Curva de calibración patrón: Se preparó una curva de calibración patrón empleando concentraciones de calibración de 0,002, 0,005, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2, 1, 2 y 4 μ g/ml.

30 Se añadieron 10 μ l a cada una de las disoluciones patrón preparadas anteriormente a 100 μ l de muestra de suero normal y se diluyeron 10 veces. Se añadieron 250 μ l de acetonitrilo a la dilución resultante y se centrifugó la mezcla durante 10 minutos obteniendo un sobrenadante. Se secaron 300 μ l del sobrenadante mediante evaporación bajo atmósfera de nitrógeno y se reconstituyeron añadiendo 50 μ l de metanol. Se analizaron 20 μ l de la disolución resultante mediante HPLC para preparar una curva de calibración patrón. Se realizó HPLC con una columna Shimadzu ODS2 (4,6 x 250 mm, 5 μ m empleando una mezcla de metanol/agua (90/10 (v/v)) como fase móvil a una velocidad de flujo de 1,2 ml/min., y midiendo la absorbancia a 240 nm.

Las curvas de calibración patrón resultantes presentaban buena linealidad.

5 Extracción: Se pusieron 100 µl de la muestra de suero obtenida en (4-2-1) en un microtubo de 1 ml y se añadieron 10 µl de metanol a la misma. Se añadieron 250 µl de acetonitrilo al microtubo y se centrifugó la mezcla durante 10 minutos obteniendo un sobrenadante. Se secaron 300 µl del sobrenadante mediante evaporación bajo atmósfera de nitrógeno y se reconstituyeron añadiendo 50 µl de metanol. Se analizaron 20 µl de la disolución resultante mediante el método de HPLC tal como anteriormente.

(4-2-3) Determinación de parámetros farmacocinéticos

10 Se representaron gráficamente las concentraciones promedio de los compuestos en las muestras de suero en una escala semilogarítmica frente el tiempo trascurrido tras la administración, y se determinaron los parámetros farmacocinéticos como un modelo abierto sin compartimentos empleando el programa WinNonlin® (Pharsight Corporation). Se muestran los valores promedio para los parámetros farmacocinéticos en la tabla 9.

Tabla 9

Comp. n.º	Vía de admin.	AUC ^{*1} (µg x h/ml)	CL ^{*2} (ml/h)	Semivida (h)	Vd ^{*3} (ml/kg)	Biodisponibilidad (%)
234	I.V.	477,6 ± 96,4	1,1±0,2	10,6±4,8	15,2±5,2	35,4
	Oral	680,4±426,2	19,5±10,6	12,8±7,7	354,4±245,6	
274	I.V.	47,2±25,8	14,3±9,7	3,5±2,3	50,3±9,8	8,5
	Oral	80,6±45,4	7,5±3,4	4,2±3,7	43,4±46,8	
388	I.V.	112,6±13,0	2,9±0,5	7,3±1,2	27,4±2,0	-
404	I.V.	97,2±14,8	3,4±0,5	10,2±1,9	46,2±6,4	-
415	I.V.	176,4±32,9	1,9±0,4	10,79±1,61	27,0±1,2	-

*1 AUC: Área bajo la curva de concentración en sangre frente a tiempo
 *2 CL: Aclaramiento
 *3 Vd: Volumen de distribución

15 Tal como se muestra en la tabla 9, las semividas de los compuestos de la invención tras la administración I.V. oscilaron entre 3,5 y 11 horas. Este resultado muestra que los compuestos de la invención tienen estabilidades *in vivo* adecuadas para su uso como fármacos.

Ejemplo de prueba 5: Prueba de toxicidad *in vivo*

Con el fin de determinar las toxicidades agudas de los compuestos preparados en los ejemplos, se dividieron ratas libres de patógenos específicos con 6 semanas de edad (SPF) que pesaban cada una aproximadamente 20 g en grupos de 10 ratas cada uno.

20 En el caso de administración subcutánea, se disolvió cada uno de los compuestos en disolución de PEG400 al 5% a una concentración de 20 mg/ml, se diluyó en serie la disolución resultante con disolución de PEG400 al 5% a concentraciones de 5, 2,5, 1,25 y 0,625 mg/ml, y se inyectaron por vía subcutánea las diluciones una vez en las ratas a una dosis de 10 ml/kg de peso corporal.

25 En el caso de administración oral, se disolvió cada uno de los compuestos en aceite de soja a una concentración de 180 mg/ml, se diluyó en serie la disolución resultante con aceite de soja a concentraciones de 80, 20 y 5 mg/ml, y se administraron por vía oral las diluciones una vez a las ratas a una dosis de 20 ml/kg de peso corporal.

Se usó tampón citrato-fosfato (pH 4,0) como disolvente para la preparación de la inyección y formulaciones orales.

30 Durante 2 semanas tras la administración de los compuestos, se observaron la tasa de muerte, los síntomas clínicos y los cambios en peso de las ratas, y se realizaron pruebas hematológicas y bioquímicas en muestras de sangre. Entonces, se sacrificaron las ratas y se examinaron visualmente los órganos internos para comprobar cualquier signo anómalo en los órganos del tórax y abdomen.

Se muestran los valores de DL₅₀ de los compuestos dependiendo de la vía de administración en la tabla 10.

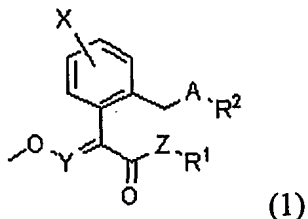
Tabla 10

N.º de comp.	DL ₅₀ (mg/kg de peso corporal)	
	S.C.	V.O.
15	>50	>2000
169	10	>1000
179	42	500
211	51	500
234	7	100-300
264	25	269
267	5	100-300
274	11	460
388	-	110-130

Tal como se muestra en la tabla 10, la mayoría de los compuestos presentaron sólo bajos niveles de toxicidad.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (1), o su solvato o sal farmacológicamente aceptable para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades óseas metabólicas:



5 en el que,

A es O, S, CH₂, O-N=CH u O-N=C(CH₃);

X es H, o un halógeno;

Y es N o CH;

Z es O o NH;

10 R¹ es H o un alquilo C₁₋₄;

R² es un heteroarilo o arilo sustituido o no sustituido.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el grupo arilo para R² es fenilo o naftilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el grupo heteroarilo para R² es un anillo aromático heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un elemento seleccionado de O, S y N.

15 4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que el grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, oxazol-5-onilo, 1,3,4-tiadiazolilo, cromen-2-ilo, cromen-4-ilo e indolilo.

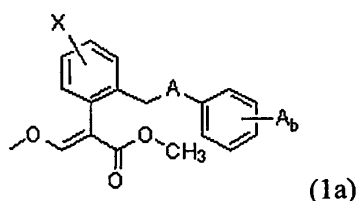
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el grupo heteroarilo o arilo sustituido para R² del compuesto tiene al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, haloalqueno C₁₋₄, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, dialcoxilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alcoxilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, aciloxilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxilo C₁₋₄, cicloalquilcarboniloxilo C₃₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄-alcoxilo C₁₋₄, al menos un heterociclo C₂₋₅ que contiene N u O -alcoxilo C₁₋₄, 2-morfolinoetoxilo, 2-(piperidin-1-il)etoxilo, heteroarilo que contiene N sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido y aminoalquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que el amino o amino sustituido o no sustituido se representa por -(CH₂)_n-NR³R⁴, en el que n es 0, 1 ó 2, R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxilo, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalcoxilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₈, al menos un heterociclo C₂₋₇ que contiene N, O o S-alquilo C₁₋₄, o un arilo opcionalmente sustituido, o R³ y R⁴ están condensados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico.

7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que el heteroarilo que contiene N se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, isoquinolilo y quinazolilo.

8. Compuesto según la reivindicación 5, en el que el heteroarilo sustituido que contiene N tiene al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₆, haloalqueno C₁₋₆, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₄, dialcoxilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alcoxilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, aciloxilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxilo C₁₋₄, cicloalquilcarboniloxilo C₃₋₈, alcoxycarbonilo C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄ y SO₂NR⁵R⁶, en el que R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₆.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por la fórmula (1a):



en la que,

A es O u O-N=C(CH₃);

X es H, F o Cl;

- 5 A_b es al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógenos, haloalquilo C₁₋₄, haloalqueno C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, dialcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, alquenoiloxilo C₂₋₈, alquinoiloxilo C₂₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alcoxilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄-alcoxilo C₁₋₄, al menos un heterociclo C₂₋₅ que contiene N u O-alcoxilo C₁₋₄, 2-morfolinoetoxilo, 2-(piperidin-1-il)etoxilo, heteroarilo que contiene N sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, y aminoalquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido.
10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- (E)-2-(2-((4-octilfenoxi)metil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(ciclopropilmetoxi)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- 15 (E)-2-(2-((4-(2-metoxietoxi)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(aliloxi)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(2-metoxietoxi)fenoxi)metil)-4-fluorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(aliloxi)fenoxi)metil)-4-fluorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(1-metilpropanoxi)fenoxi)metil)-4-fluorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- 20 (E)-2-(2-((3-(2-morfolinoetoxi)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((3-(1,3-dioxan-2-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(aliloxi)fenil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(((1E)-1-(3-(n-hexiloxi)fenil)etiliden)amino)oxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(((1E)-1-(3-(n-cianometiloxi)fenil)etiliden)amino)oxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- 25 (E)-2-(2-((3-morfolinofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((3-morfolinofenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((3-(piperidin-1-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(piperidin-1-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((3-(4-metilpiperizan-1-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- 30 (E)-2-(2-((4-(N-isobutilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(N-isobutil-N-metilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(N-ciclopropilmetilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(N-ciclopropilmetil-N-metilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- 35 (E)-2-(2-((2-fluoro-4-morfolinofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;

- (E)-2-(2-((3-(morfolinometil)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((3-(N-metil-N-fenilamino)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((3-((4-metilpiperizan-1-il)metil)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- 5 (E)-2-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((5-(morfolino)piridin-2-iloxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo; y
- (E)-2-(2-((6-(morfolino)piridin-2-iloxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo.
11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto inhibe la actividad de resorción o formación de osteoclastos.
- 10 12. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la enfermedad ósea metabólica es osteoporosis.
13. Derivado de metoxiacrilato que se selecciona del grupo que consiste en:
- (E)-2-(2-((4-octilfenoxi)metil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(ciclopropilmetoxi)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(2-metoxietoxi)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- 15 (E)-2-(2-((4-(aliloxi)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(2-metoxietoxi)fenoxi)metil)-4-fluorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(aliloxi)fenoxi)metil)-4-fluorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(1-metilpropanoxi)fenoxi)metil)-4-fluorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((3-(2-morfolinoetoxi)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- 20 (E)-2-(2-((3-(1,3-dioxan-2-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(aliloxi)fenetil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(((1E)-1-(3-(n-hexiloxi)fenil)etiliden)amino)oxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo; y
- (E)-2-(((1E)-1-(3-(n-cianometiloxi)fenil)etiliden)amino)oxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo.
- (E)-2-(2-((3-morfolinofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- 25 (E)-2-(2-((3-morfolinofenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((3-(piperidin-1-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(piperidin-1-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((3-(4-metilpiperizan-1-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(N-isobutilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- 30 (E)-2-(2-((4-(N-isobutil-N-metilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(N-ciclopropilmetilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((4-(N-ciclopropilmetil-N-metilamino)-2-fluorofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((2-fluoro-4-morfolinofenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- 35 (E)-2-(2-((3-(morfolinometil)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((3-(N-metil-N-fenilamino)fenoxi)metil)-4-clorofenil)-3-metoxiacrilato de metilo;
- (E)-2-(2-((3-((4-metilpiperizan-1-il)metil)fenoxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;

(E)-2-(2-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;

(E)-2-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-2-iloxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;

(E)-2-(2-((5-(morfolino)piridin-2-iloxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo; y

(E)-2-(2-((6-(morfolino)piridin-2-iloxi)metil)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo.

5

Fig. 1a

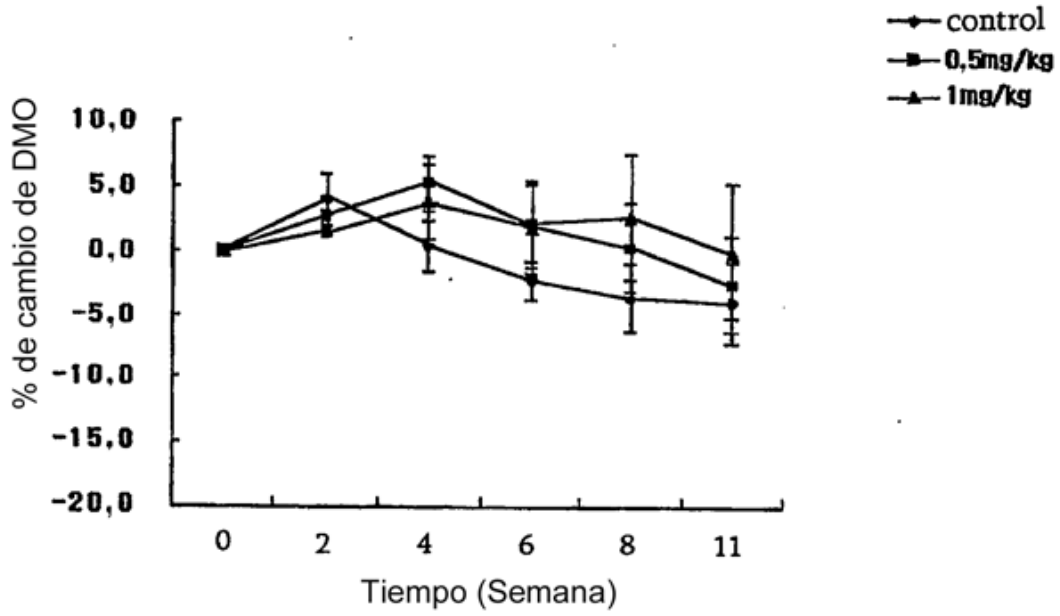


Fig. 1b

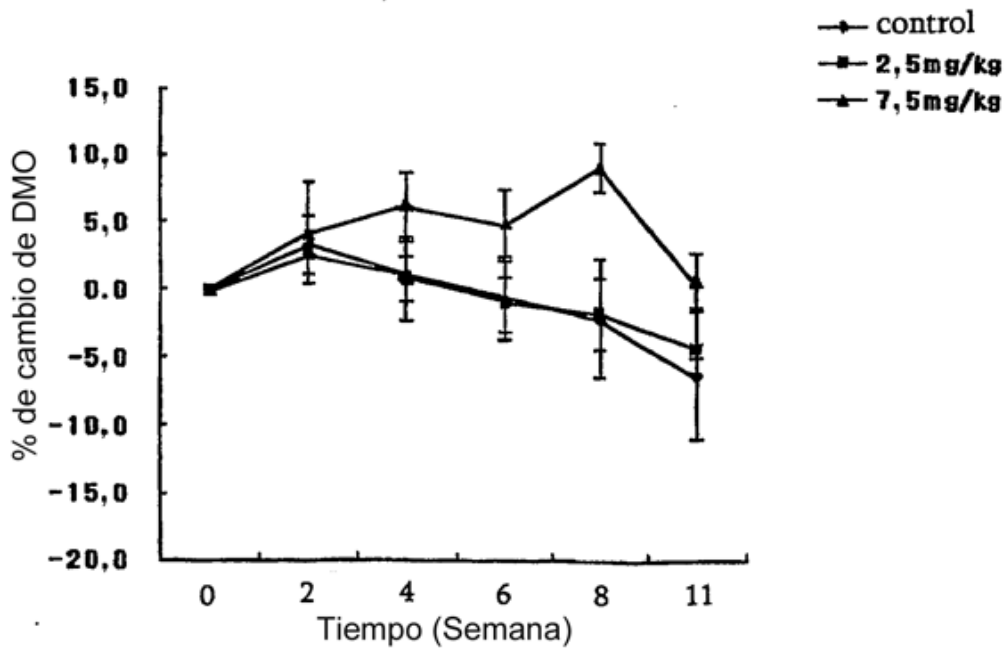


Fig. 2a

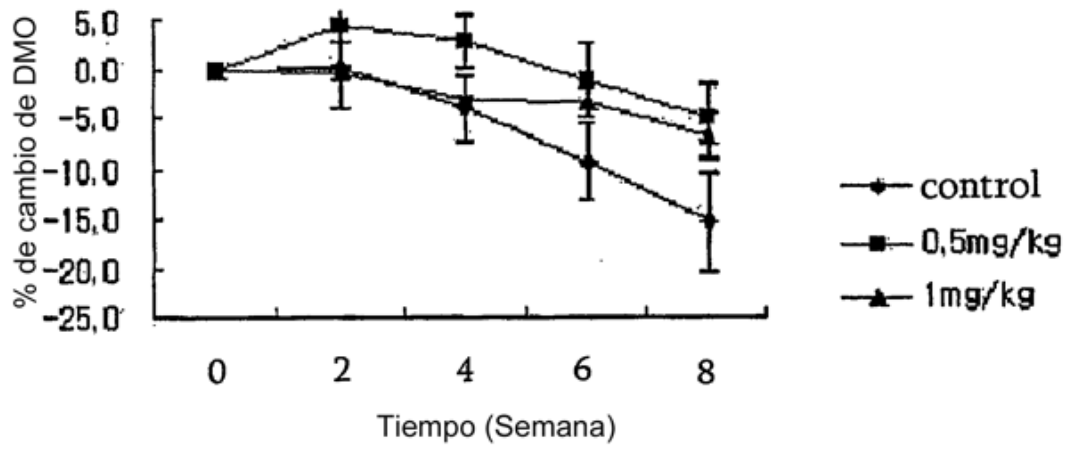


Fig. 2b

