

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 951**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 473/30** (2006.01)  
**C07D 473/34** (2006.01)  
**C07D 473/38** (2006.01)  
**A61P 31/18** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06759292 .3**  
96 Fecha de presentación: **05.05.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1877411**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2008**

54 Título: **Diaril-purinas, -azapurinas y -desazapurinas como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa para el tratamiento del VIH**

30 Prioridad:  
**05.05.2005 US 678667 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.05.2012**

73 Titular/es:  
**Ardea Biosciences, Inc.  
4939 Directors Place  
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:  
**GIRARDET, Jean Luc;  
KOH, Yung-hyo;  
SHAW, Stephanie y  
KIM, Hong Woo**

74 Agente/Representante:  
**Isern Jara, Jorge**

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 2 380 951 T3

## DESCRIPCIÓN

Diaril-purinas, -azapurinas y -desazapurinas como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa para el tratamiento del VIH

### Ámbito de la invención

Esta solicitud se refiere a ciertas 2-fenilamino-6-aril-amino-, 6-ariloxi- y 6-ariltio-purinas, -azapurinas y -desazapurinas. Estos compuestos son inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa y tienen potencial como tratamiento anti-VIH.

### Antecedentes de la invención

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituye una catástrofe social y de salud pública, demasiado conocida para requerir documentación. Una estrategia terapéutica contra el VIH ha sido la inhibición de la polimerasa de RNA viral dependiente del RNA; esta enzima se denomina con frecuencia "transcriptasa inversa", abreviada por "RT". Los primeros inhibidores de la RT fueron análogos de nucleósidos, por ejemplo el AZT y el ddI. Aunque tales inhibidores nucleósidos de la RT suelen ser eficaces contra el virus de tipo salvaje, los tratamientos con un solo fármaco han quedado en entredicho por la capacidad del virus de producir rápidamente mutantes resistentes a los fármacos. Esto ha propiciado una intensa búsqueda de inhibidores no nucleósidos de la RT ("NNRTI"), que sean no solo eficaces, sino además capaces de conservar su eficacia a pesar de las mutaciones resistentes a los fármacos. Una visión de conjunto sobre los NNRTI se encontrará por ejemplo en Balzami, J., Cur. Top. Med. Chem. 4, 921-44, 2004 (error, lugar citado: 4, 1825).

Cuatro NNRTI líderes son: 1) el efavirenz: (4S)-6-cloro-4-(ciclopropiletinil)-l,4-dihidro-4-(trifluormetil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona; 2) la capravirina: 1H-imidazol-2-metanol-5-((3,5-diclorofenil)tio)-4-(1-metiletil)-1-(4-piridinilmetil)-carbamato (éster); 3) la etravirina (TMC-125): 4-((6-amino-5-bromo-2-((4-cianofenil)amino)-4-pirimidinil)oxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo; y 4) la rilpivirina (TMC-278): 4-([4-([4-[(1E)-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil)-amino]benzonitrilo. La rilpivirina y la etravirina pertenecen al subgrupo de NNRTI llamado diarilpirimidinas ("DAPY"). Un resumen de los NNRTI de tipo DAPY se encontrará por ejemplo en Ludovici, D.W. y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2235-9, 2001. Existe además una extensa bibliografía patentaria sobre los DAPY, véanse por ejemplo las patentes US-6,197,779; WO 00/27850; WO 2003/016306; y WO 2004/069812, todas ellas a nombre de Janssen Pharmaceuticals.

Los compuestos de diarilo similares a la etravirina y la rilpivirina, en los que el resto pirimidina se ha reemplazado por purina se han descrito en WO 2005/028479, que también se ha concedido a Janssen.

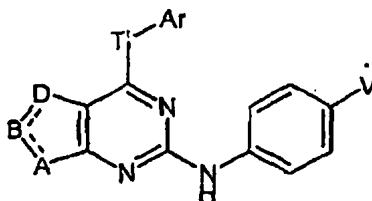
### Breve descripción de la invención

La invención proporciona compuestos definidos en las reivindicaciones anexas.

Los compuestos de la invención tienen actividad inhibidora no solo contra las formas de tipo salvaje sino también contra las mutadas del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (HIV-1).

### Descripción detallada de la invención

En una forma de ejecución, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IA según la reivindicación 1, en el que el engarce de la posición 6 es T', que puede ser O o S.



IA

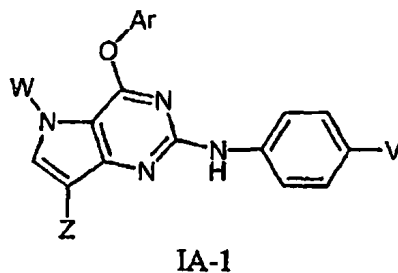
Si en la fórmula IA T' es O, entonces la invención excluye a los compuestos en los que no solo R<sup>p</sup> sino también V son CH=CHCN o ciano, a menos que por lo menos uno de A o D no sea ni -N= ni -NH-.

En una forma de ejecución subordinada, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IA, en la que Ar se elige entre 4-ciclopropil-fenilo; 4-ciclopropilmetil-fenilo; 4-bromofenilo; 4-ciclopropil-naft-1-ilo; 2,6-dimetil-4-ciano-fenilo; 2,6-dimetoxi-4-cianofenilo; 2,6-dimetil-4-(2-cianoetenil)-fenilo; 2,6-dimetoxi-4-(2-cianoetenil)-fenilo; 2-metil-4-

ciclopropil-fenilo; 2,6-dimetil-4-ciclopropil-fenilo; 2,6-ditrifluorometil-4-ciclopropil-fenilo; 2,4,6-trimetil-fenilo; y 2,6-dimetil-4-acetil-fenilo.

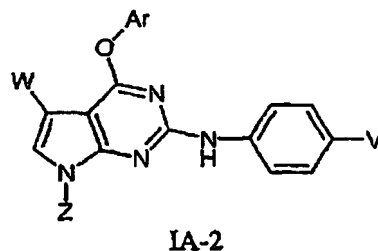
En otra forma de ejecución subordinada, la invención contempla un compuesto de la fórmula IA, en la que Ar se elige entre los siguientes: 5-ciclopropil-8-quinolilo; 5-isopropil-8-quinolilo; 5-ciano-8-quinolilo; 5-ciclopropil-7-trifluorometil-8-quinolilo; 5-acetil-8-quinolilo; 5-ciano-7-metoxi-8-quinolilo; 5-ciano-7-metil-8-quinolilo; 5-ciclopropil-7-trifluorometoxi-8-isoquinolilo; 5-ciano-8-isoquinolilo; 5-ciano-7-metoxi-8-isoquinolilo; 5-ciano-7-metil-8-isoquinolilo; 5-ciclobutil-7-difluorometil-8-isoquinolilo; 5,7-dimetil-8-cinolilo; 5-ciclopropil-7-metil-8-cinolilo; y 5-(2-cianoetenil)-7-metil-8-cinolilo.

En otra forma de ejecución subordinada, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IA-1



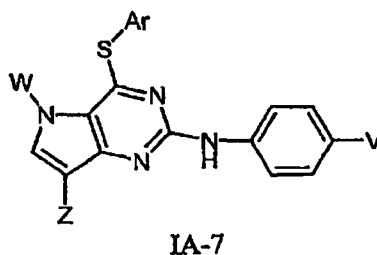
en la que Ar, V, W y Z tienen los significados definidos para la fórmula I.

En otra forma de ejecución subordinada, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IA-2



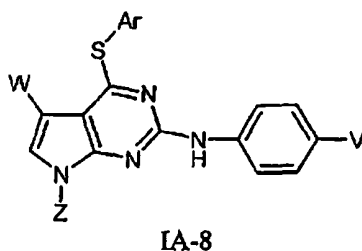
en la que Ar, V, W y Z tienen los significados definidos para la fórmula I.

En otra forma de ejecución subordinada, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IA-7



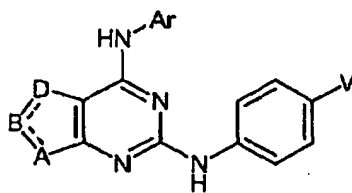
en la que Ar, V, W y Z tienen los significados definidos para la fórmula I.

En otra forma de ejecución subordinada, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IA-8



en la que Ar, V, W y Z tienen los significados definidos para la fórmula I.

En otra forma de ejecución, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IB

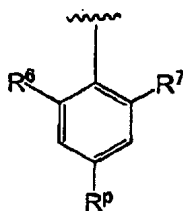


**IB**

en la que todos los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, excepto que Ar es (a), (b) o (d).

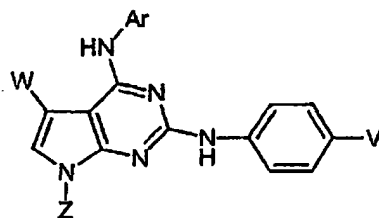
En una forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IB-I según la reivindicación 14.

En una forma de ejecución subordinada más específica, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IB-I, en la que Ar es



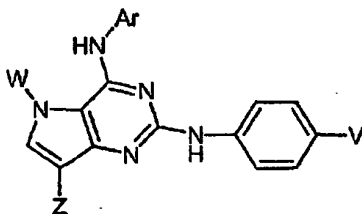
en la que R<sup>p</sup> es CN, CH=CHCN o ciclopropilo; en la que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son o ambos metilo o ambos metoxi.

En otra forma de ejecución subordinada, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IB-1.



**IB-1**

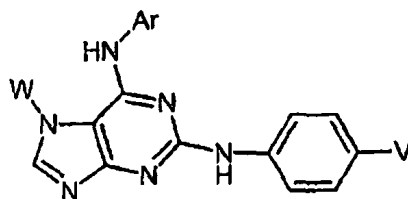
En otra forma de ejecución subordinada, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IB-2.



**IB-2**

en la que Ar, V, W y Z tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula IB o IB-I.

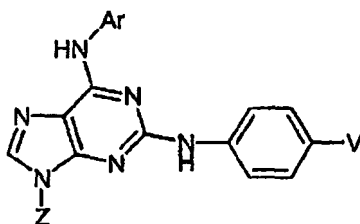
En otra forma de ejecución subordinada, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IB-3.



**IB-3**

en la que Ar, W y Z tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula IB-I.

- 5 En otra forma de ejecución subordinada, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IB-4.



**IB-4**

en la que Ar, V y Z tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula IB-I.

- 10 En las formas de ejecución más específicas, la invención proporciona compuestos de una cualquiera de las fórmulas IA-1, IA-2, IA-7, IA-8, IB-1, IB-2, IB-3 e IB-4, en las que Ar es (a).

- 15 En formas de ejecución adicionales más específicas, la invención proporciona compuestos de una cualquiera de las fórmulas IA-1, IA-2, IA-7, IA-8, IB-1, IB-2, IB-3 e IB-4, en las que Ar es (b).

En formas de ejecución adicionales más específicas, la invención proporciona compuestos de una cualquiera de las fórmulas IA-1, IA-2, IA-7, IA-8, IB-1, IB-2, IB-3 e IB-4, en las que Ar es (c).

- 20 En formas de ejecución adicionales más específicas, la invención proporciona compuestos de una cualquiera de las fórmulas IA-1, IA-2, IA-7, IA-8, IB-1, IB-2, IB-3 e IB-4, en las que Ar es (d).

En una forma de ejecución subordinada más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de la fórmula IA-

- 25 7, IA-8, IA-9, o IA-10, en las que Ar es 4-ciclopropil-, 4-acetil-, 4-metil-, 4-bromo- o 4-ciano-fenilo disustituido en las posiciones 2 y 6.

En otra forma de ejecución subordinada más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de la fórmula IA-1, IA-2, en las que Ar es 4-ciclopropil-, 4-acetil-, 4-metil-, 4-bromo- o 4-ciano-fenilo disustituido en las

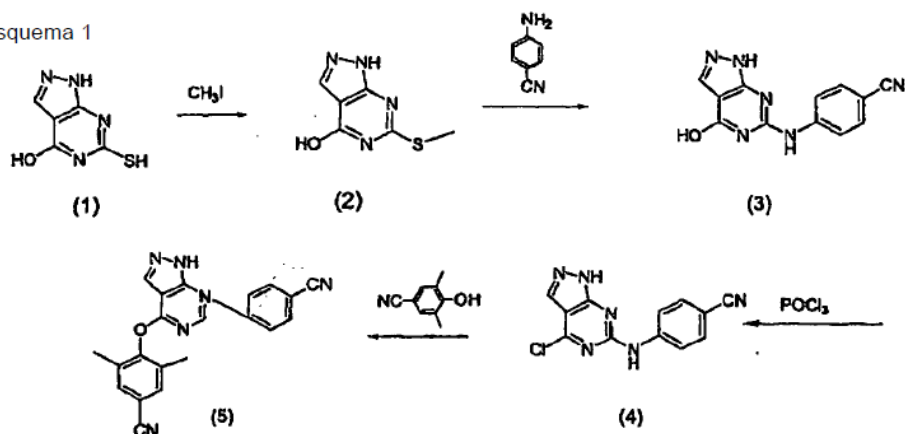
- 30 posiciones 2 y 6.

#### Procedimientos de síntesis

Los compuestos del tipo 7-desaza-8-azapurina pueden obtenerse con arreglo al esquema 1.

35

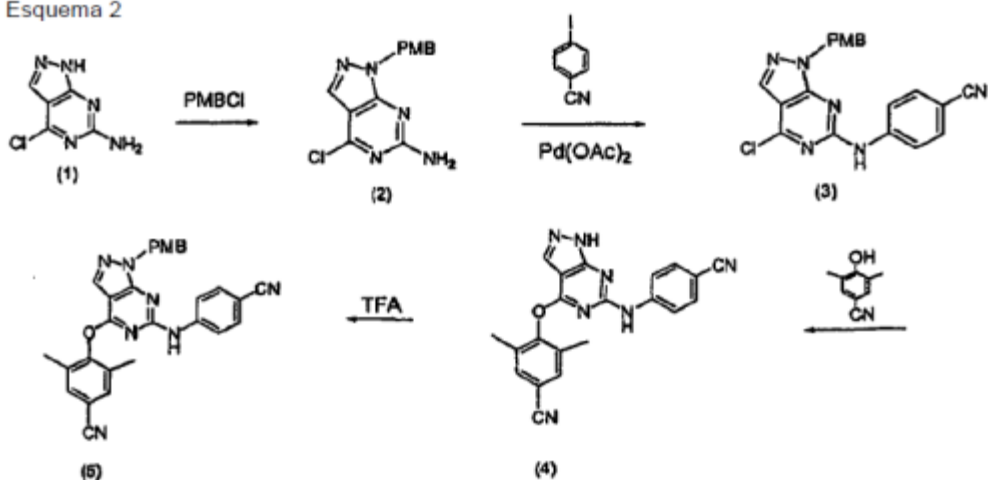
Esquema 1



El compuesto (1), 2-mercapto-6-hidroxi-7-desaza-7-aza-purina, pueden sintetizarse por procedimientos publicados que los expertos en química orgánica ya conocen. Youssif, S. y col., Bull. Kor. Chem. Soc. 24, 1429-32, 2003; Bontems, R.J. y col., J. Med. Chem. 33, 2174-8, 1990; Badger, G.M. & Rao, R.P., Aust. J. Chem. 18, 1267-71, 1965.

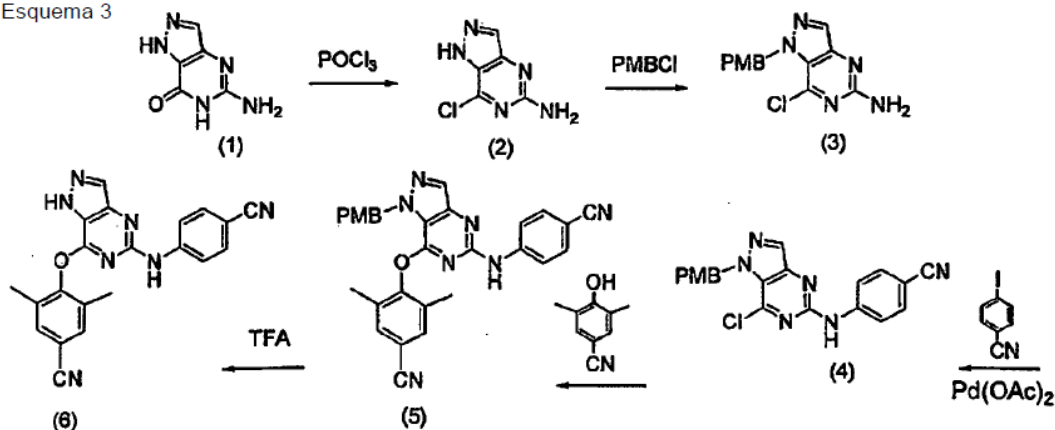
Como alternativa, las 7-desaza-8-azapurinas pueden sintetizarse con arreglo al esquema 2, en el que "PMBCl" es el cloruro de p-metoxibencilo. El material de partida se obtiene por procedimientos ya publicados, que los expertos en química orgánica ya conocen. Seela, F., Helv. Chim. Act. 82, 105-124, 1999; Taylor, E., Tetrahedron 48, 8089-100, 1992; Seela, F., Helv. Chim. Act. 69, 1602-1613, 1986.

Esquema 2



Las 8-aza-9-desazapurinas pueden sintetizarse con arreglo al esquema 3. La síntesis de los materiales de partida se ha descrito en Lewis, A.F. & Townsend, L.B., J. Am. Chem. Soc. 104, 1073-78, 1982.

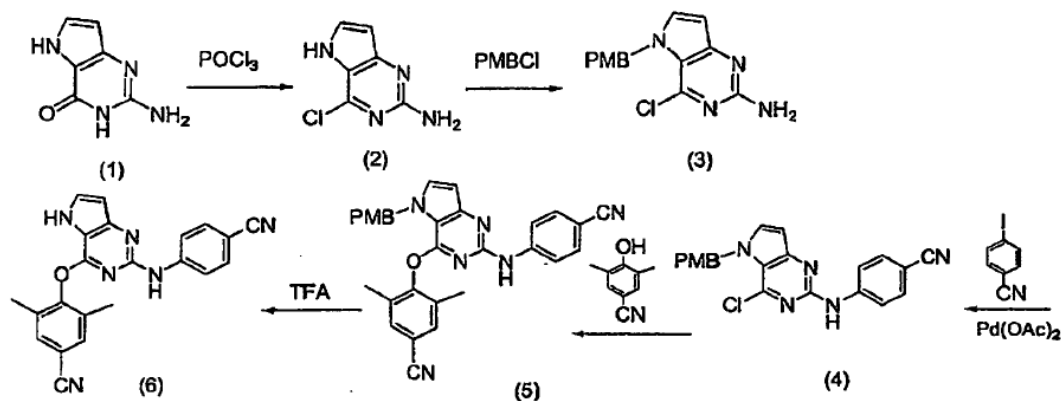
Esquema 3



Las 9-desazapurinas pueden sintetizarse por el esquema 4. La síntesis de los materiales de partida se ha descrito en Kielich, Klaus, coord., "Synthetic Communications", vol. 32, pp. 3797-3802, 2002.

5

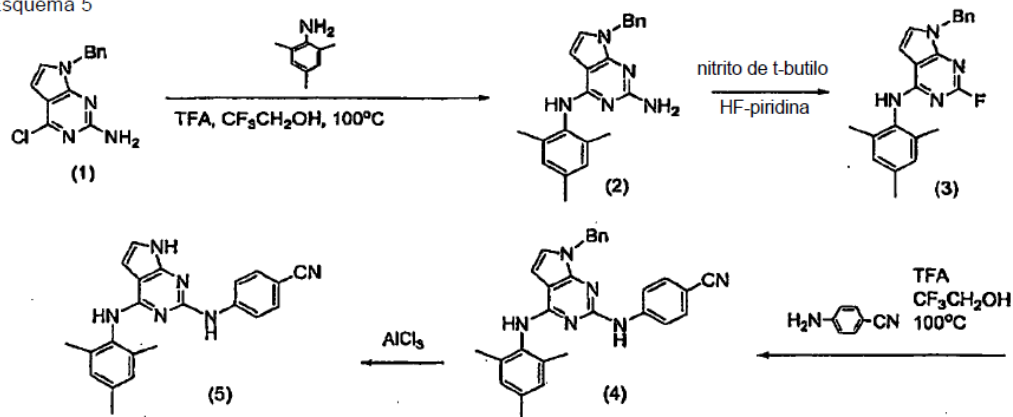
Esquema 4



Las 7-desazapurinas se obtienen por el procedimiento del esquema 5. El material de partida puede sintetizarse por condensación de la 2,6-diamino-1,2-dihidro[3H]pirimidin-4-ona con el cloroacetaldehído y posterior tratamiento con oxícloruro de fósforo, del modo descrito en los ejemplos 1 y 3.

10

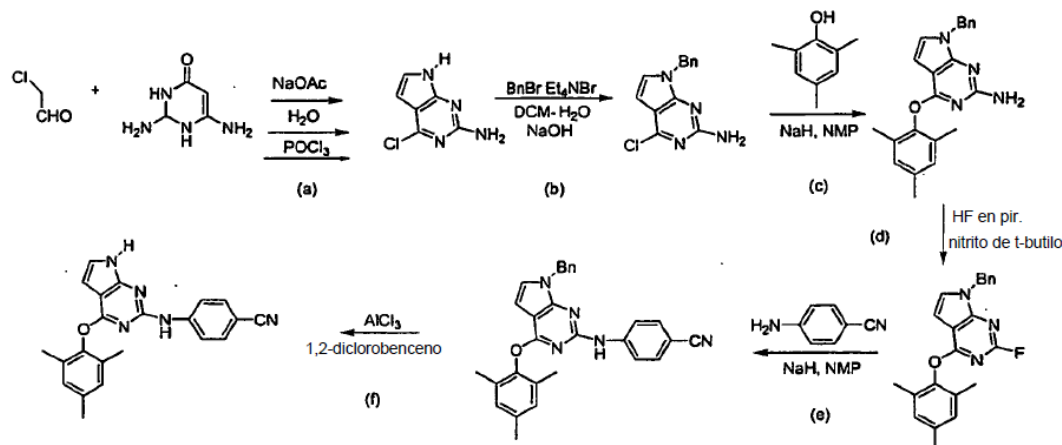
Esquema 5



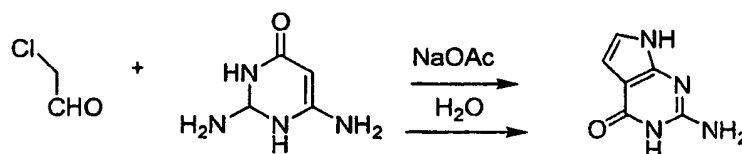
Los compuestos purina de esta invención por métodos similares a los descritos previamente, empleando la N<sup>7</sup>-bencil-2,6-dicloropurina como material de partida. Este procedimiento se ilustra en WO 2005/028479.

### Ejemplo 1

5



Paso A1:



10

2-amino-3,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona. A una mezcla de la 2,4-diamino-6-hidroxipirimidina (20,0 g, 159 mmoles) y NaOAc (26,0 g, 317 mmoles) en H<sub>2</sub>O (300 ml) se le añade por goteo a 65°C durante 90 min una solución de cloroacetaldehído (22,0 ml, al 50% en H<sub>2</sub>O, 173 mmoles) en H<sub>2</sub>O (22 ml). Se agita la mezcla a 65°C durante 2 h más y se enfría a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío a un tercio de su volumen original y se almacena a 4°C durante 16 h. Se filtra el precipitado de color ligeramente rosa, se lava con H<sub>2</sub>O enfriada con hielo (5 ml) y se seca con alto vacío durante 16 h. Se introduce el precipitado en un extractor Soxhlet y se mantiene en ebullición a reflujo con metanol (200 ml) durante 24 h. Se evapora el metanol, obteniéndose 13,3 g (56%) de la 2-amino-3,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona en forma de sólido ligeramente rosa.

15

20

Paso A2:

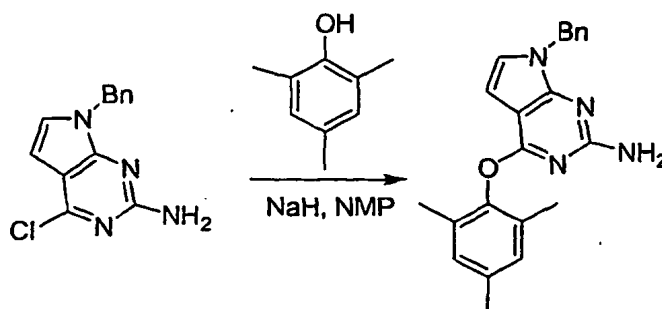


25

4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamina. En atmósfera de argón a una solución de la 2-amino-3,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona (5,00 g, 33,3 mmoles), dimetilnilina (4,22 ml, 41,0 mmoles) y cloruro de benciltrietilamonio (15,2 g, 66,6 mmoles) en acetonitrilo (25 ml) se le añade por goteo a temperatura ambiente el POCl<sub>3</sub> (18,6 ml, 200 mmoles) durante 30 min. Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo a 85°C durante 3 h y se enfría a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, formándose un aceite marrón y al aceite se le añade H<sub>2</sub>O enfriada con hielo (10 ml). Se ajusta el pH de la solución a 5 por adición de una solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH. Por cromatografía a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 95:5) se obtienen 2,53 g (45%) de la 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamina en forma de sólido ligeramente amarillo. Se bencila el producto en N<sup>7</sup> aplicando técnicas estándar.

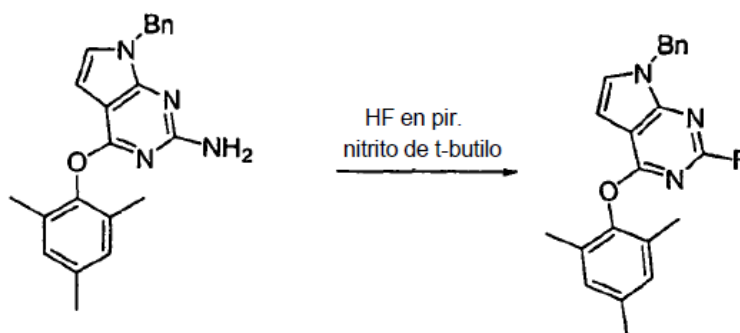
30

Paso C:



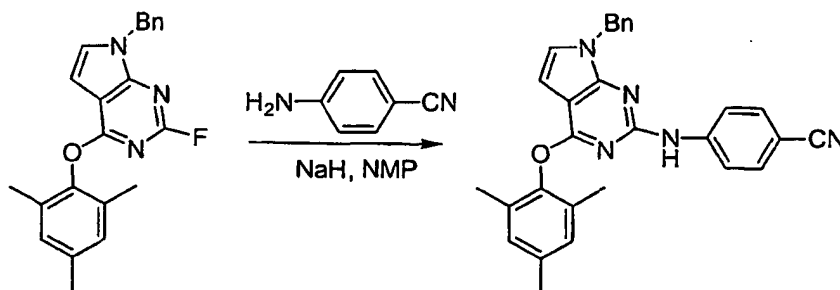
- 5 7-benzil-6-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamina. En un tubo sellado, a una solución del 2,4,6-trimetilfenol (161 mg, 1,16 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (2 ml) se le añaden el NaH (46 mg, 1,16 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min y se le añade una solución de la 7-bencil-4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamina (100 mg, 0,39 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (1 ml). Se calienta la mezcla a 150°C durante 16 h y se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O (20 ml) y salmuera (20 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 107 mg(77%) de la 7-bencil-4-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamina.

Paso D:



- 15 7-bencil-2-fluor-4-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina. En atmósfera de argón y en un frasco de polietileno a la 7-bencil-4-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamina (105 mg, 0,29 mmoles) se le añade a -50°C el HF al 60% en piridina (12 ml). A la solución resultante se le añade por goteo durante 5 min el nitrito de tert-butilo (0,052 ml, 0,44 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a -40°C y se agita a esta temperatura durante 30 min. Se diluye la mezcla reaccionante con CHCl<sub>3</sub> (100 ml) y se vierte sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 g) en un vaso de precipitados. Se añade cuidadosamente agua-hielo (50 ml) a la mezcla. Se separa la fase de CHCl<sub>3</sub>, se lava con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 72 mg (68%) de la 7-bencil-2-fluor-4-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina en forma de sólido ligeramente amarillo.

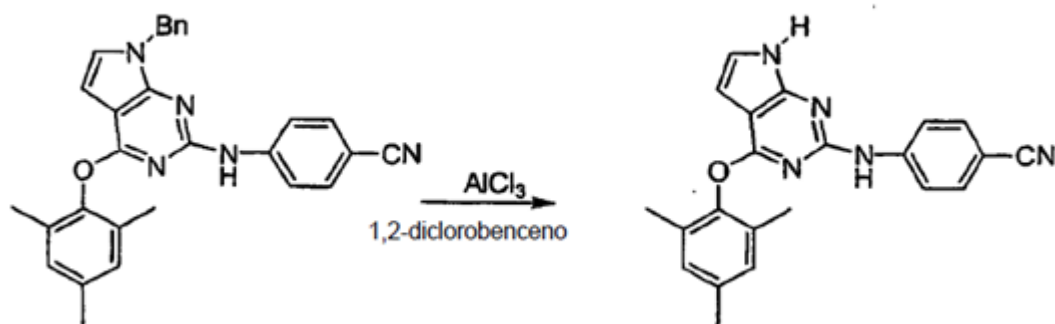
Paso E:



- 30 4-[7-bencil-4-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo. A una solución del 4-amino-benzonitrilo (101 mg, 0,86 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (1 ml) se le añade el NaH (34 mg, 0,86 mmoles). Se agita

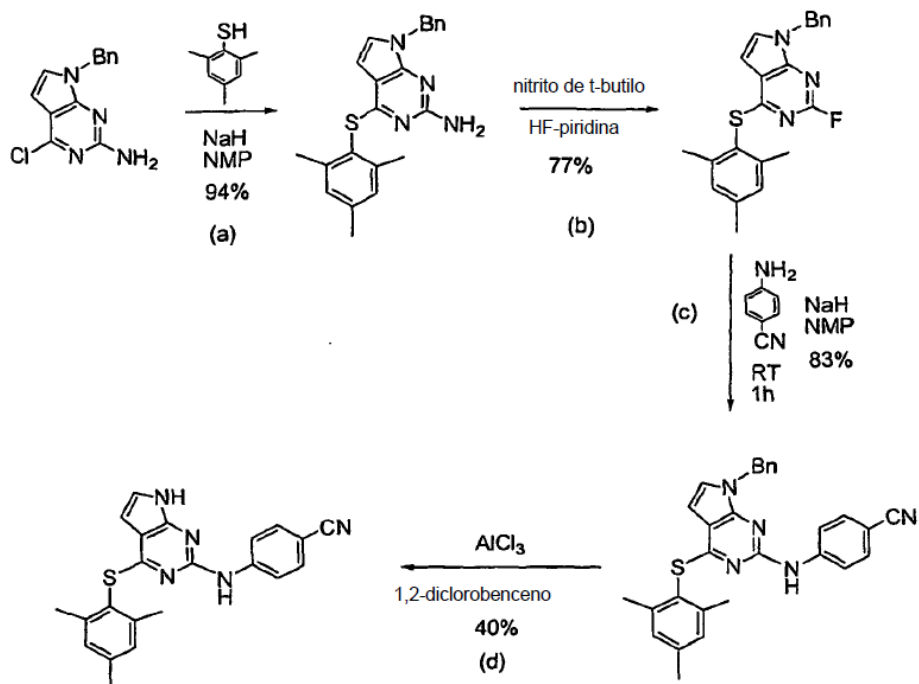
la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min y se le añade una solución de la 7-bencil-2-fluor-4-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (62 mg, 0,17 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (1 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O (20 ml) y salmuera (20 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 64 mg (82%) del 4-[7-bencil-4-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo.

Paso F:

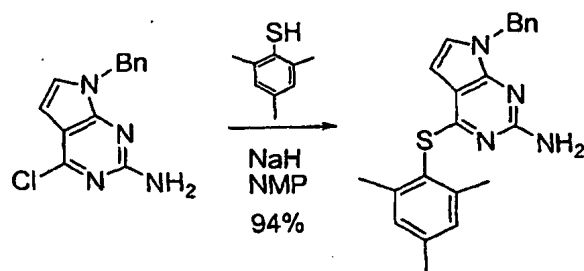


4-[4-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo. A una solución del 4-[7-bencil-4-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo (38 mg, 0,083 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (1 ml) se le añade el cloruro de aluminio (55 mg, 0,42 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 160°C durante 4 h y se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con salmuera (10 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 50:50) se obtienen 15 mg (49%) del 4-[4-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo en forma de sólido marrón.

## Ejemplo 2

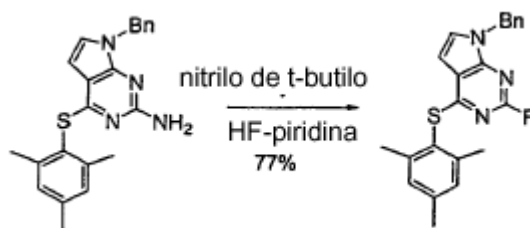


Paso A:



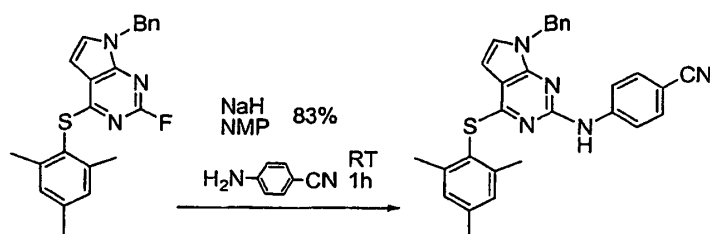
- 5 7-benzil-4-(2,4,6-trimetil-fenilsulfanil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-ilamina. A una solución del 2,4,6-trimetilbenceno-1-tiol (231 mg, 1,52 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (2 ml) se le añade el NaH (58 mg, 1,52 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min y se le añade una solución de la 7-bencil-4-cloro-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-ilamina (131 mg, 0,51 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (2 ml). Se calienta la mezcla a 60°C durante 16 h y se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O (20 ml) y salmuera (20 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 180 mg (94%) de la 7-bencil-4-(2,4,6-trimetil-fenilsulfanil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-ilamina.

Paso B:



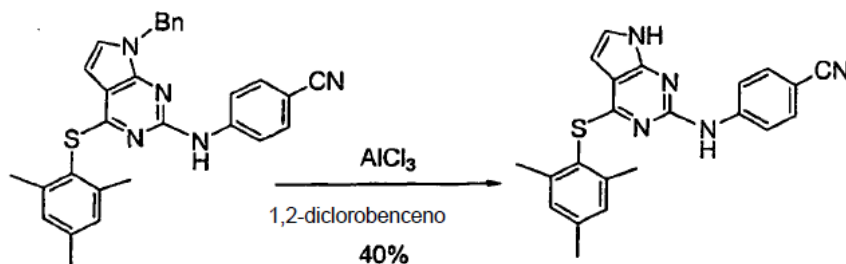
- 15 7-benzil-2-fluor-4-(2,4,6-trimetil-fenilsulfanil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina. En atmósfera de argón y en un frasco de polietileno se añade a -50°C a la 7-bencil-4-(2,4,6-trimetilfenilsulfanil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-ilamina (155 mg, 0,41 mmoles) el HF al 60% en piridina (12 ml). Se añade por goteo durante 5 min a la solución el nitrito de tert-butilo (0,074 ml, 0,62 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a -40°C y se agita a esta temperatura durante 30 min. Se diluye la mezcla reaccionante con CHCl<sub>3</sub> (100 ml) y en un vaso de precipitados se vierte sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 g). Se añade cuidadosamente agua-hielo (50 ml) a la mezcla. Se separa la fase de CHCl<sub>3</sub>, se lava con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 118 mg (77%) de la 7-bencil-2-fluor-4-(2,4,6-trimetil-fenilsulfanil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina en forma de sólido amarillo.

Paso C:



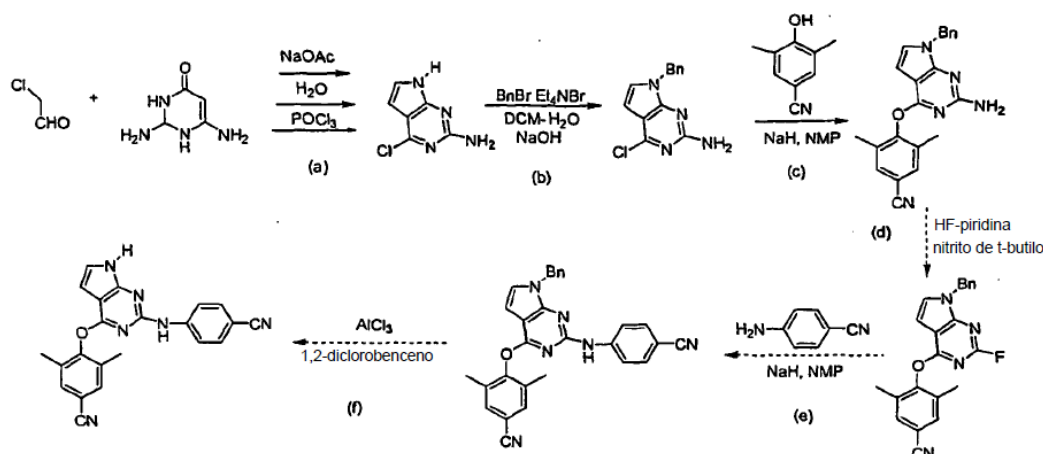
- 30 4-[7-bencil-4-(2,4,6-trimetil-fenilsulfanil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo. A una solución del 4-aminobenzonitrilo (184 mg, 1,56 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (2 ml) se le añade el NaH (62 mg, 1,56 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min y se le añade una solución de 7-bencil-2-fluor-4-(2,4,6-trimetil-fenilsulfanil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina (118 mg, 0,31 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (2 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O (20 ml) y salmuera (20 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 123 mg (83%) del 4-[7-bencil-4-(2,4,6-trimetilfenilsulfanil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo.

Paso D:



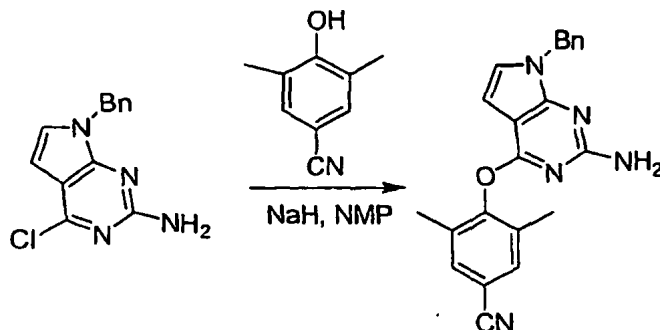
- 5 4-[4-(2,4,6-trimetil-fenilsulfanil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo. A una solución del 4-[7-bencil-4-(2,4,6-trimetil-fenilsulfanil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo (103 mg, 0,21 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (2 ml) se le añade el cloruro de aluminio (87 mg, 0,65 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 160°C durante 1,5 h y se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con salmuera (10 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 50:50) se obtienen 28 mg (34%) del 4-[4-(2,4,6-trimetil-fenilsulfanil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo en forma de sólido marrón.

### Ejemplo 3



Los pasos A y B se realizan del modo descrito en el ejemplo 1.

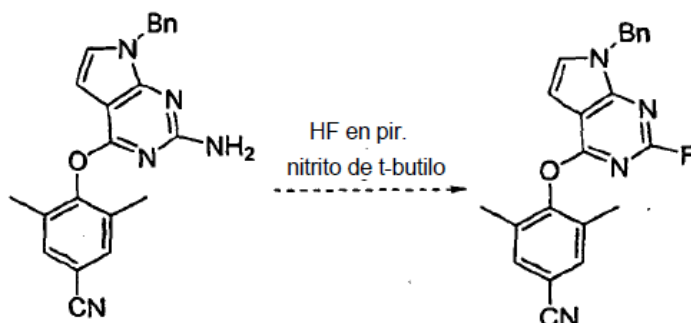
Paso C:



4-(2-amino-7-bencil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo. En un tubo sellado, a una solución del 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (1,62 mg, 11,0 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (5 ml) se le añade el NaH (441 mg, 11,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min y se le añade una solución de 7-bencil-4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamina (950 mg, 3,67 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (5 ml). Se calienta la mezcla a 150°C durante 16 h y se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice

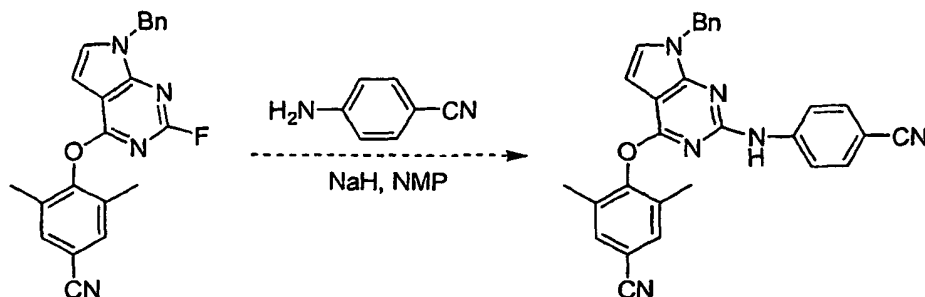
(hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 1,12 mg (83%) del 4-(2-amino-7-bencil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-3,5-dimetil-benzonitrilo.

Paso D:



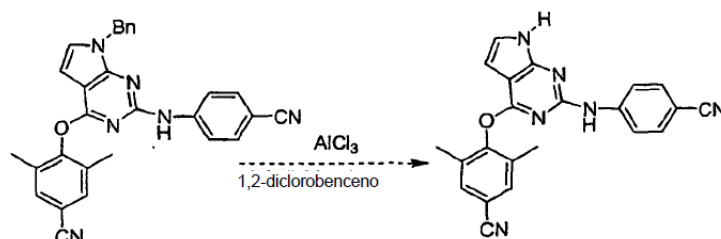
4-(7-bencil-2-fluor-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-3,5-dimetil-benzonitrilo. En atmósfera de argón y en un frasco de polietileno al 4-(2-amino-7-bencil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-3,5-dimetil-benzonitrilo (70 mg, 0,19 mmoles) se le añade a -50°C el HF al 60% en piridina (12 ml). Se añade por goteo a la solución el nitrito de tert-butilo (0,068 ml, 0,57 mmoles) durante 5 min. Se calienta la mezcla reaccionante a -40°C y se agita a esta temperatura durante 30 min. Se diluye la mezcla reaccionante con CHCl<sub>3</sub> (100 ml) y en un vaso de precipitados se vierte sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 g). Se añade cuidadosamente agua-hielo (50 ml) a la mezcla. Se separa la fase de CHCN, se lava con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 36 mg (51%) del 4-(7-bencil-2-fluor-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-3,5-dimetil-benzonitrilo.

Paso E:



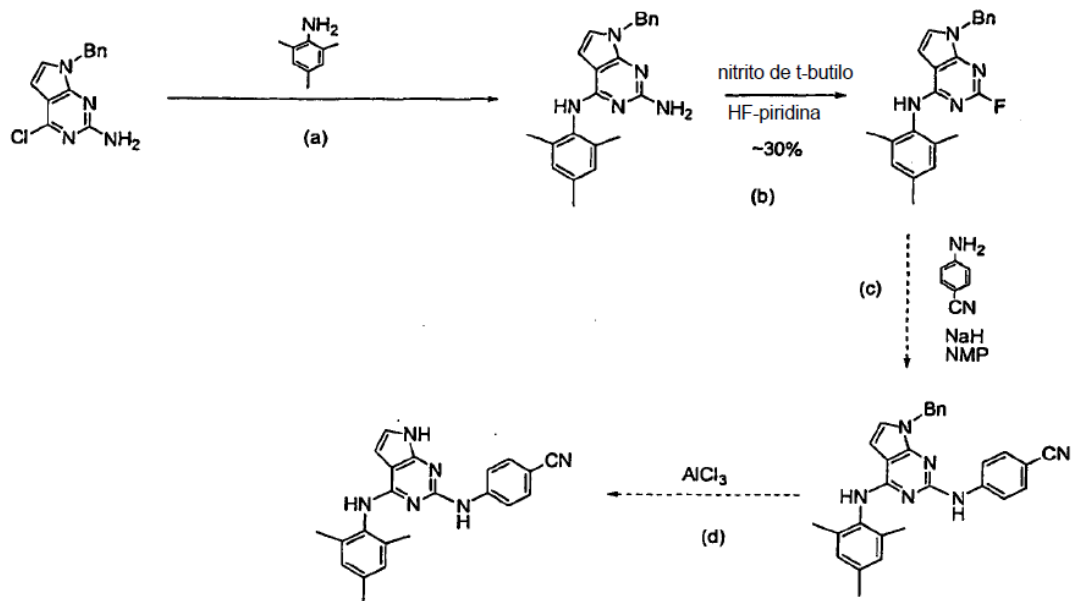
4-[7-bencil-2-(4-ciano-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-3,5-dimetil-benzonitrilo. A una solución del 4-aminobenzonitrilo (54 mg, 0,46 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (1 ml) se le añade el NaH (18 mg, 0,46 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min y se le añade una solución de 4-(7-bencil-2-fluor-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-3,5-dimetil-benzonitrilo (34 mg, 0,091 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (1 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O (20 ml) y salmuera (20 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 28 mg (65%) del 4-[7-bencil-2-(4-cianofenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-3,5-dimetil-benzonitrilo.

Paso F:

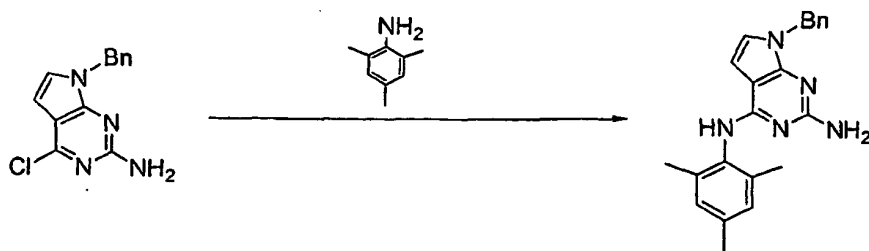


4-[2-(4-ciano-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo. A una solución del 4-[7-bencil-2-(4-ciano-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo (28 mg, 0,060 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (1 ml) se le añade el cloruro de aluminio (40 mg, 0,30 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 160°C durante 45 min y se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con salmuera (10 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 50:50) se obtienen 6 mg (27%) del 4-[2-(4-ciano-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo en forma de sólido marrón.

#### Ejemplo 4

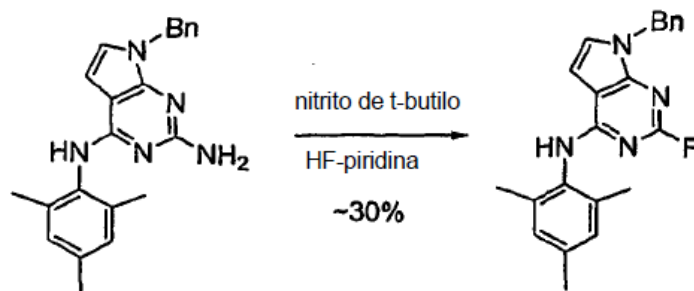


Paso A:



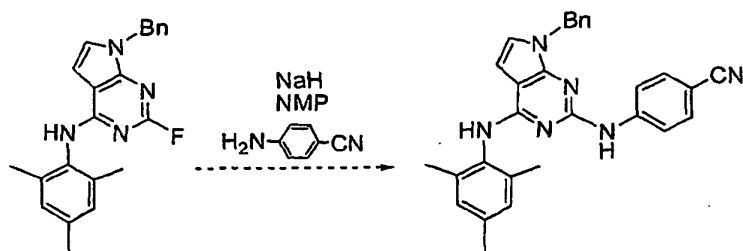
7-bencil-N4-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina. A una suspensión de la 7-bencil-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamina (200 mg, 0,78 mmoles) y 2,4,6-trimetilanilina (0,44 ml, 3,08 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (4 ml) se le añade el ácido trifluoracético (0,48 ml, 6,24 mmoles). Se calienta la solución resultante a 100°C durante 2 días y se enfría a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla reaccionante, formándose un aceite marrón y se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Se lava la solución orgánica con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 95:5) se obtienen 251 mg (90%) de la 7-bencil-N4-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina.

Paso B:



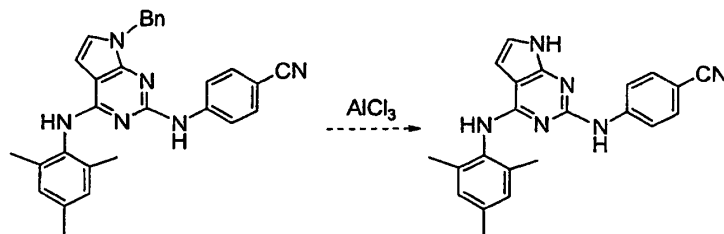
- 5 (7-bencil-2-fluor-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2,4,6-trimetil-fenil)-amina. En atmósfera de argón y en un frasco de polietileno se añade a la 7-bencil-N4-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina (251 mg, 0,70 mmoles) a -50°C el HF al 60% en piridina (24 ml). Se añade por goteo a la solución el nitrito de tert-butilo (0,42 ml, 3,5 mmoles) durante 10 min. Se calienta la mezcla reaccionante a -40°C y se agita a esta temperatura durante 30 min. Se diluye la mezcla reaccionante con CHCl<sub>3</sub> (200 ml) y en un vaso de precipitados se vierte sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 g).  
 10 Se añade cuidadosamente agua-hielo (100 ml) a la mezcla. Se separa la fase de CHCl<sub>3</sub>, se lava con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml) y salmuera (40 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 56 mg (22%) de la (7-bencil-2-fluor-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2,4,6-trimetil-fenil)-amina.

15 Paso C:



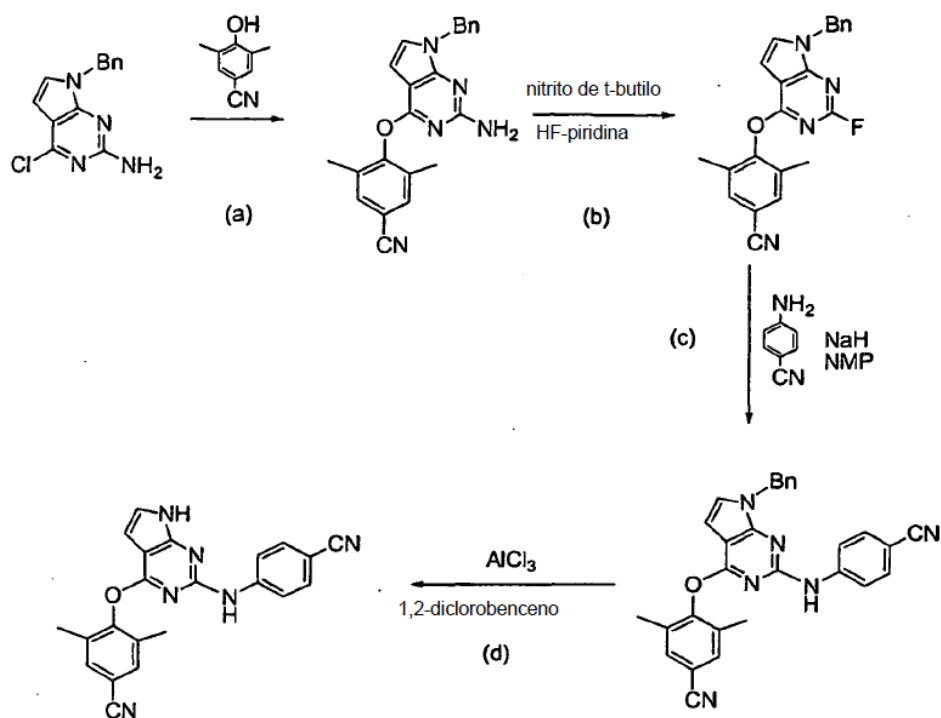
- 20 4-[7-bencil-4-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo. A una suspensión de la (7-bencil-2-fluor-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-(2,4,6-trimetil-fenil)-amina (42 mg, 0,12 mmoles) y 4-aminobenzonitrilo (55 mg, 0,47 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol (4 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (0,072 ml, 0,94 mmoles). Se calienta la solución resultante a 90°C durante 16 h y se enfría a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla reaccionante, formándose un aceite marrón que se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Se lava la solución orgánica con H<sub>2</sub>O (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 34 mg (64%) del 4-[7-bencil-4-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo.  
 25

Paso D:

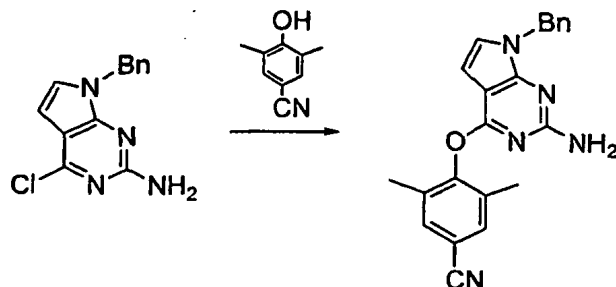


- 30 4-[4-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo. A una solución de 4-[7-bencil-4-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo (34 mg, 0,074 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (1 ml) se le añade el cloruro de aluminio (50 mg, 0,37 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 160°C durante 2 h y se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con CHCl<sub>3</sub> (2 x 10 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con salmuera (10 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetona = 90:10) se obtienen 5 mg (19%) del 4-[4-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo en forma de sólido marrón.  
 35

## Ejemplo 5



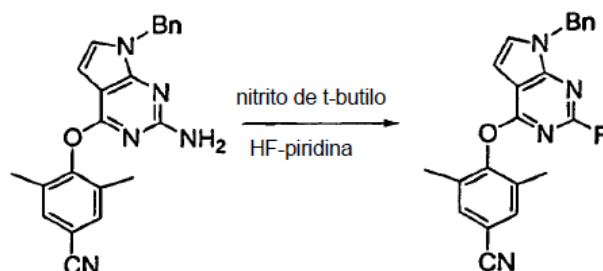
5 Paso A:



10 4-(2-amino-7-bencil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo. En un tubo sellado, a una solución del 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (1,62 mg, 11,0 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (5 ml) se le añade el NaH (441 mg, 11,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min y se le añade una solución de 7-bencil-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamina (950 mg, 3,67 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (5 ml). Se calienta la mezcla a 150°C durante 16 h y se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 1,12 mg (83%) del 4-(2-amino-7-bencil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo.

15

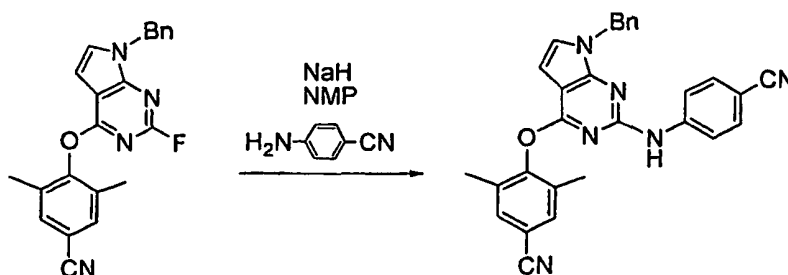
Paso B:



5

4-(7-bencil-2-fluor-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo. En atmósfera de argón y en un frasco de polietileno se añade al 4-(2-amino-7-bencil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo (70 mg, 0,19 mmoles) a -50°C el HF 60% en piridina (12 ml). Se añade a esta solución por goteo durante 5 min el nitrito de tert-butilo (0,068 ml, 0,57 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a -40°C y se agita a esta temperatura durante 30 min. Se diluye la mezcla reaccionante con  $\text{CHCl}_3$  (100 ml) y en un vaso de precipitados se vierte sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 g). Se le añade cuidadosamente agua-hielo (50 ml). Se separa la fase de  $\text{CHCl}_3$ , se lava con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 36 mg (51%) del 4-(7-bencil-2-fluor-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo.

Paso C:



20

4-[7-bencil-2-(4-ciano-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo. A una solución del 4-aminobenzonitrilo (54 mg, 0,46 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (1 ml) se le añade el NaH (18 mg, 0,46 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min y se le añade una solución de 4-(7-bencil-2-fluor-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo (34 mg, 0,091 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (1 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y salmuera (20 ml), se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 28 mg (65%) del 4-[7-bencil-2-(4-cianofenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo.

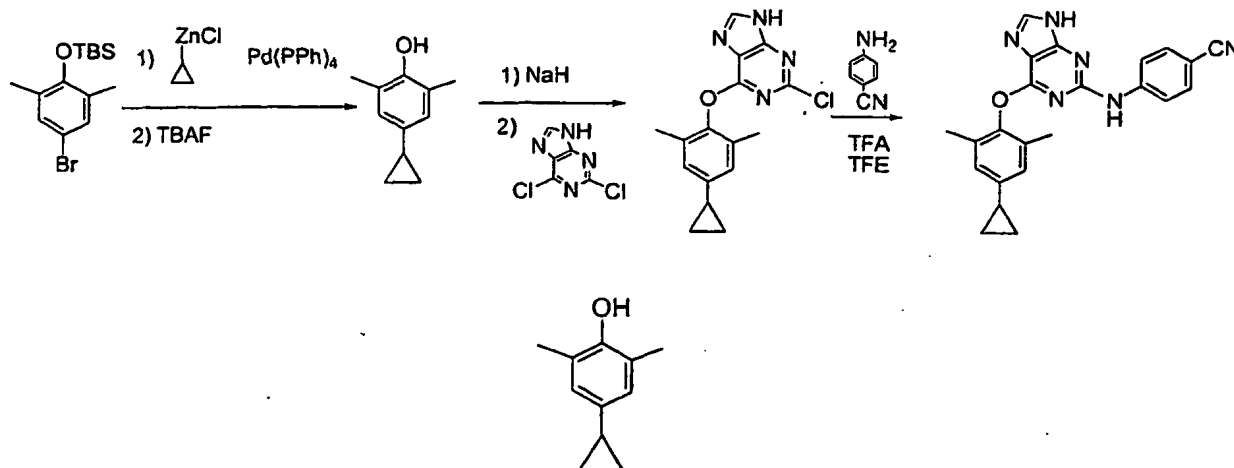
30

Paso D:

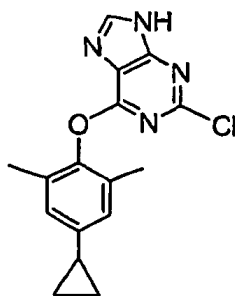


4-[2-(4-ciano-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo. A una solución del 4-[7-bencil-2-(4-ciano-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo (28 mg, 0,060 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (1 ml) se le añade el cloruro de aluminio (40 mg, 0,30 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 160°C durante 45 min y se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con salmuera (10 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 50:50) se obtienen 6 mg (27%) del 4-[2-(4-ciano-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo en forma de sólido marrón.

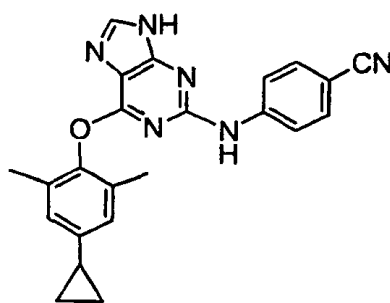
#### Ejemplo 6



4-ciclopropil-2,6-dimetilfenol. A una suspensión del (4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)-tert-butildimetilsilano (668 mg, 2,12 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (122 mg, 0,11 mmoles) en THF (20 ml) se le añade el cloruro de ciclopropilcinc (28,0 ml, 11,2 mmoles). Se calienta la mezcla a 80°C durante 24 h y se enfría a temperatura ambiente. Se pasa la mezcla reaccionante a través de un lecho corto de SiO<sub>2</sub> para separar el catalizador y se concentra la solución, formándose un aceite. Se diluye el aceite resultante en EtOAc (100 ml), se lava con salmuera (100 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 90:10) se obtienen 370 mg (63%) del tert-butil(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)dimetilsilano. Se añade al tert-butil(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)dimetilsilano (320 mg, 1,16 mmoles) en THF (10 ml) una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (5,0 ml, 1 M en THF, 5,0 mmoles) y ácido acético (0,40 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h y se concentra a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 85:15) se obtienen 175 mg (93%) del 4-ciclopropil-2,6-dimetilfenol en forma de aceite ligeramente amarillo.

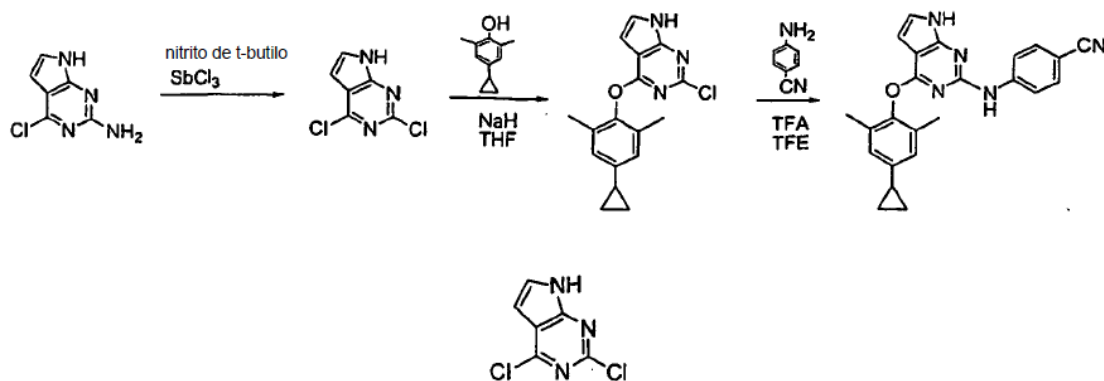


2-cloro-6-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)-9H-purina. A una solución del 4-ciclopropil-2,6-dimetilfenol (263 mg, 1,62 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (3 ml) se le añade a 0°C el NaH (65 mg, 1,62 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min y se le añade una solución de la 2,6-dicloropurina (102 mg, 0,54 mmoles) en 1-metil-2-pirridona (2 ml). Se calienta la mezcla a 100°C durante 16 h y después se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae con CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O (20 ml) y salmuera (20 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (MeOH:CHCl<sub>3</sub> = 5:95) se obtienen 114 mg (67%) de la 2-cloro-6-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)-9H-purina.

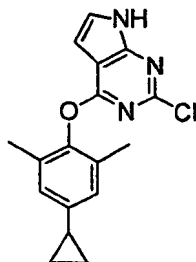


4-(6-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)-9H-purin-2-ilamino)benzonitrilo. En un tubo sellado a una suspensión de la 2-cloro-6-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)-9H-purina (28 mg, 0,088 mmoles) y 4-aminobenzonitrilo (42 mg, 0,35 mmoles) en 2,2,2-trifluoretanol (3 ml) se le añade el ácido trifluoracético (0,056 ml, 0,70 mmoles). Se calienta la solución resultante a 90°C durante 3 días. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetona = 80:20) se obtienen 7 mg (20%) del 4-(6-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)-9H-purin-2-ilamino)benzonitrilo en forma de sólido ligeramente amarillo.

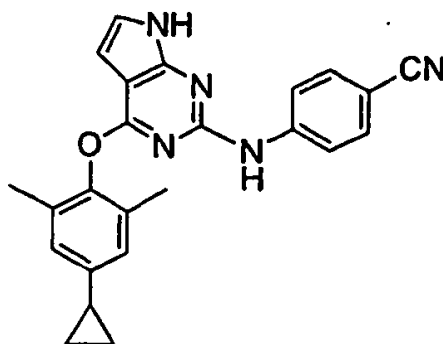
#### Ejemplo 7



2,4-dicloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina. En atmósfera de argón a una suspensión de la 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilamina (500 mg, 2,97 mmoles) en 1,2-dicloroetano (40 ml) se le añade a -10°C el cloruro de antimonio (750 mg, 3,29 mmoles). Después de agitar durante 5 min se añade el nitrito de tert-butilo (2,50 ml, 20,8 mmoles) a la solución. Se agita la mezcla reaccionante a -10°C durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con CHCl<sub>3</sub> (100 ml) y se vierte sobre agua-hielo (50 ml). Se separa la fase de CHCl<sub>3</sub>, se lava con salmuera (20 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 50:50) se obtienen 239 mg (43%) de la 2,4-dicloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina en forma de sólido marrón.



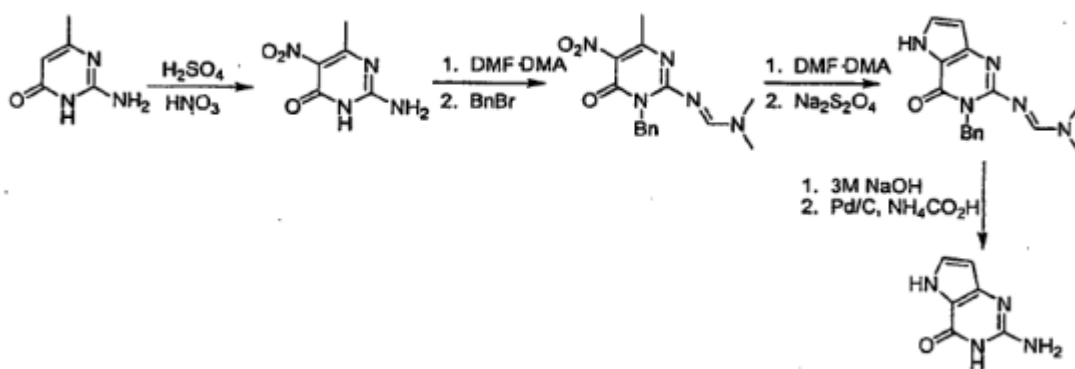
2-cloro-4-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina. A una solución del 4-ciclopropil-2,6-dimetilfenol (259 mg, 1,60 mmoles) en THF (3 ml) se le añade a 0°C el NaH (64 mg, 1,60 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min y se le añade una solución de la 2,4-dicloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (100 mg, 0,53 mmoles) en THF (2 ml). Se calienta la mezcla a 80°C durante 16 h y se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae con CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O (20 ml) y salmuera (20 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 75:25) se obtienen 79 mg (48%) de la 2-cloro-4-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina en forma de sólido marrón.



4-(4-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo. En un tubo sellado, a una suspensión de la 2-cloro-4-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (75 mg, 0,24 mmoles) y 4-aminobenzonitrilo (113 mg, 0,96 mmoles) en 2,2,2-trifluoretanol (4 ml) se le añade el ácido trifluoracético (0,15 ml, 1,92 mmoles). Se calienta la solución resultante a 90°C durante 3 días. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (50 ml), se lava con NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Por cromatografía a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetona = 90:10) se obtienen 15 mg (16%) del 4-(4-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo en forma de sólido marrón.

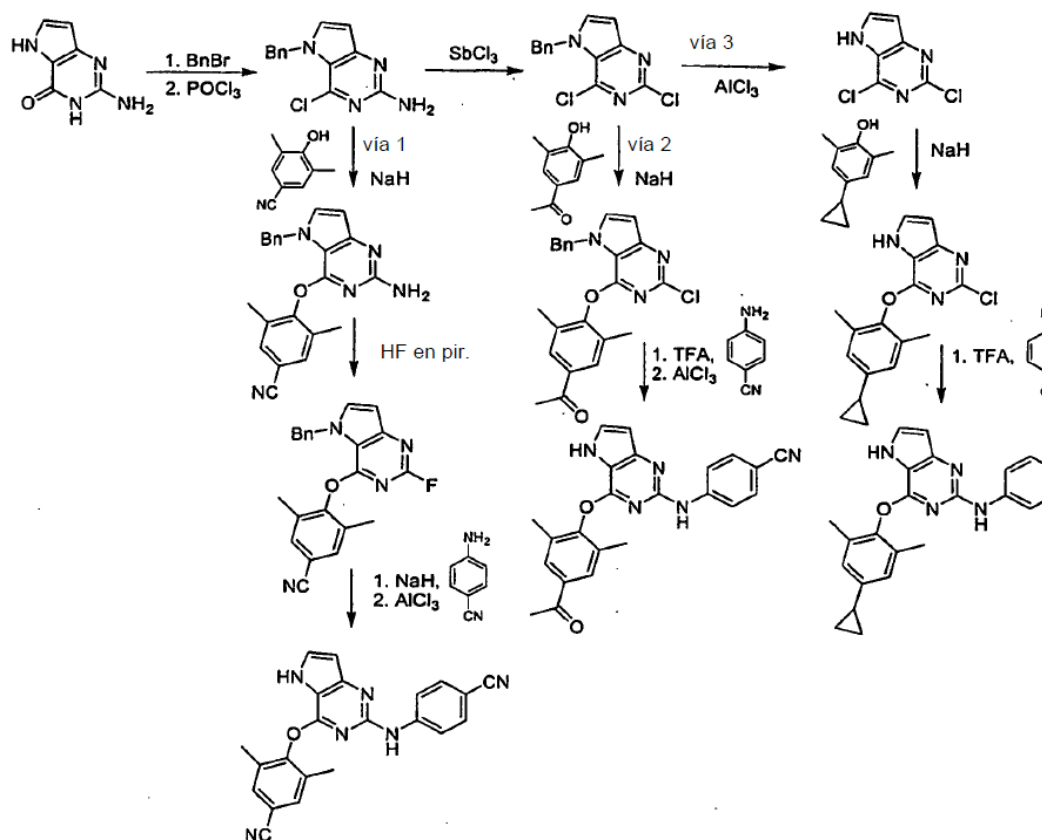
#### Ejemplo 8

Esquema 1



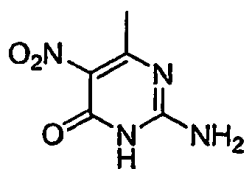
En el esquema 1 se ilustra la síntesis de la 9-desazaguanina a partir de la 2-amino-6-metilpirimidin-4(3H)-ona que es un producto comercial, que se nitra con ácido nítrico y después se trata el producto nitrado con el dimetil-acetal de la N,N-dimetilformamida (DMF-DMA), formándose el correspondiente derivado 2-(dimetilamino)metilenoimino. Se bencila este para generar la 3-bencil-2-[(dimetilamino)metilenoimino]-5-nitro-6-metilpirimidin-4-ona por tratamiento con bromuro de bencilo y se convierte en el derivado bencilado del 2,6-bis-dimetilaminometileno con DMF-DMA. Por ciclación reductora con hidrosulfito sódico y posterior desprotección con NaOH 3M y desbencilación con Pd/C y NH<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H se obtiene la 9-desazaguanina.

Esquema 2



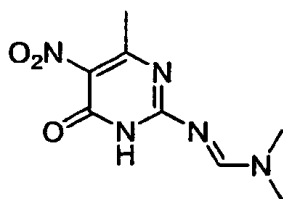
En el esquema 2 se ilustran 3 métodos diferentes de obtener las diversas 9-desazapurinas sustituidas. Otros compuestos pueden sintetizarse por métodos similares, que los expertos en química orgánica podrán formular en base al orden de reacciones que aquí se presentan. En ciertos casos, los expertos en química orgánica verán que puede ser necesario recurrir a grupos protectores. El esquema de síntesis puede resumirse del modo siguiente.

Por bencilación de la 9-desazaguanina y posterior cloración con  $\text{POCl}_3$  se obtiene el producto 9-desazapurina clorada. Este compuesto intermedio clorado puede condensarse con R2 (vía 1) y después diazotarse con nitrito de t-butilo; desplazarse con F; condensarse con R3 y desbencilarse, obteniéndose el producto; o puede seguirse la vía 2, que es la diazotación con nitrito de t-butilo en presencia de cloruro de antimonio y la posterior condensación con R2 y R3 y finalmente la desbencilación, obteniéndose el producto final. Como alternativa, por la vía 3 se realiza la desbencilación de la dicloro-9-desazapurina y después la condensación con R2 y R3 respectivamente, obteniéndose varias 9-desazapurinas sustituidas.



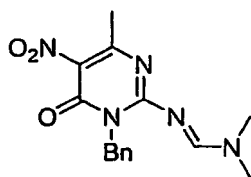
2-amino-6-metil-5-nitropirimidin-4(3H)-ona

A una mezcla de la 2-amino-6-metilpirimidin-4(3H)-ona (50 g, 0,4 moles) en 250 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  se le añaden desde un embudo de decantación a  $0^\circ\text{C}$  40 ml de  $\text{HNO}_3$ . Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h, se vierte lentamente sobre 3,6 l de éter de dietilo y se agita durante 15 min. Se decanta la solución de éter, se añade 1,0 l de acetato de etilo al sólido y se agita durante 10 h. Se filtra el sólido (54,8 g, rendimiento = 81%) y se emplea para el paso siguiente sin más purificación.



(E)-N,N-dimetil-N'-(4-metil-5-nitro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)formimidamida

- 5 A una suspensión de la 2-amino-6-metil-5-nitropirimidin-4(3H)-ona (54,8 g, 0,32 moles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (461 ml) se le añade el dimetilacetal de la DMF (103,1 ml, 0,77 moles) y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se emplea para el paso siguiente sin más purificación (31,9 g, rendimiento = 44 %).

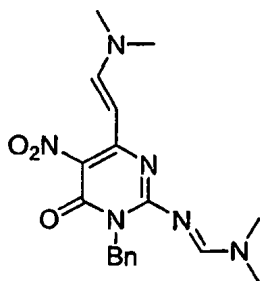


10

(E)-N'-(1-bencil-4-metil-5-nitro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida

- 15 A una suspensión de la (E)-N,N-dimetil-N'-(4-metil-5-nitro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)formimidamida (53,4 g, 0,24 mmoles) en DMF (690 ml) se le añaden el DBU (44,6 ml, 0,30 moles) y bromuro de bencilo (44,4 ml, 0,29 moles) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se neutraliza el exceso de DBU con HCl y se concentra la mezcla con vacío. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno y se extrae dos veces con HCl 2M y agua, se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra. Por trituración con etanol se obtiene el producto cristalino, que se lava con etanol, obteniéndose el producto (64,7 g, rendimiento = 86 %) que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

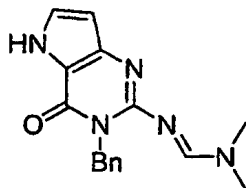
20



(E)-N'-(1-bencil-4-((E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida

- 25 A una solución de la (E)-N'-(1-bencil-4-metil-5-nitro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida (64,7 g, 0,2 moles) en DMF (254 ml) se le añade el dimetilacetal de la DMF (54,5 ml, 0,41 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 65°C durante 3 h, se enfría y se elimina el disolvente a presión reducida. Se tritura el residuo con etanol, se recoge el sólido por filtración con vacío (69,2 g, 91 %) y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

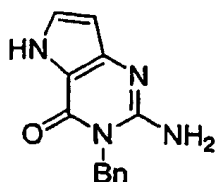
30



(E)-N'-(3-bencil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida

- 35 A una mezcla de la (E)-N'-(1-bencil-4-((E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida (43,0 g, 0,12 moles) y THF (151 ml) se le añade una solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Una vez finalizada la reacción se filtra el sólido y se lava con

THF, obteniéndose el producto (21,2 g, rendimiento = 62 %), que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

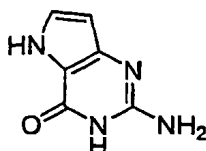


5

2-amino-3-bencil-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona

A una mezcla de la (E)-N'-(3-bencil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-il)-N,N-dimetilfomimidamida (21,2 g, 0,07 moles) y MeOH (382 ml) se le añade NaOH 3M (276 ml) y se calienta a 100°C durante 5 h. Una vez finalizada la reacción se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se filtra el sólido (15,8 g, 91%) y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

10

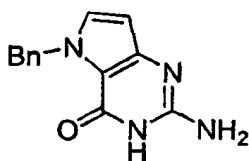


15

2-amino-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona

A una mezcla de la 2-amino-3-bencil-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona (10 g, 0,04 moles) en MeOH (334 ml) se le añaden Pd al 10% sobre C (2 g) y formiato amónico (13,2 g, 0,21 mmoles) y se calienta a 75°C durante 4 h. Una vez finalizada la reacción se enfría la mezcla reaccionante y se filtra a través de un lecho de Celite con una mezcla 1:1 caliente de DMF/MeOH. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el producto en forma de sólido blanco mate (6,2 g, 99%).

20

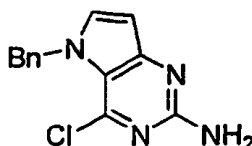


25

2-amino-5-bencil-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona

A una suspensión de 2-amino-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona (336,7 mg, 2,0 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14,3 ml) se le añaden el bromuro de bencilo (0,26 ml, 2,2 mmoles) y el TBABr (644 mg, 2,0 mmoles). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade NaOH del 50% (1,7 ml). Se agita la mezcla resultante durante 2 h y se calienta de 0°C a temperatura ambiente. Se le añade agua y se lava la solución con CHCl<sub>3</sub>. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Por purificación por cromatografía de columna, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona (de 5:1 a 1:1) se obtiene el producto en forma de sólido marrón (423 mg, 82%).

30

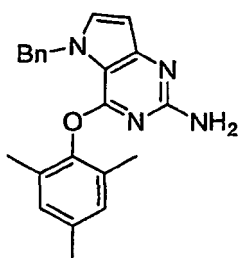


35

5-bencil-4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-2-amina

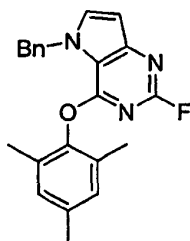
Se calienta a 116°C durante 3 h una mezcla de la 2-amino-5-bencil-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona (1,1 g, 7,4 mmoles) y POCl<sub>3</sub> (7 ml, 74 mmoles). Una vez finalizada la reacción se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Por purificación por cromatografía de columna, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona (3:1) se obtiene el producto en forma de sólido blanco (490 mg, 40%).

40



5-bencil-4-(mesitiloxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-2-amina

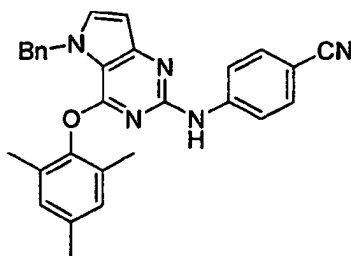
- 5 A una suspensión agitada del NaH (56 mg, 2,33 mmoles) en NMP seco (2 ml) se le añade el 2,4,6-trimetil-fenol (317 mg, 2,33 mmoles). En atmósfera de argón se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución de la 5-bencil-4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-2-amina (200 mg, 0,78 mmoles) en NMP seco (1,5 ml) y se calienta la solución resultante a 90°C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se diluye la mezcla reaccionante con agua y se lava con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, NaOH del 2% y salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (3:1), obteniéndose el producto en forma de sólido blanco (140 mg, 50%).



- 15 5-bencil-2-fluor-4-(mesitiloxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

- Se enfría a -50°C una solución de la 5-bencil-4-(mesitiloxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-2-amina (139,9 mg, 0,39 mmoles) en piridina (1,6 ml) y se le añaden por goteo el HF en pir. (8 ml) y nitrito de t-butilo (0,19 ml, 1,56 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante de 50°C a -30°C durante 1,5 h. Una vez finalizada la reacción se vierte la mezcla reaccionante sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g), se le añade lentamente agua y se lava con CHCl<sub>3</sub> x 3. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (2:1), obteniéndose el producto en forma de sólido blanco (116 mg, 82%).

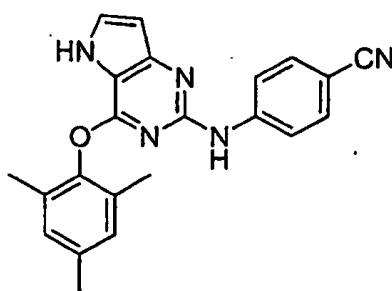
25



4-(5-bencil-4-(mesitiloxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

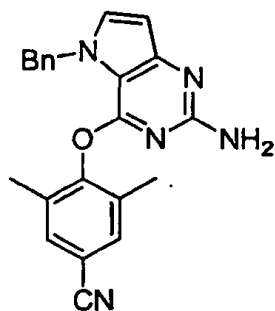
- 30 En atmósfera de argón a una suspensión agitada del NaH (63,8 mg, 2,66 mmoles) en NMP seco (1,5 ml) se le añade el 4-aminobencilnitrilo (188 mg, 2,66 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución de la 5-bencil-2-fluor-4-(mesitiloxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (115 mg, 0,32 mmoles) en NMP seco (1,7 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez finalizada la reacción se diluye la mezcla resultante con agua y se lava con EtOAc 3 veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, NH<sub>4</sub>Cl, agua x 2 y salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna, eluyendo con MeOH al 1% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose el producto en forma de sólido marrón (120 mg, 80%).

35



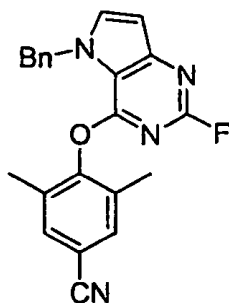
4-(4-(mesitiloxy)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

- 5 A una suspensión del 4-(5-bencil-4-(mesitiloxy)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (150 mg, 0,33 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (13 ml) se le añade el  $\text{AlCl}_3$  (436 mg, 3,27 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a  $160^\circ\text{C}$  durante 1,5 h, durante este tiempo la mezcla reaccionante se vuelve oscura y homogénea. Una vez finalizada la reacción se enfría la mezcla reaccionante y se lava con  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (de 5:1 a 1:1), obteniéndose el producto en forma de sólido marrón (27,8 mg, 23%).

Ejemplo 9

4-(2-amino-5-bencil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo

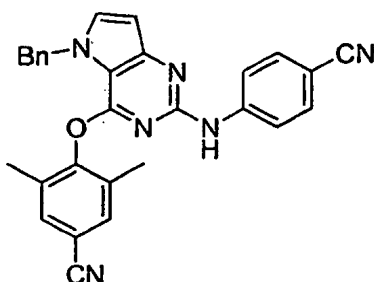
- 15 En atmósfera de argón a una suspensión agitada del  $\text{NaH}$  (155 mg, 6,47 mmoles) en NMP seco (4 ml) se le añade el 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (570 mg, 3,88 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución de la 5-bencil-4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-2-amina (400 mg, 1,55 mmoles) en NMP seco (4 ml) y se calienta a  $160^\circ\text{C}$  durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se diluye la mezcla resultante con agua y se lava con  $\text{EtOAc}$ . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua,  $\text{NaOH}$  del 2%, salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (de 2:1 a 1:4), obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente amarillo (342 mg, 60%).



- 30 4-(5-bencil-2-fluor-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo

- Se enfría a  $-50^\circ\text{C}$  una solución del 4-(2-amino-5-bencil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo (319,4 mg, 0,87 mmoles) en piridina (3 ml) y se le añaden por goteo el  $\text{HF}$  en pir. (15 ml) y nitrito de t-butilo (0,42 ml, 3,46 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante de  $-50^\circ\text{C}$  a  $-20^\circ\text{C}$  durante 1,5 h. Una vez finalizada la reacción se vierte la mezcla sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8 g), se diluye con agua y se lava con  $\text{CHCl}_3$  x 3. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con

salmuera, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (de 2:1 a 1:1), con lo cual se obtiene el producto en forma de sólido ligeramente amarillo (314 mg, 97%).



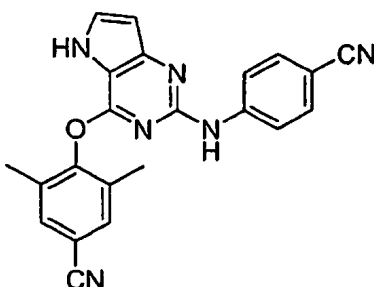
5

4-(5-bencil-2-(4-cianofenilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo

En atmósfera de argón a una suspensión agitada del NaH (101 mg, 4,21 mmoles) en NMP seco (4 ml) se le añade el 4-aminobencilnitrilo (299 mg, 2,53 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade la mezcla reaccionante a una solución del 4-(5-bencil-2-fluor-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo (314 mg, 0,84 mmoles) en NMP seco (4,4 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez finalizada la reacción se diluye la mezcla resultante con agua y se lava con EtOAc x 3. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , agua x 2, salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna, eluyendo con MeOH al 1% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , obteniéndose el producto en forma de sólido marrón (320 mg, 80%).

10

15



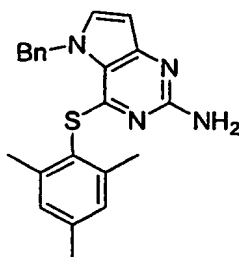
20

4-(2-(4-cianofenilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo

A una suspensión del 4-(5-bencil-2-(4-cianofenilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo (240 mg, 0,51 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (20 ml) se le añade el  $\text{AlCl}_3$  (681 mg, 5,1 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a  $160^\circ\text{C}$  durante 1,5 h, durante este tiempo la mezcla reaccionante se vuelve oscura y homogénea. Una vez finalizada la reacción se enfría la mezcla reaccionante y se lava con  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa eluyendo con hexanos:acetato de etilo (2,5:1), obteniéndose el producto en forma de sólido rosa (51 mg, 26%).

25

30 Ejemplo 10

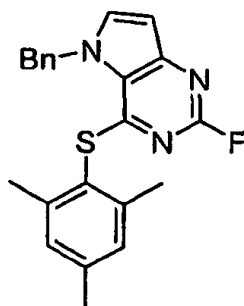


35

5-bencil-4-(mesitiltio)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-2-amina

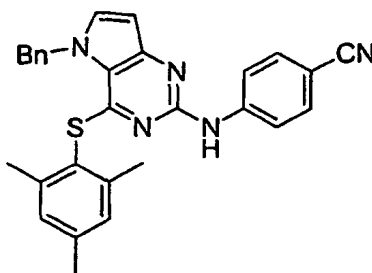
A una suspensión agitada de NaH (48 mg, 2 mmoles) en NMP seco (2 ml) se le añade el 2,4,6-trimetil-benceno-1-tiol (191 mg, 1,2 mmoles). En atmósfera de argón se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade la mezcla reaccionante a una solución de la 5-bencil-4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-2-amina (103 mg, 0,4

mmoles) en NMP seco (2,5 ml) y se calienta a 60°C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se diluye la mezcla resultante con agua y se lava con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, NaOH del 2% y salmuera; se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (de 2:1 a 1:3), obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente amarillo (131 mg, 88%).



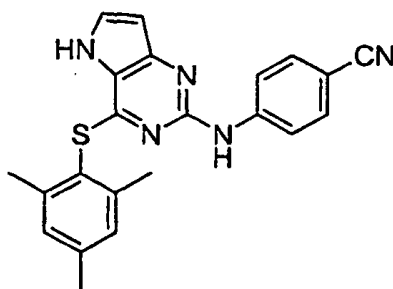
5-bencil-2-fluor-4-(mesitiltio)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

Se enfría a -50°C una solución de la 5-bencil-4-(mesitiltio)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-2-amina (131 mg, 0,35 mmoles) en piridina (1,6 ml) y se le añaden por goteo el HF en pir. (8 ml) y el nitrito de t-butilo (0,17 ml, 1,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante de -50°C a -40°C durante 1,5 h. Una vez finalizada la reacción se vierte la mezcla reaccionante sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g), se le añade agua lentamente y se lava con CHCl<sub>3</sub> x 3. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (de 5:1 a 1:1), obteniéndose el producto en forma de sólido blanco mate (94 mg, 71%).



4-(5-bencil-4-(mesitiltio)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

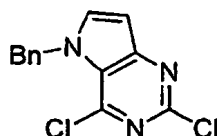
En atmósfera de argón a una suspensión agitada de NaH (30 mg, 1,25 mmoles) en NMP seco (1,5 ml) se le añade el 4-aminobencilnitrilo (87,4 mg, 0,74 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade la mezcla reaccionante a una solución de la 5-bencil-2-fluor-4-(mesitiltio)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (93 mg, 0,25 mmoles) en NMP seco (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez finalizada la reacción se diluye la mezcla resultante con agua y se lava con EtOAc x 3. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, NH<sub>4</sub>Cl, agua x 2, salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (1,5:1), de este modo se obtiene el producto en forma de sólido marrón (12,6 mg, 11%).



4-(4-(mesitiltio)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

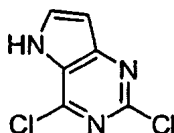
A una suspensión del 4-(5-bencil-4-(mesitilio)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (9,2 mg, 0,03 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (1 ml) se le añade el  $\text{AlCl}_3$  (26 mg, 0,3 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a  $160^\circ\text{C}$  durante 1,5 h, con lo cual la mezcla reaccionante se vuelve oscura y homogénea. Una vez finalizada la reacción se enfría la mezcla reaccionante y se lava con  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (2,5:1), obteniéndose el producto en forma de sólido rosa (7,7 mg, 20%).

#### Ejemplo 11



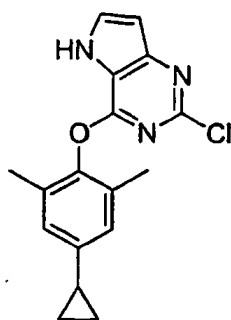
#### 5-bencil-2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina

Se enfría a  $-10^\circ\text{C}$  una suspensión de la 5-bencil-4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-2-amina (641 mg, 2,5 mmoles) en 1,2-dicloroetano (35 ml) y se le añade el  $\text{SbCl}_3$  (850 mg, 3,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 5 min, se le añade por goteo el nitrito de t-butilo (2,1 ml, 17,4 mmoles) y se agita de  $-10^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez finalizada la reacción se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo (de 9:1 a 1:1), obteniéndose el producto en forma de sólido blanco mate (528 mg, 77%).



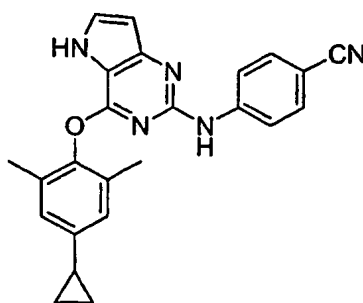
#### 2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina

A una suspensión de la 5-bencil-2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (177 mg, 0,64 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (20 ml) se le añade el  $\text{AlCl}_3$  (852 mg, 6,4 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a  $160^\circ\text{C}$  durante 1,5 h, durante este tiempo se vuelve oscura y homogénea. Una vez finalizada la reacción se enfría la mezcla reaccionante, se le añade el  $\text{CHCl}_3$  y se lava con  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran con vacío. Se añaden hexanos y se filtra el producto en forma de sólido púrpura (100 mg, 80%) y se emplea para el paso siguiente sin más purificación.



#### 2-cloro-4-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina

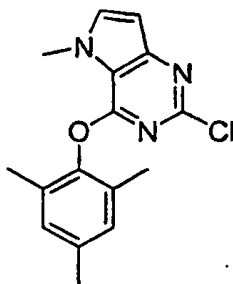
En atmósfera de argón a una suspensión agitada del  $\text{NaH}$  (25 mg, 0,64 mmoles) en NMP seco (1,5 ml) se le añade el 4-ciclopropil-2,6-dimetilfenol (103 mg, 0,64 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade la mezcla reaccionante a una solución de la 2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (120 mg, 0,64 mmoles) en NMP seco (1,7 ml) y se calienta a  $90^\circ\text{C}$  durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se diluye la mezcla resultante con agua y se lava con  $\text{EtOAc}$ . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (de 4:1 a 2:1), obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente amarillo (20,2 mg, 8%).



4-(4-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

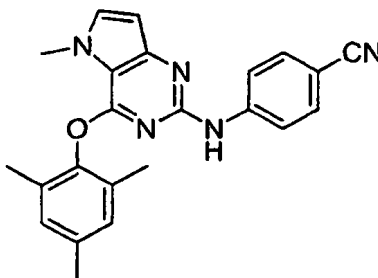
- 5 En un tubo sellado se introducen la 2-cloro-4-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenoxi)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (20 mg, 0,064 mmoles), 4-aminobenzonitrilo (31 mg, 0,26 mmoles), TFE (0,21 ml) y TFA (0,04 ml, 0,51 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se diluye la mezcla resultante con agua y se lava con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa, eluyendo con acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente amarillo (10,5 mg, 45%).

Ejemplo 12



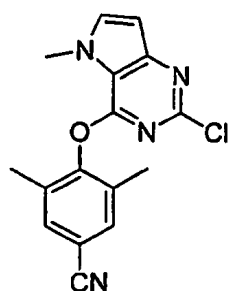
- 15 2-cloro-4-(mesitiloxi)-5-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

- En atmósfera de argón a una suspensión agitada de NaH (8,9 mg, 0,22 mmoles) en NMP seco (1,0 ml) se le añade el 2,4,6-trimetil-fenol (30,2 mg, 0,22 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade la mezcla reaccionante a una solución de la 2,4-dicloro-5-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (44,6 mg, 0,22 mmoles) en NMP seco (1,0 ml) y se calienta a 90°C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se enfría la mezcla resultante, se diluye con agua y se lava con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (de 5:1 a 2:1), obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente amarillo (52,7 mg, 80%).



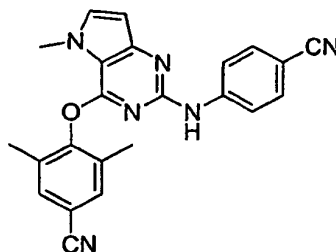
- 30 4-(4-(mesitiloxi)-5-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

- En un tubo sellado se introducen la 2-cloro-4-(mesitiloxi)-5-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (52,7 mg, 0,18 mmoles), 4-aminobenzonitrilo (83 mg, 0,70 mmoles), TFE (1,0 ml) y TFA (0,11 ml, 1,44 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 48 h. Una vez finalizada la reacción se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con agua y se lava con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con NaHCO<sub>3</sub>, con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (de 5:1 a 2: 1), obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente amarillo (65,7 mg, 95%).



4-(2-cloro-5-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo

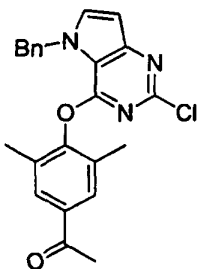
- 5 En atmósfera de argón a una solución agitada de NaH (42,1 mg, 1,05 mmoles) en NMP seco (2,5 ml) se le añade el 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (154,7 mg, 1,05 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade la mezcla reaccionante a una solución de la 2,4-dicloro-5-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (211,3 mg, 1,05 mmoles) en NMP seco (2,7 ml) y se calienta a 160°C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se diluye la mezcla resultante con agua y se lava con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (de 3:1 a 1:1), obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente amarillo (294 mg, 85%).



- 15 4-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo

- 20 En un tubo sellado se introducen el 4-(2-cloro-5-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo (294 mg, 0,94 mmoles), el 4-aminobenzonitrilo (455 mg, 3,77 mmoles), el TFE (3,1 ml) y el TFA (0,58 ml, 7,52 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 48 h. Una vez finalizada la reacción se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con agua y se lava con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (de 4:1 a 1:2), obteniéndose el producto en forma de sólido blanco mate (133 mg, 40%).

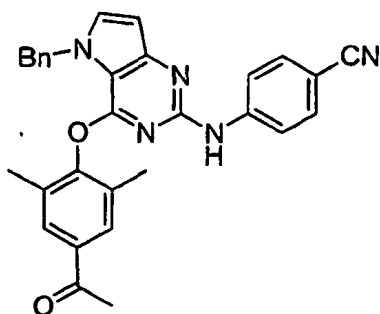
25 Ejemplo 13



- 30 1-(4-(5-bencil-2-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)etanona

- 35 En atmósfera de argón a una solución agitada de NaH (31 mg, 0,78 mmoles) en NMP seco (2 ml) se le añade la 1-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)etanona (127 mg, 0,78 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade la mezcla reaccionante a una solución de la 5-bencil-2,4-dicloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (216 mg, 0,78 mmoles) en NMP seco (2,4 ml) y se calienta a 160°C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se diluye la mezcla resultante con agua y se lava con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, NaOH del 2%, salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por

cromatografía de columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (de 4:1 a 2:1), obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente amarillo (111 mg, 35%).



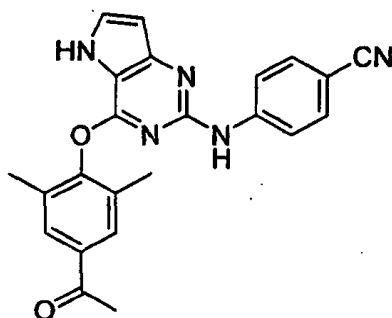
5

4-(4-(4-acetil-2,6-dimetilfenoxi)-5-bencil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

10

En un tubo sellado se introducen la 1-(4-(5-bencil-2-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)etanona (111 mg, 0,27 mmoles), 4-aminobenzonitrilo (129 mg, 1,1 mmoles), TFE (1,7 ml) y TFA (0,2 ml, 2,16 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con agua y se lava con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera; se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (de 9:1 al 100 % de EtOAc), obteniéndose el producto en forma de sólido blanco mate (68 mg, 51%).

15



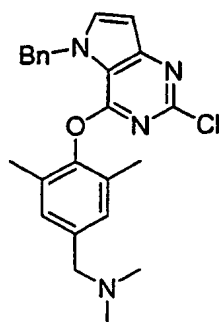
4-(4-(4-acetil-2,6-dimetilfenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

20

A una suspensión del 4-(4-(4-acetil-2,6-dimetilfenoxi)-5-bencil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (65 mg, 0,13 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (5,3 ml) se le añade el AlCl<sub>3</sub> (178 mg, 1,3 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 160°C durante 1,5 h, durante este tiempo la mezcla reaccionante adquiere un color oscuro y se homogeneiza. Una vez finalizada la reacción se enfría la mezcla reaccionante, se le añade CHCl<sub>3</sub> y se lava la mezcla con NH<sub>4</sub>Cl. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (3:1), obteniéndose el producto en forma de sólido marrón (41 mg, 77%).

25

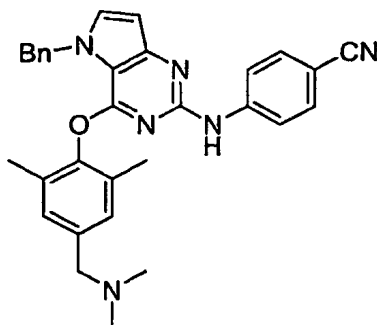
#### Ejemplo 14



30

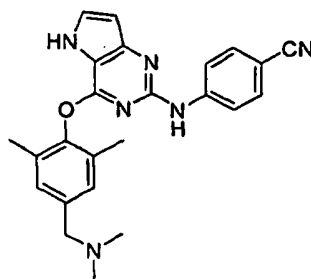
1-(4-(5-bencil-2-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)-N,N-dimetilmetanamina

En atmósfera de argón a una solución agitada de NaH (80,4 mg, 1,0 mmoles) en NMP seco (3 ml) se le añade el 4-((dimetilamino)metil)-2,6-dimetilfenol (216,4 mg, 1,0 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade la mezcla reaccionante a una solución de 5-bencil-2,4-dicloro-5H-pirroló[3,2-d]pirimidina (216 mg, 0,78 mmoles) en NMP seco (2,6 ml) y se calienta a 120°C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se diluye la mezcla resultante con agua y se lava con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con agua, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con MeOH del 10% al 30% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose el producto en forma de sólido marrón (71 mg, 17%).



4-(5-bencil-4-(4-((dimetilamino)metil)-2,6-dimetilfenoxi)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

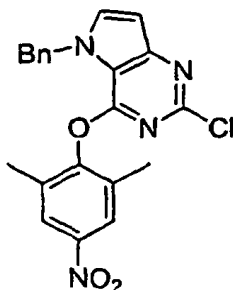
En un tubo sellado se introducen la 1-(4-(5-bencil-2-5H-pirroló[3,2-f]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)-N,N-dimetilmetanamina (70,7 mg, 0,17 mmoles), el 4-aminobenzonitrilo (78,9 mg, 0,67 mmoles), el TFE (1,1 ml) y el TFA (0,1 ml, 1,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con agua y se lava con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con MeOH del 20% al 40% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose el producto en forma de sólido marrón (17 mg, 20%).



4-(4-(4-((dimetilamino)metil)-2,6-dimetilfenoxi)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

Se elimina el grupo bencilo por el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 13.

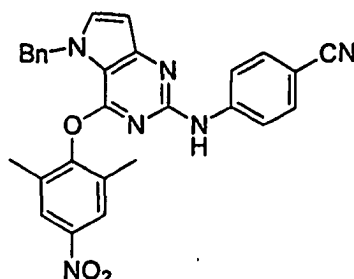
#### Ejemplo 15



5-bencil-2-cloro-4-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidina

En atmósfera de argón a una solución agitada de NaH (61,9 mg, 2,6 mmoles) en NMP seco (4,7 ml) se le añade el 2,6-dimetil-4-nitrofenol (258,9 mg, 1,55 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade la

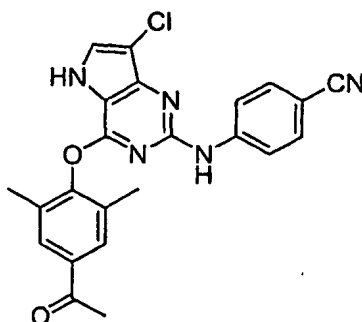
mezcla reaccionante a una solución de la 5-bencil-2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (431 mg, 1,55 mmoles) en NMP seco (4 ml) y se calienta a 90°C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se diluye la mezcla resultante con agua y se lava con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con agua, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (de 3:1 a 1:1), obteniéndose el producto en forma de sólido blanco (598 mg, 94%).



4-(5-bencil-4-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

En un tubo sellado se introducen la 5-bencil-2-cloro-4-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (598 mg, 1,46 mmoles), 4-aminobenzonitrilo (691 mg, 5,85 mmoles), TFE (9,1 ml) y TFA (1,97 ml, 11,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con agua y se lava con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (de 3:1 a 1:1), obteniéndose el producto (442 mg, 60%).

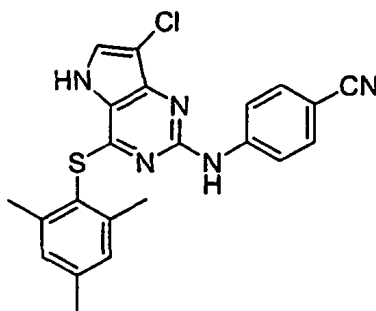
#### Ejemplo 16



4-(4-(4-acetil-2,6-dimetilfenoxi)-7-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

A una solución del 4-(4-(4-acetil-2,6-dimetilfenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (13 mg, 0,03 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se le añade la NCS (4,4 mg, 0,03 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se evapora el disolvente y se purifica el residuo por CCF preparativa eluyendo con hexanos:acetato de etilo (2:1), obteniéndose el producto (4,2 mg, 30%).

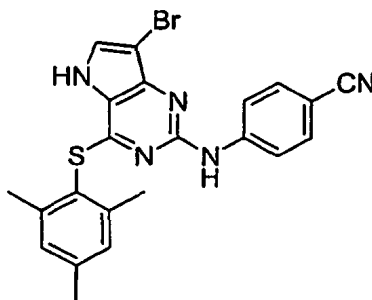
#### Ejemplo 17



4-(7-cloro-4-(mesitiltio)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

A una solución del 4-(4-(mesitiltio)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (10 mg, 0,02 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se le añade la NCS (2,8 mg, 0,02 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a ebullición con reflujo durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se evapora el disolvente y se purifica el residuo por CCF preparativa, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (3:1), obteniéndose el producto (8,8 mg, 88%).

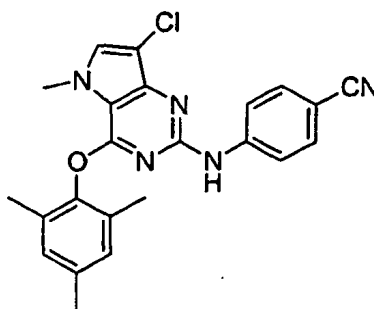
#### Ejemplo 18



#### 4-(7-bromo-4-(mesitiltio)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

A una solución del 4-(4-(mesitiltio)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (22,7 mg, 0,06 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añade la NBS (10,5 mg, 0,06 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se concentra el disolvente y se purifica el residuo por HPLC en fase inversa, obteniéndose el producto en forma de sólido blanco (6,4 mg, 23%).

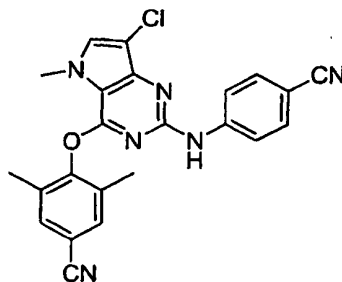
#### Ejemplo 19



#### 4-(7-cloro-4-(mesitiloxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

A una solución del 4-(4-(mesitiloxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (17,3 mg, 0,05 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se le añade la NCS (6,03 mg, 0,05 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se evapora el disolvente y se purifica el residuo por CCF preparativa, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (3:1), obteniéndose el producto en forma de sólido blanco mate (3,4 mg, 6%).

#### Ejemplo 20



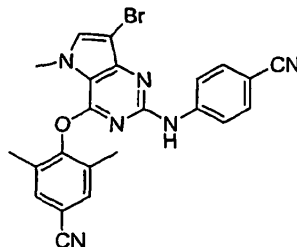
#### 4-(7-cloro-2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo

A una solución del 4-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo (21,5 mg, 0,06 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se le añade la NCS (7,3 mg, 0,06 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se concentra disolvente y se purifica el residuo por CCF preparativa,

eluyendo con hexanos:acetato de etilo (3:1), obteniéndose el producto en forma de sólido ligeramente amarillo (13,2 mg, 56%).

#### Ejemplo 21

5

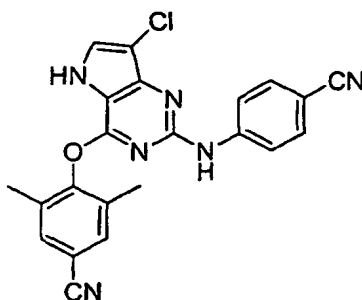


4-(7-bromo-2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo

- 10 A una solución del 4-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo (58 mg, 0,15 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml) se le añade la NBS (29 mg, 0,16 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se evapora el disolvente y se purifica el residuo por CCF preparativa, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (2:1), obteniéndose el producto en forma de sólido amarillo (40 mg, 57%).

#### Ejemplo 22

15



4-(7-cloro-2-(4-cianofenilamino)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo

20

A una solución del 4-(2-(4-cianofenilamino)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo (28,1 mg, 0,07 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) se le añade la NCS (9,9 mg, 0,07 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 16 h. Una vez finalizada la reacción se evapora el disolvente y se purifica el residuo por CCF preparativa eluyendo con hexanos:acetato de etilo (2:1), obteniéndose el producto en forma de sólido rosa (20 mg, 65%).

25

#### Actividad biológica

Inhibición de la transcriptasa inversa del VIH-1

- 30 Se ha explorado la actividad inhibidora de muchos compuestos respecto al virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) realiza un ensayo de base celular de gran eficacia empleando como gen informante (reporter) la luciferasa de luciérnaga que expresa el VIH-1 que se pseudotipa con la glicoproteína (VSV-G) del envoltorio del virus de la estomatitis vesicular. Los procedimientos experimentales se han descrito esencialmente en Connor y col., Journal of Virology 70, 5306-5311, 1996, (caracterización de las propiedades funcionales de los genes de envoltorio de supervivientes de larga duración de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1) y Popik y col., Journal of Virology 76, 4709-4722, 2002, (el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 recurre a receptores de CD4 co-localizados en "raft" (flotación) en lípidos y a receptores de quimioquina para la entrada productiva en las células CD4+ T). Se debe tener en cuenta en especial que el virus contiene dos mutaciones introducidas en el gen de la RT (K103N e Y181C, creadas por mutagénesis de PCR), que hacen que el virus sea muy resistente a los actuales fármacos no nucleósidos contra el VIH-1. Las cepas de los virus se generan por cotransfección del DNA plásmido que codifica a la VSV-G con el vector pNL4-3Env(-)Luc(+) en las células 293T. Sesenta y cuatro horas después de la transfección se recoge por centrifugación el medio que contiene los virus y se almacena congelado a -80°C.

- 45 Se infectan las células HeLa con el virus pseudotipado de la VSV-G en presencia de los compuestos a investigar en un formato de placas de microvaloración de 384 hoyos. Cuarenta y ocho horas después de la infección inicial se añaden el tampón de lisis y el reactivo del ensayo de luciferasa (Promega) a las células y se determina la actividad

de la luciferasa por recuento de la luminiscencia resultante empleando un luminómetro LJL. Dado que el gen de la luciferasa está alojado en el genoma del virus, su nivel de expresión reflejará directamente el nivel de replicación del virus en presencia de un compuesto.

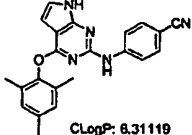
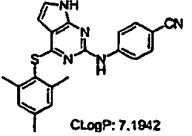
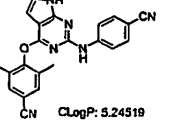
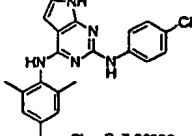
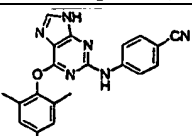
Para evaluar la actividad de los compuestos contra el VIH-1 de tipo salvaje, se modifica la línea celular HeLa-JC53 que expresa niveles elevados de CD4 y CCR5 (véase p.ej., Platt y col. en *Journal of Virology* **72**, 2855-2864, 1998: Effect of CCR5 y CD4 cell surface concentrations on infection by macrophagetropic isolates of human immunodeficiency virus type 1) por aislamiento de una línea celular estable, que expresa la luciferasa bajo el control del promotor del VIH-1 (repetición terminal larga, es decir, LTR). La infección del VIH-1 de esta línea celular estimula la transcripción de la luciferasa del promotor del VIH-1 y el nivel de expresión del gen de la luciferasa es proporcional al nivel de replicación del virus (Harrington y col. en *Journal of Virology Methods* **88**: 111-115, 2000: Direct detection of infection of HIV-1 in blood using a centrifugation-indicator cell assay; y Roos y col. en *Virology* **273**, 307-315, 2000: LuSIV cells: a reporter cell line for the detection and quantitation of a single cycle of HIV and SIV replication). Los procedimientos de infección con el virus, de ensayo de los compuestos y de determinación de la actividad de la luciferasa son los mismos que en el caso del VIH-1 pseudotipado con la VSV-G.

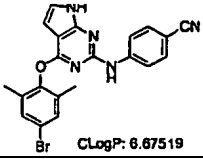
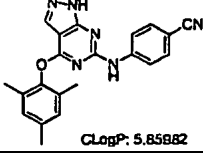
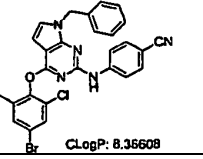
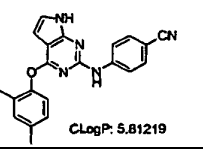
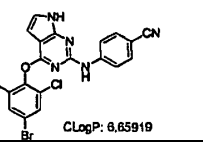
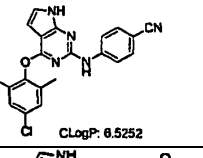
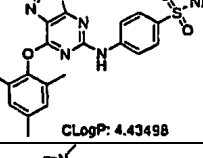
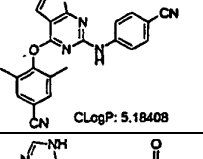
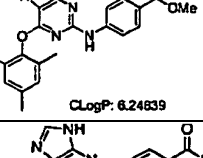
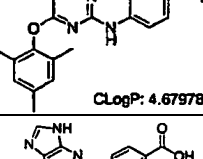
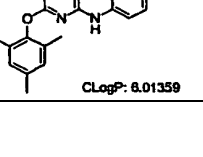
Se aplican dos estrategias para evaluar la citotoxicidad de los compuestos positivos descubiertos en los ensayos del virus VIH-1. En la primera estrategia se emplea otra línea celular modificada HeLa-JC53 que de modo constitutivo expresa niveles elevados sin infección del virus. El nivel de expresión de la luciferasa en estas células sirve como indicador de la replicación celular en presencia de estos compuestos. Los procedimientos de ensayo de los compuestos y de determinación de la actividad de la luciferasa son los mismos que los ensayos de infección con el virus. El segundo ensayo de toxicidad recurre a las células HeLa-JC53 y un kit de ensayo MTS, que es un producto comercial (Promega) para medir la función mitocondrial en las células.

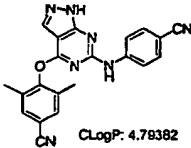
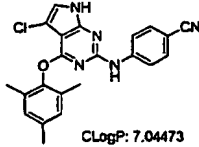
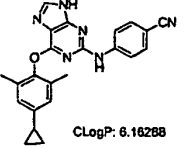
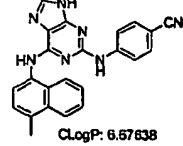
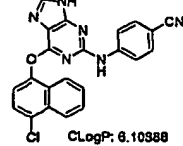
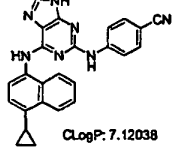
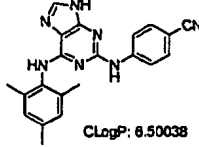
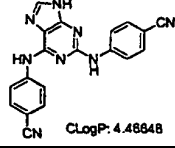
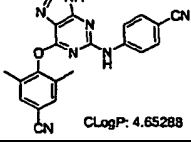
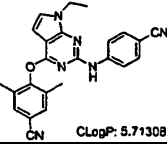
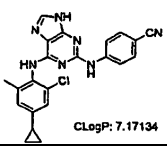
## Resultados

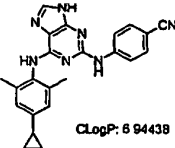
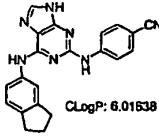
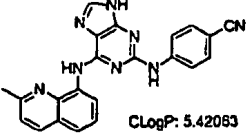
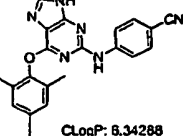
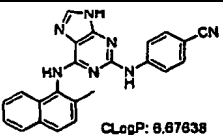
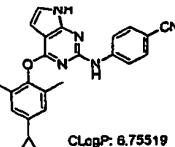
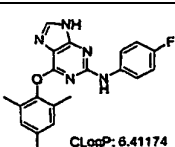
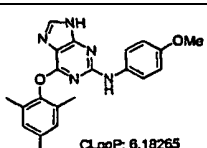
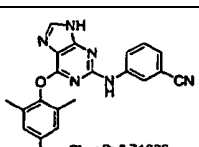
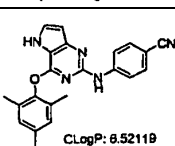
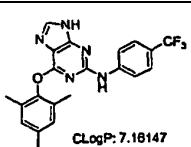
Los resultados se recogen en la tabla A como EC<sub>50</sub> (nM) e IC<sub>50</sub> (nM). Leyendas de la tabla: A es < 10, B es un número entre 10 y 100, C es > 100, ND significa no determinado. Nótese que muchos compuestos de esta invención presentan actividades sobre el tipo salvaje (WT) y sobre mutantes resistentes que se sitúan por debajo de 10 nM.

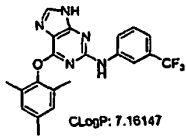
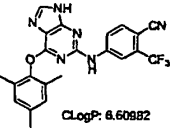
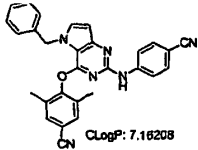
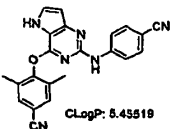
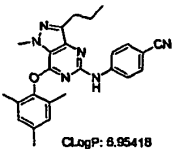
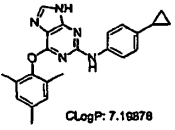
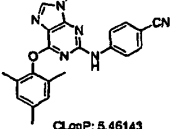
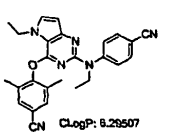
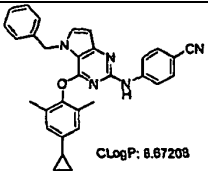
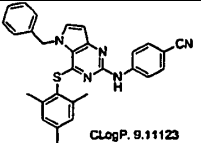
Tabla A

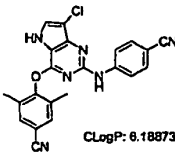
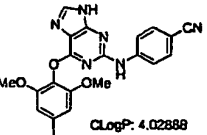
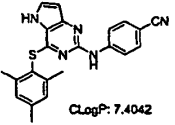
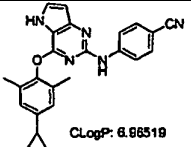
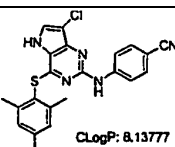
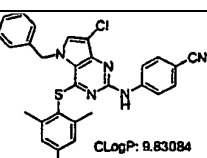
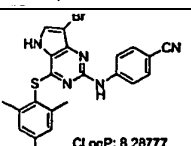
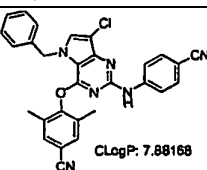
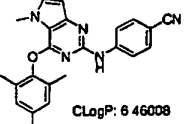
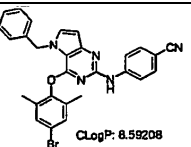
| compuesto | estructura                                                                                            | EC <sub>50</sub> WT (nM) | EC <sub>50</sub> Y181 C (nM) | EC <sub>50</sub> Y188L (nM) | EC <sub>50</sub> L100I-K103N (nM) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 1         | <br>CLogP: 6.31119 | A                        | B                            | B                           | B                                 |
| 2         | <br>CLogP: 7.1942  | A                        | B                            | B                           | C                                 |
| 3         | <br>CLogP: 5.24519 | A                        | A                            | A                           | A                                 |
| 4         | <br>CLogP: 7.00339 | A                        | B                            | B                           | B                                 |
| 5         | <br>CLogP: 5.71888 | A                        | A                            | A                           | A                                 |

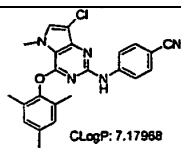
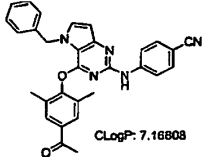
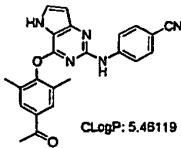
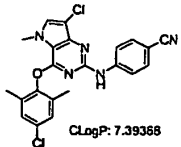
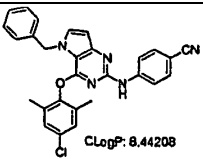
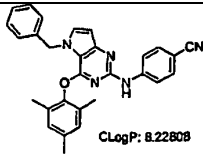
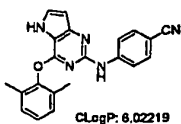
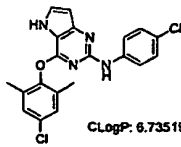
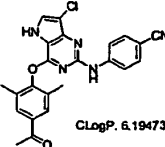
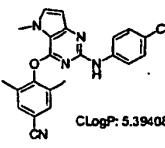
| compuesto | estructura                                                                                            | EC <sub>50</sub> WT (nM) | EC <sub>50</sub> Y181 C (nM) | EC <sub>50</sub> Y188L (nM) | EC <sub>50</sub> L100I-K103N (nM) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 6         | <br>CLogP: 6.87519   | A                        | B                            | B                           | B                                 |
| 7         | <br>CLogP: 5.85682   | A                        | A                            | B                           | B                                 |
| 8         | <br>CLogP: 8.36608   | B                        | C                            | C                           | C                                 |
| 9         | <br>CLogP: 5.81219   | A                        | C                            | C                           | C                                 |
| 10        | <br>CLogP: 8.65919  | A                        | B                            | B                           | B                                 |
| 11        | <br>CLogP: 6.5252  | A                        | B                            | A                           | B                                 |
| 12        | <br>CLogP: 4.43498 | B                        | C                            | C                           | C                                 |
| 13        | <br>CLogP: 5.18408 | A                        | A                            | A                           | A                                 |
| 14        | <br>CLogP: 6.24839 | A                        | C                            | C                           | C                                 |
| 15        | <br>CLogP: 4.67978 | B                        | C                            | C                           | C                                 |
| 16        | <br>CLogP: 6.01359 | C                        | C                            | C                           | C                                 |

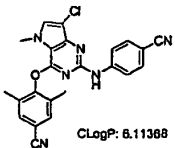
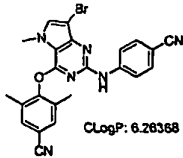
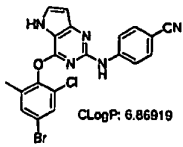
| compu<br>esto | estructura                                                                                            | EC <sub>50</sub> WT<br>(nM) | EC <sub>50</sub> Y181 C<br>(nM) | EC <sub>50</sub> Y188L<br>(nM) | EC <sub>50</sub> L100I-K103N<br>(nM) |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 17            | <br>CLogP: 4.79382   | A                           | B                               | A                              | B                                    |
| 18            | <br>CLogP: 7.04473   | B                           | C                               | C                              | C                                    |
| 19            | <br>CLogP: 6.16288   | A                           | A                               | A                              | B                                    |
| 20            | <br>CLogP: 6.67638   | A                           | B                               | C                              | C                                    |
| 21            | <br>CLogP: 6.10388  | A                           | B                               | B                              | C                                    |
| 22            | <br>CLogP: 7.12038 | A                           | C                               | C                              | C                                    |
| 23            | <br>CLogP: 6.50038 | A                           | A                               | A                              | B                                    |
| 24            | <br>CLogP: 4.46648 | B                           | C                               | C                              | C                                    |
| 25            | <br>CLogP: 4.65288 | A                           | A                               | A                              | B                                    |
| 26            | <br>CLogP: 5.71308 | A                           | B                               | B                              | C                                    |
| 27            | <br>CLogP: 7.17134 | A                           | B                               | B                              | B                                    |

| compuesto | estructura                                                                                            | EC <sub>50</sub> WT (nM) | EC <sub>50</sub> Y181 C (nM) | EC <sub>50</sub> Y188L (nM) | EC <sub>50</sub> L100I-K103N (nM) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 28        | <br>CLogP: 5.94438   | A                        | A                            | B                           | B                                 |
| 29        | <br>CLogP: 6.01538   | A                        | C                            | C                           | C                                 |
| 30        | <br>CLogP: 5.42053   | C                        | C                            | C                           | C                                 |
| 31        | <br>CLogP: 6.34288   | A                        | B                            | A                           | B                                 |
| 32        | <br>CLogP: 6.67638  | A                        | B                            | C                           | C                                 |
| 33        | <br>CLogP: 6.75519 | A                        | B                            | B                           | B                                 |
| 34        | <br>CLogP: 6.41174 | A                        | A                            | B                           | B                                 |
| 35        | <br>CLogP: 6.18265 | A                        | B                            | C                           | C                                 |
| 36        | <br>CLogP: 5.71888 | A                        | B                            | C                           | C                                 |
| 37        | <br>CLogP: 6.52119 | A                        | A                            | A                           | A                                 |
| 38        | <br>CLogP: 7.16147 | B                        | C                            | C                           | C                                 |

| compu<br>esto | estructura                                                                                            | EC <sub>50</sub> WT<br>(nM) | EC <sub>50</sub> Y181 C<br>(nM) | EC <sub>50</sub> Y188L<br>(nM) | EC <sub>50</sub> L100I-K103N<br>(nM) |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 39            | <br>CLogP: 7.16147   | C                           | C                               | C                              | C                                    |
| 40            | <br>CLogP: 6.60682   | B                           | B                               | C                              | B                                    |
| 41            | <br>CLogP: 7.16208   | A                           | A                               | B                              | B                                    |
| 42            | <br>CLogP: 5.43519   | A                           | A                               | A                              | A                                    |
| 43            | <br>CLogP: 6.95418  | B                           | B                               | C                              | B                                    |
| 44            | <br>CLogP: 7.19878 | B                           | C                               | C                              | C                                    |
| 45            | <br>CLogP: 5.46143 | A                           | A                               | A                              | B                                    |
| 46            | <br>CLogP: 6.29507 | C                           | C                               | C                              | C                                    |
| 47            | <br>CLogP: 6.67208 | B                           | B                               | C                              | C                                    |
| 48            | <br>CLogP: 9.11123 | B                           | B                               | C                              | C                                    |

| compuesto | estructura                                                                                            | EC <sub>50</sub> WT (nM) | EC <sub>50</sub> Y181 C (nM) | EC <sub>50</sub> Y188L (nM) | EC <sub>50</sub> L100I-K103N (nM) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 49        | <br>CLogP: 6.18873   | A                        | A                            | A                           | A                                 |
| 50        | <br>CLogP: 4.02688   | A                        | A                            | B                           | C                                 |
| 51        | <br>CLogP: 7.4042    | A                        | A                            | A                           | B                                 |
| 52        | <br>CLogP: 6.96519   | A                        | A                            | A                           | A                                 |
| 53        | <br>CLogP: 8.13777  | A                        | B                            | B                           | C                                 |
| 54        | <br>CLogP: 9.83084 | A                        | B                            | B                           | C                                 |
| 55        | <br>CLogP: 9.28777 | A                        | B                            | B                           | C                                 |
| 56        | <br>CLogP: 7.88168 | B                        | B                            | B                           | B                                 |
| 57        | <br>CLogP: 6.46008 | A                        | A                            | A                           | A                                 |
| 58        | <br>CLogP: 6.59208 | B                        | B                            | C                           | C                                 |

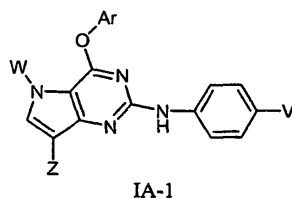
| compuesto | estructura                                                                                            | EC <sub>50</sub> WT (nM) | EC <sub>50</sub> Y181 C (nM) | EC <sub>50</sub> Y188L (nM) | EC <sub>50</sub> L100I-K103N (nM) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 59        | <br>CLogP: 7.17968   | B                        | B                            | B                           | B                                 |
| 60        | <br>CLogP: 7.16808   | A                        | A                            | B                           | B                                 |
| 61        | <br>CLogP: 5.46119   | A                        | A                            | A                           | A                                 |
| 62        | <br>CLogP: 7.39368   | A                        | A                            | A                           | A                                 |
| 63        | <br>CLogP: 8.44208 | B                        | B                            | C                           | C                                 |
| 64        | <br>CLogP: 8.22808 | A                        | B                            | C                           | C                                 |
| 65        | <br>CLogP: 6.02219 | A                        | A                            | A                           | C                                 |
| 66        | <br>CLogP: 6.73519 | A                        | A                            | A                           | A                                 |
| 67        | <br>CLogP: 6.19473 | A                        | A                            | B                           | A                                 |
| 68        | <br>CLogP: 5.39408 | A                        | A                            | A                           | A                                 |

| compuesto | estructura                                                                                          | EC <sub>50</sub> WT (nM) | EC <sub>50</sub> Y181 C (nM) | EC <sub>50</sub> Y188L (nM) | EC <sub>50</sub> L100I-K103N (nM) |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 69        | <br>CLogP: 6.11368 | A                        | A                            | A                           | A                                 |
| 70        | <br>CLogP: 6.26368 | A                        | A                            | A                           | A                                 |
| 71        | <br>CLogP: 6.66919 | A                        | A                            | A                           | A                                 |

## Compuestos contemplados y ejemplos proféticos

Además de los compuestos de los ejemplos recién presentados, esta invención proporciona o contempla muchos compuestos más, cuyos ejemplos se recogen en las tablas siguientes.

Tabla 1 Compuestos contemplados de la fórmula IA-1



|     | Ar                                         | V                               | W                                  | Z                               |
|-----|--------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 1.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | H                                  | CH <sub>3</sub>                 |
| 2.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | bencilo                            | CH <sub>3</sub>                 |
| 3.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | bencilo                            | H                               |
| 4.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | 3-Me-bencilo                       | CH <sub>3</sub>                 |
| 5.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | 4-Me-bencilo                       | H                               |
| 6.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | 3-MeO-bencilo                      | H                               |
| 7.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | 4-MeO-bencilo                      | CH <sub>3</sub>                 |
| 8.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | H                                  | H                               |
| 9.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | H                                  | Br                              |
| 10. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | ciclopropilo                       | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 11. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 12. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                         | H                                  | CH <sub>3</sub>                 |
| 13. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                         | bencilo                            | CH <sub>3</sub>                 |
| 14. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                         | bencilo                            | H                               |
| 15. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                         | 3-Me-bencilo                       | ciclopropilo                    |
| 16. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                         | 3-MeO-bencilo                      | bencilo                         |
| 17. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                         | H                                  | H                               |
| 18. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | C≡CCH <sub>3</sub>              | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | CH <sub>3</sub>                 |
| 19. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | Cl                              | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> | H                               |
| 20. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> | H                               |
| 21. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | Cl                              | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 22. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | Cl                              | H                                  | H                               |
| 23. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                              | H                                  | CH <sub>3</sub>                 |
| 24. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                              | bencilo                            | CH <sub>3</sub>                 |
| 25. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                              | bencilo                            | H                               |
| 26. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                              | H                                  | H                               |
| 27. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                         | H                                  | CH <sub>3</sub>                 |

|     | Ar                                         | V                                 | W                                  | Z               |
|-----|--------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| 28. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | bencilo                            | CH <sub>3</sub> |
| 29. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | bencilo                            | H               |
| 30. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | H                                  | H               |
| 31. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CN                 | F               |
| 32. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> | ciclopropilo                       | Cl              |
| 33. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN | Br              |
| 34. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>2</sub> CN                 | bencilo         |
| 35. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | C≡CCH <sub>3</sub>                | 3-MeO-bencilo                      | F               |
| 36. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | F                                 | 3-Me-bencilo                       | Cl              |
| 37. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | H                                  | CH <sub>3</sub> |
| 38. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | bencilo                            | CH <sub>3</sub> |
| 39. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | bencilo                            | H               |
| 40. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | H                                  | H               |
| 41. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | H                                  | CH <sub>3</sub> |
| 42. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | bencilo                            | CH <sub>3</sub> |
| 43. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | bencilo                            | H               |
| 44. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | H                                  | H               |
| 45. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | H                                  | CH <sub>3</sub> |
| 46. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | bencilo                            | CH <sub>3</sub> |
| 47. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | 3,5-di-MeO-bencilo                 | CH <sub>3</sub> |
| 48. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | bencilo                            | H               |
| 49. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | H                                  | H               |
| 50. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | H                                  | CH <sub>3</sub> |
| 51. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | bencilo                            | CH <sub>3</sub> |
| 52. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | bencilo                            | H               |
| 53. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | H                                  | H               |
| 54. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | H                                  | F               |
| 55. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | bencilo                            | F               |
| 56. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | bencilo                            | F               |
| 57. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | H                                  | F               |
| 58. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                                | H                                  | F               |
| 59. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                                | bencilo                            | F               |
| 60. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | H                                  | F               |
| 61. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | bencilo                            | F               |
| 62. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | H                                  | F               |
| 63. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | bencilo                            | F               |
| 64. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | H                                  | F               |
| 65. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | bencilo                            | F               |
| 66. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | H                                  | F               |
| 67. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | bencilo                            | F               |
| 68. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | H                                  | F               |
| 69. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | bencilo                            | F               |
| 70. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                                  | CH <sub>3</sub> |
| 71. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo                            | CH <sub>3</sub> |
| 72. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo                            | H               |
| 73. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                                  | H               |
| 74. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                                  | CH <sub>3</sub> |
| 75. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | bencilo                            | CH <sub>3</sub> |
| 76. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | bencilo                            | H               |
| 77. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | H                                  | H               |
| 78. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                                  | CH <sub>3</sub> |
| 79. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo                            | CH <sub>3</sub> |
| 80. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo                            | H               |
| 81. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                                  | H               |
| 82. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | H                                  | CH <sub>3</sub> |
| 83. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | bencilo                            | CH <sub>3</sub> |
| 84. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | bencilo                            | H               |
| 85. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | H                                  | H               |
| 86. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                                  | CH <sub>3</sub> |
| 87. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo                            | CH <sub>3</sub> |
| 88. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo                            | H               |
| 89. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                                  | H               |

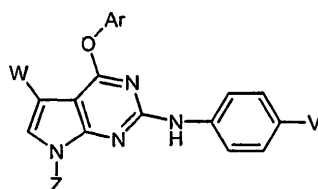
|      | Ar                                          | V                                 | W            | Z               |
|------|---------------------------------------------|-----------------------------------|--------------|-----------------|
| 90.  | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                                 | H            | CH <sub>3</sub> |
| 91.  | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                                 | bencilo      | CH <sub>3</sub> |
| 92.  | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                                 | bencilo      | H               |
| 93.  | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                                 | H            | H               |
| 94.  | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H            | CH <sub>3</sub> |
| 95.  | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo      | CH <sub>3</sub> |
| 96.  | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 3-Me-bencilo | CH <sub>3</sub> |
| 97.  | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> | bencilo      | H               |
| 98.  | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo      | H               |
| 99.  | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H            | H               |
| 100. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                                 | H            | CH <sub>3</sub> |
| 101. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                                 | bencilo      | CH <sub>3</sub> |
| 102. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                                 | bencilo      | H               |
| 103. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                                 | H            | H               |
| 104. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H            | F               |
| 105. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo      | F               |
| 106. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | bencilo      | F               |
| 107. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | H            | F               |
| 108. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H            | F               |
| 109. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo      | F               |
| 110. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | F                                 | H            | F               |
| 111. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | F                                 | bencilo      | F               |
| 112. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H            | F               |
| 113. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo      | F               |
| 114. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                                 | H            | F               |
| 115. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                                 | bencilo      | F               |
| 116. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H            | F               |
| 117. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo      | F               |
| 118. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                                 | H            | F               |
| 119. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                                 | bencilo      | F               |
| 120. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CN                                | H            | CH <sub>3</sub> |
| 121. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CN                                | bencilo      | CH <sub>3</sub> |
| 122. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CN                                | bencilo      | H               |
| 123. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CN                                | H            | H               |
| 124. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CH=CHCN                           | H            | CH <sub>3</sub> |
| 125. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CH=CHCN                           | bencilo      | CH <sub>3</sub> |
| 126. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CH=CHCN                           | bencilo      | H               |
| 127. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CH=CHCN                           | H            | H               |
| 128. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CN                                | H            | F               |
| 129. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CN                                | bencilo      | F               |
| 130. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CH=CHCN                           | H            | F               |
| 131. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CH=CHCN                           | bencilo      | F               |
| 132. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H            | CH <sub>3</sub> |
| 133. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo      | CH <sub>3</sub> |
| 134. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo      | H               |
| 135. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H            | H               |
| 136. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | F                                 | H            | CH <sub>3</sub> |
| 137. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | F                                 | bencilo      | CH <sub>3</sub> |
| 138. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | F                                 | bencilo      | H               |
| 139. | 4-ciclopropil-fenilo                        | F                                 | H            | H               |
| 140. | 4-ciclopropil-fenilo                        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H            | F               |
| 141. | 4-ciclopropil-fenilo                        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo      | F               |
| 142. | 4-ciclopropil-fenilo                        | F                                 | H            | F               |
| 143. | 4-ciclopropil-fenilo                        | F                                 | bencilo      | F               |
| 144. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CN                                | H            | CH <sub>3</sub> |
| 145. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CN                                | bencilo      | CH <sub>3</sub> |
| 146. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CN                                | bencilo      | H               |
| 147. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CN                                | H            | H               |
| 148. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CH=CHCN                           | H            | CH <sub>3</sub> |
| 149. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CH=CHCN                           | bencilo      | CH <sub>3</sub> |
| 150. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CH=CHCN                           | bencilo      | H               |
| 151. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CH=CHCN                           | H            | H               |

|      | Ar                                         | V                               | W               | Z               |
|------|--------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| 152. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CN                              | H               | F               |
| 153. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CN                              | bencilo         | F               |
| 154. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CH=CHCN                         | H               | F               |
| 155. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CH=CHCN                         | bencilo         | F               |
| 156. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> |
| 157. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | bencilo         | CH <sub>3</sub> |
| 158. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | bencilo         | H               |
| 159. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | H               |
| 160. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | F                               | H               | CH <sub>3</sub> |
| 161. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | F                               | bencilo         | CH <sub>3</sub> |
| 162. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | F                               | bencilo         | H               |
| 163. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | F                               | H               | H               |
| 164. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | F               |
| 165. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | bencilo         | F               |
| 166. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | F                               | H               | F               |
| 167. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | F                               | bencilo         | F               |
| 168. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 169. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 170. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | ciclopropilo    | H               |
| 171. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | CH <sub>3</sub> | H               |
| 172. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 173. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 174. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | H               |
| 175. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | H               |
| 176. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 177. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                              | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 178. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                              | ciclopropilo    | H               |
| 179. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                              | CH <sub>3</sub> | H               |
| 180. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 181. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 182. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | H               |
| 183. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | H               |
| 184. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 185. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                              | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 186. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                              | ciclopropilo    | H               |
| 187. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                              | CH <sub>3</sub> | H               |
| 188. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 189. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 190. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | H               |
| 191. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | H               |
| 192. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 193. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                              | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 194. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                              | ciclopropilo    | H               |
| 195. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                              | CH <sub>3</sub> | H               |
| 196. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 197. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 198. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | H               |
| 199. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | H               |
| 200. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | CH <sub>3</sub> | F               |
| 201. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | ciclopropilo    | F               |
| 202. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | F               |
| 203. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | F               |
| 204. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                              | CH <sub>3</sub> | F               |
| 205. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                              | ciclopropilo    | F               |
| 206. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | F               |
| 207. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | F               |
| 208. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                              | CH <sub>3</sub> | F               |
| 209. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                              | ciclopropilo    | F               |
| 210. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | F               |
| 211. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | F               |
| 212. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                              | CH <sub>3</sub> | F               |
| 213. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                              | ciclopropilo    | F               |

|      | Ar                                         | V                                 | W               | Z               |
|------|--------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|
| 214. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | F               |
| 215. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | F               |
| 216. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 217. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 218. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | H               |
| 219. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | H               |
| 220. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 221. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 222. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | ciclopropilo    | H               |
| 223. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | CH <sub>3</sub> | H               |
| 224. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 225. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 226. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | H               |
| 227. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | H               |
| 228. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 229. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 230. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | ciclopropilo    | H               |
| 231. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | CH <sub>3</sub> | H               |
| 232. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 233. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 234. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 235. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | H               |
| 236. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | H               |
| 237. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 238. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                                 | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 239. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                                 | ciclopropilo    | H               |
| 240. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                                 | CH <sub>3</sub> | H               |
| 241. | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 242. | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 243. | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | H               |
| 244. | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | H               |
| 245. | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 246. | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                                 | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 247. | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                                 | ciclopropilo    | H               |
| 248. | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                                 | CH <sub>3</sub> | H               |
| 249. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | F               |
| 250. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | F               |
| 251. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | ciclopropilo    | F               |
| 252. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | CH <sub>3</sub> | F               |
| 253. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | F               |
| 254. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | F               |
| 255. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | CH <sub>3</sub> | F               |
| 256. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | ciclopropilo    | F               |
| 257. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | F               |
| 258. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | F               |
| 259. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | F                                 | CH <sub>3</sub> | F               |
| 260. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | F                                 | ciclopropilo    | F               |
| 261. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | F               |
| 262. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | F               |
| 263. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | F                                 | CH <sub>3</sub> | F               |
| 264. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | F                                 | ciclopropilo    | F               |
| 265. | 4-ciclopropil-fenilo                       | CN                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 266. | 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                                | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 267. | 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                                | ciclopropilo    | H               |
| 268. | 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                                | CH <sub>3</sub> | H               |
| 269. | 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 270. | 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 271. | 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | H               |
| 272. | 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | H               |
| 273. | 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                                | CH <sub>3</sub> | F               |
| 274. | 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                                | ciclopropilo    | F               |
| 275. | 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | F               |

|      | Ar                                       | V                               | W               | Z               |
|------|------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| 276. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | F               |
| 277. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 278. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 279. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | ciclopropilo    | H               |
| 280. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H               |
| 281. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | F                               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 282. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | F                               | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 283. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | F                               | ciclopropilo    | H               |
| 284. | 4-ciclopropil-fenilo                     | F                               | CH <sub>3</sub> | H               |
| 285. | 4-ciclopropil-fenilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | F               |
| 286. | 4-ciclopropil-fenilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | ciclopropilo    | F               |
| 287. | 4-ciclopropil-fenilo                     | F                               | CH <sub>3</sub> | F               |
| 288. | 4-ciclopropil-fenilo                     | F                               | ciclopropilo    | F               |
| 289. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | CN                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 290. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CN                              | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 291. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CN                              | ciclopropilo    | H               |
| 292. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CN                              | CH <sub>3</sub> | H               |
| 293. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 294. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 295. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | H               |
| 296. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | H               |
| 297. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CN                              | CH <sub>3</sub> | F               |
| 298. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CN                              | ciclopropilo    | F               |
| 299. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | F.              |
| 300. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | F               |
| 301. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 302. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 303. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | ciclopropilo    | H               |
| 304. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H               |
| 305. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | F                               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 306. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | F                               | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 307. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | F                               | ciclopropilo    | H               |
| 308. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | F                               | CH <sub>3</sub> | H               |
| 309. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | F               |
| 310. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | ciclopropilo    | F               |
| 311. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | F                               | CH <sub>3</sub> | F               |
| 312. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | F                               | ciclopropilo    | F               |
| 313. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-acetil-fenilo | CN                              | CH <sub>3</sub> | H               |
| 314. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-acetil-fenilo | CN                              | H               | H               |
| 315. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-acetil-fenilo | CN                              | CH <sub>3</sub> | Cl              |
| 316. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-acetil-fenilo | CN                              | H               | Cl              |

Tabla 2 Compuestos contemplados de la fórmula IA-2



5

|    | Ar                                          | V                  | W       | Z               |
|----|---------------------------------------------|--------------------|---------|-----------------|
| 1. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                 | F       | CH <sub>3</sub> |
| 2. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                 | bencilo | CH <sub>3</sub> |
| 3. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                 | bencilo | H               |
| 4. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                 | F       | H               |
| 5. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CH=CHCN            | Cl      | CH <sub>3</sub> |
| 6. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CH=CHCN            | bencilo | CH <sub>3</sub> |
| 7. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CH=CHCN            | bencilo | H               |
| 8. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CH=CHCN            | Cl      | H               |
| 9. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | C≡CCH <sub>3</sub> | alilo   | etilo           |

|     | Ar                                           | V                    | W               | Z               |
|-----|----------------------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| 10. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | CN                   | alilo           | etilo           |
| 11. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | CN                   | bencilo         | H               |
| 12. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | CN                   | bencilo         | H               |
| 13. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | $C\equiv CCH_3$      | alilo           | etilo           |
| 14. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | $CH=CHCN$            | alilo           | etilo           |
| 15. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | $CH=CHCN$            | 3-MeO-bencilo   | H               |
| 16. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | $CH=CHCN$            | bencilo         | H               |
| 17. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | $SO_2NHCH_3$         | $CH=CHCN$       | CH <sub>3</sub> |
| 18. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | CN                   | $CH=CHCN$       | CH <sub>3</sub> |
| 19. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | CN                   | 3-Me-bencilo    | H               |
| 20. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | CN                   | bencilo         | H               |
| 21. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | $CH=CHCN$            | $CH=CHCN$       | CH <sub>3</sub> |
| 22. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | $CH=CHCN$            | $CH_2CH_2CN$    | CH <sub>3</sub> |
| 23. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | $CH=CHCN$            | $CH_2CH_2CN$    | H               |
| 24. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | $CH=CHCN$            | bencilo         | H               |
| 25. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN CH <sub>3</sub> H |                 |                 |
| 26. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                   | CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 27. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                   | H               | bencilo         |
| 28. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                   | H               | H               |
| 29. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | $CH=CHCN$            | CH <sub>3</sub> | H               |
| 30. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | $CH=CHCN$            | CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 31. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | $CH=CHCN$            | H               | bencilo         |
| 32. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | $CH=CHCN$            | H               | H               |
| 33. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | CN                   | CH <sub>3</sub> | H               |
| 34. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | CN                   | CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 35. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | CN                   | H               | bencilo         |
| 36. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | CN                   | H               | H               |
| 37. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | $CH=CHCN$            | CH <sub>3</sub> | H               |
| 38. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | $CH=CHCN$            | CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 39. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | $CH=CHCN$            | H               | bencilo         |
| 40. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | $CH=CHCN$            | H               | H               |
| 41. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | CN                   | CH <sub>3</sub> | H               |
| 42. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | CN                   | CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 43. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | CN                   | H               | bencilo         |
| 44. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | CN                   | H               | H               |
| 45. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | $CH=CHCN$            | CH <sub>3</sub> | H               |
| 46. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | $CH=CHCN$            | CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 47. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | $CH=CHCN$            | H               | bencilo         |
| 48. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | $CH=CHCN$            | H               | H               |
| 49. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | CN                   | CH <sub>3</sub> | H               |
| 50. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | CN                   | CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 51. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | CN                   | H               | bencilo         |
| 52. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | CN                   | H               | H               |
| 53. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | $CH=CHCN$            | CH <sub>3</sub> | H               |
| 54. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | $CH=CHCN$            | CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 55. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | $CH=CHCN$            | H               | bencilo         |
| 56. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | $CH=CHCN$            | H               | H               |
| 57. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                   | F               | H               |
| 58. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                   | F               | bencilo         |
| 59. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | $CH=CHCN$            | F               | bencilo         |
| 60. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | $CH=CHCN$            | F               | H               |
| 61. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | CN                   | F               | H               |
| 62. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | CN                   | F               | bencilo         |
| 63. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | $CH=CHCN$            | F               | H               |
| 64. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                      | $CH=CHCN$            | F               | bencilo         |
| 65. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | CN                   | F               | H               |
| 66. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | CN                   | F               | bencilo         |
| 67. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | $CH=CHCN$            | F               | H               |
| 68. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | $CH=CHCN$            | F               | bencilo         |
| 69. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | CN                   | F               | H               |
| 70. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | CN                   | F               | bencilo         |
| 71. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | $CH=CHCN$            | F               | H               |

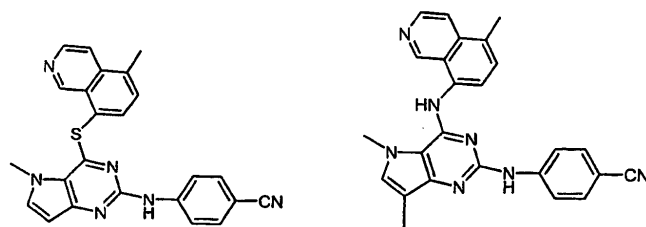
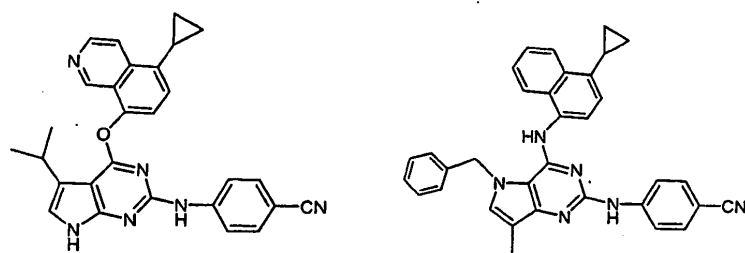
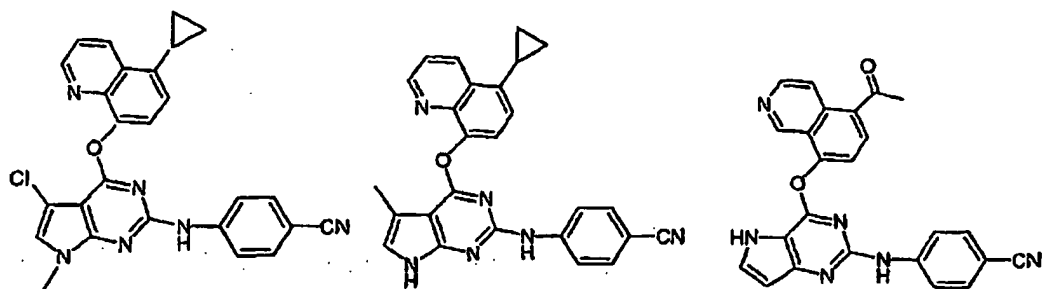
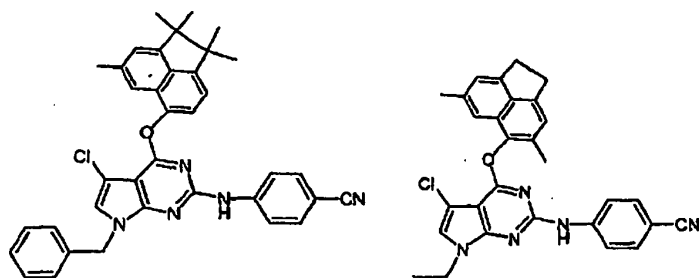
|      | Ar                                          | V                               | W               | Z       |
|------|---------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------|
| 72.  | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | CH=CHCN                         | F               | bencilo |
| 73.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H       |
| 74.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | bencilo |
| 75.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | bencilo |
| 76.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | H       |
| 77.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H       |
| 78.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | F                               | CH <sub>3</sub> | bencilo |
| 79.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | F                               | H               | bencilo |
| 80.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | F                               | H               | H       |
| 81.  | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H       |
| 82.  | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | bencilo |
| 83.  | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | bencilo |
| 84.  | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | H       |
| 85.  | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | F                               | CH <sub>3</sub> | H       |
| 86.  | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | F                               | CH <sub>3</sub> | bencilo |
| 87.  | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | F                               | H               | bencilo |
| 88.  | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | F                               | H               | H       |
| 89.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H       |
| 90.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | bencilo |
| 91.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | bencilo |
| 92.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | H       |
| 93.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | F                               | CH <sub>3</sub> | H       |
| 94.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | F                               | CH <sub>3</sub> | bencilo |
| 95.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | F                               | H               | bencilo |
| 96.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo        | F                               | H               | H       |
| 97.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H       |
| 98.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | bencilo |
| 99.  | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | bencilo |
| 100. | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | H       |
| 101. | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | F                               | CH <sub>3</sub> | H       |
| 102. | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | F                               | CH <sub>3</sub> | bencilo |
| 103. | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | F                               | H               | bencilo |
| 104. | o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo         | F                               | H               | H       |
| 105. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | H       |
| 106. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | bencilo |
| 107. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | F                               | F               | bencilo |
| 108. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | F                               | F               | H       |
| 109. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | H       |
| 110. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | bencilo |
| 111. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | F                               | F               | H       |
| 112. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | F                               | F               | bencilo |
| 113. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | H       |
| 114. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | bencilo |
| 115. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                               | F               | H       |
| 116. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                               | F               | bencilo |
| 117. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | H       |
| 118. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | bencilo |
| 119. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                               | F               | H       |
| 120. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                               | F               | bencilo |
| 121. | 4-ciclopropil-fenilo                        | CN                              | CH <sub>3</sub> | H       |
| 122. | 4-ciclopropil-fenilo                        | CN                              | CH <sub>3</sub> | bencilo |
| 123. | 4-ciclopropil-fenilo                        | CN                              | H               | bencilo |
| 124. | 4-ciclopropil-fenilo                        | CN                              | H               | H       |
| 125. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | H       |
| 126. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | bencilo |
| 127. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CH=CHCN                         | H               | bencilo |
| 128. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CH=CHCN                         | H               | H       |
| 129. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CN                              | F               | H       |
| 130. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CN                              | F               | bencilo |
| 131. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CH=CHCN                         | F               | H       |
| 132. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | CH=CHCN                         | F               | bencilo |
| 133. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H       |

|      | Ar                                          | V                               | W               | Z               |
|------|---------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| 134. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 135. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | bencilo         |
| 136. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | H               |
| 137. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | F                               | CH <sub>3</sub> | H               |
| 138. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | F                               | CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 139. | 2,4,6-trimetil-fenilo                       | F                               | H               | bencilo         |
| 140. | 4-ciclopropil-fenilo                        | F                               | H               | H               |
| 141. | 4-ciclopropil-fenilo                        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | H               |
| 142. | 4-ciclopropil-fenilo                        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | bencilo         |
| 143. | 4-ciclopropil-fenilo                        | F                               | F               | H               |
| 144. | 4-ciclopropil-fenilo                        | F                               | F               | bencilo         |
| 145. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CN                              | CH <sub>3</sub> | H               |
| 146. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CN                              | CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 147. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CN                              | H               | bencilo         |
| 148. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CN                              | H               | H               |
| 149. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | H               |
| 150. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 151. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CH=CHCN                         | H               | bencilo         |
| 152. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CH=CHCN                         | H               | H               |
| 153. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CN                              | F               | H               |
| 154. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CN                              | F               | bencilo         |
| 155. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CH=CHCN                         | F               | H               |
| 156. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | CH=CHCN                         | F               | bencilo         |
| 157. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H               |
| 158. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 159. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | bencilo         |
| 160. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | H               |
| 161. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | F                               | CH <sub>3</sub> | H               |
| 162. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | F                               | CH <sub>3</sub> | bencilo         |
| 163. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | F                               | H               | bencilo         |
| 164. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | F                               | H               | H               |
| 165. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | H               |
| 166. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo           | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | bencilo         |
| 167. | 2-metil-4-ciclopropil-fenilo                | F                               | F               | H               |
| 168. | 2-metil-4-ciclopropil-fenilo                | F                               | F               | bencilo         |
| 169. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 170. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                              | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 171. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                              | H               | ciclopropilo    |
| 172. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                              | H               | CH <sub>3</sub> |
| 173. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 174. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 175. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CH=CHCN                         | H               | ciclopropilo    |
| 176. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CH=CHCN                         | H               | CH <sub>3</sub> |
| 177. | 11'1 4-ciclopropilnaft-1-ilo                | CN                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 178. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | CN                              | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 179. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | CN                              | H               | ciclopropilo    |
| 180. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | CN                              | H               | CH <sub>3</sub> |
| 181. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 182. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 183. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | CH=CHCN                         | H               | ciclopropilo    |
| 184. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | CH=CHCN                         | H               | CH <sub>3</sub> |
| 185. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | CN                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 186. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | CN                              | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 187. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | CN                              | H               | ciclopropilo    |
| 188. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | CN                              | H               | CH <sub>3</sub> |
| 189. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 190. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 191. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | CH=CHCN                         | H               | ciclopropilo    |
| 192. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | CH=CHCN                         | H               | CH <sub>3</sub> |
| 193. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | CN                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 194. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | CN                              | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 195. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | CN                              | H               | ciclopropilo    |

|      | Ar                                          | V                               | W               | Z               |
|------|---------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| 196. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | CN                              | H               | CH <sub>3</sub> |
| 197. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 198. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 199. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | CH=CHCN                         | H               | ciclopropilo    |
| 200. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | CH=CHCN                         | H               | CH <sub>3</sub> |
| 201. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                              | F               | CH <sub>3</sub> |
| 202. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CN                              | F               | ciclopropilo    |
| 203. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CH=CHCN                         | F               | ciclopropilo    |
| 204. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | CH=CHCN                         | F               | CH <sub>3</sub> |
| 205. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | CN                              | F               | CH <sub>3</sub> |
| 206. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | CN                              | F               | ciclopropilo    |
| 207. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | CH=CHCN                         | F               | CH <sub>3</sub> |
| 208. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | CH=CHCN                         | F               | ciclopropilo    |
| 209. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | CN                              | F               | CH <sub>3</sub> |
| 210. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | CN                              | F               | ciclopropilo    |
| 211. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | CH=CHCN                         | F               | CH <sub>3</sub> |
| 212. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | CH=CHCN                         | F               | ciclopropilo    |
| 213. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | CN                              | F               | CH <sub>3</sub> |
| 214. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | CN                              | F               | ciclopropilo    |
| 215. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | CH=CHCN                         | F               | CH <sub>3</sub> |
| 216. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | CH=CHCN                         | F               | ciclopropilo    |
| 217. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 218. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 219. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | ciclopropilo    |
| 220. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> |
| 221. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 222. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | F                               | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 223. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | F                               | H               | ciclopropilo    |
| 224. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | F                               | H               | CH <sub>3</sub> |
| 225. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 226. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 227. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | ciclopropilo    |
| 228. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> |
| 229. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | F                               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 230. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | F                               | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 231. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | F                               | H               | ciclopropilo    |
| 232. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | F                               | H               | CH <sub>3</sub> |
| 233. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 234. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 235. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | ciclopropilo    |
| 236. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> |
| 237. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 238. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                               | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 239. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                               | H               | ciclopropilo    |
| 240. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                               | H               | CH <sub>3</sub> |
| 241. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 242. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 243. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | ciclopropilo    |
| 244. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> |
| 245. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 246. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                               | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 247. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                               | H               | ciclopropilo    |
| 248. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                               | H               | CH <sub>3</sub> |
| 249. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | CH <sub>3</sub> |
| 250. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | ciclopropilo    |
| 251. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | F                               | F               | ciclopropilo    |
| 252. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | F                               | F               | CH <sub>3</sub> |
| 253. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | SO <sub>2</sub> NH              | F               | CH <sub>3</sub> |
| 254. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | ciclopropilo    |
| 255. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | F                               | F               | CH <sub>3</sub> |
| 256. | 4-ciclopropilnaft-1-ilo                     | F                               | F               | ciclopropilo    |
| 257. | o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)-fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | CH <sub>3</sub> |

|      | Ar                                       | V                               | W               | Z               |
|------|------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| 258. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | ciclopropilo    |
| 259. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo    | F                               | F               | CH <sub>3</sub> |
| 260. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo    | F                               | F               | ciclopropilo    |
| 261. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | CH <sub>3</sub> |
| 262. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | ciclopropilo    |
| 263. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo     | F                               | F               | CH <sub>3</sub> |
| 264. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo     | F                               | F               | ciclopropilo    |
| 265. | 4-ciclopropil-fenilo                     | CN                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 266. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | CN                              | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 267. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | CN                              | H               | ciclopropilo    |
| 268. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | CN                              | H               | CH <sub>3</sub> |
| 269. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 270. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 271. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | CH=CHCN                         | H               | ciclopropilo    |
| 272. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | CH=CHCN                         | H               | CH <sub>3</sub> |
| 273. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | CN                              | F               | CH <sub>3</sub> |
| 274. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | CN                              | F               | ciclopropilo    |
| 275. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | CH=CHCN                         | F               | CH <sub>3</sub> |
| 276. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | CH=CHCN                         | F               | ciclopropilo    |
| 277. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 278. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 279. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | ciclopropilo    |
| 280. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> |
| 281. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | F                               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 282. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | F                               | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 283. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | F                               | H               | ciclopropilo    |
| 284. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | F                               | H               | CH <sub>3</sub> |
| 285. | 2,4,6-trimetil-fenilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | CH <sub>3</sub> |
| 286. | 4-ciclopropil-fenilo                     | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | ciclopropilo    |
| 287. | 4-ciclopropil-fenilo                     | F                               | F               | CH <sub>3</sub> |
| 288. | 4-ciclopropil-fenilo                     | F                               | F               | ciclopropilo    |
| 289. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CN                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 290. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CN                              | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 291. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CN                              | H               | ciclopropilo    |
| 292. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CN                              | H               | CH <sub>3</sub> |
| 293. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 294. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 295. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | H               | ciclopropilo    |
| 296. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | H               | CH <sub>3</sub> |
| 297. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CN                              | F               | CH <sub>3</sub> |
| 298. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CN                              | F               | ciclopropilo    |
| 299. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | F               | CH <sub>3</sub> |
| 300. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | F               | ciclopropilo    |
| 301. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 302. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 303. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | ciclopropilo    |
| 304. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> |
| 305. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | F                               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 306. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | F                               | CH <sub>3</sub> | ciclopropilo    |
| 307. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | F                               | H               | ciclopropilo    |
| 308. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | F                               | H               | CH <sub>3</sub> |
| 309. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | CH <sub>3</sub> |
| 310. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | F               | ciclopropilo    |
| 311. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | F                               | F               | CH <sub>3</sub> |
| 312. | o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | F                               | F               | ciclopropilo    |
| 313. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-acetil-fenilo | CN                              | H               | H               |
| 314. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-acetil-fenilo | CN                              | CH <sub>3</sub> | H               |
| 315. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-acetil-fenilo | CN                              | H               | Cl              |
| 316. | o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-acetil-fenilo | CN                              | CH <sub>3</sub> | Cl              |

A continuación se presentan otros ejemplos contemplados y proféticos, que no son exhaustivos sino meramente representativos de esta invención.

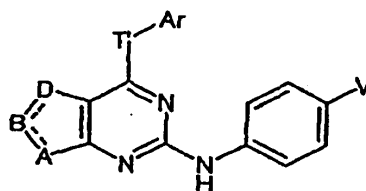


5

10

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



IA

en la que la línea de puntos significa un doble enlace entre A y B o bien entre B y D, en la que T es O o S;

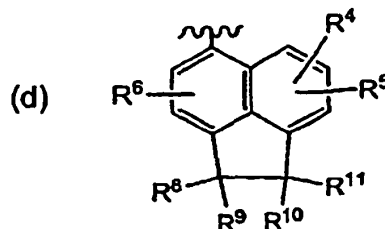
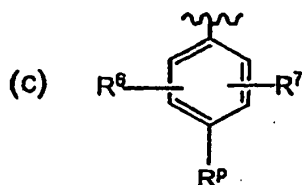
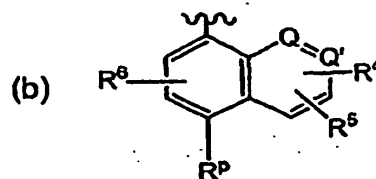
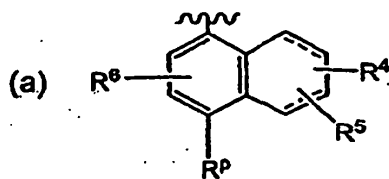
A es -N=, NZ o =CZ;

B es =CH;

D es -CW o =N-, o NW, con la condición de uno de A y D sea -N= o NZ o NW; Z es H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo o bencilo, el resto fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre metilo y metoxi, con la condición de que si A es NZ, Z no sea F ni Cl; W es H, F, Cl, Br, metilo, etilo, ciclopropilo, alilo, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, cianometilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, CH=CHCN o bencilo, el resto fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre metilo and metoxi, con la condición de que si D es NW, entonces W no sea F ni Cl;

V es F, Cl, CN, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, C≡CCH<sub>3</sub> o CH=CHCN;

y Ar es uno de los siguientes (a), (b), (c) y (d):



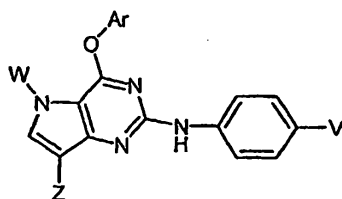
en las que las líneas de puntos de (a) significan dobles enlaces opcionales; en los que R<sup>p</sup> es Cl, Br, I, CN, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, CH=CHCN, acetilo, o NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dichos grupos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por metilo, metoxi, halógeno o ciano; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son con independencia H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, isopropilo, ciclopropilo, OCH<sub>3</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o NHCH<sub>3</sub>; o bien R<sup>6</sup> y R<sup>p</sup> de átomos de anillo adyacentes, junto con los átomos de anillo a los que están unidos, forman un anillo fusionado adicional de cinco eslabones; Q y Q' son con independencia N o CH; R<sup>7</sup> es Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, isopropilo, ciclopropilo, t-butilo o ciclobutilo; y R<sup>8</sup>-R<sup>11</sup> son con independencia H o CH<sub>3</sub>, con la condición de que si Ar es (c) y el anillo A,B,D es imidazolo, entonces R<sup>p</sup> y V no sean ambos uno de CH<sub>3</sub>, CN y CH=CHCN.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es (a) o (c).

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sup>6</sup> es H o bien ocupa la posición 2.

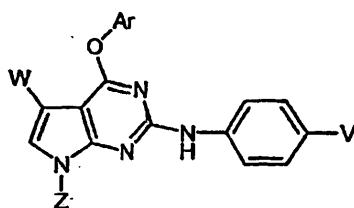
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que Ar se elige entre 4-ciclopropil-fenilo; 4-ciclopropilmetil-fenilo; 4-bromofenilo; 2-cloro-4-bromofenilo; 4-bromo-1-naftilo; 4-ciclopropilo-1-naftilo; 2,6-dimetil-4-cianofenilo; 2,6-di-metoxi-4-cianofenilo; 2,6-dimetil-4-(2-cianoetenil)-fenilo; 2,6-dimetoxi-4-(2-cianoetenil)-fenilo; 2-metil-4-ciclopropil-fenilo; 2,6-dimetil-4-ciclopropil-fenilo; 2,6-di-trifluorometil-4-ciclopropil-fenilo; 2,4,6-trimetil-fenilo; y 2,6-dimetil-4-acetil-fenilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula IA-1



IA-1

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que es un compuesto de la fórmula IA-2

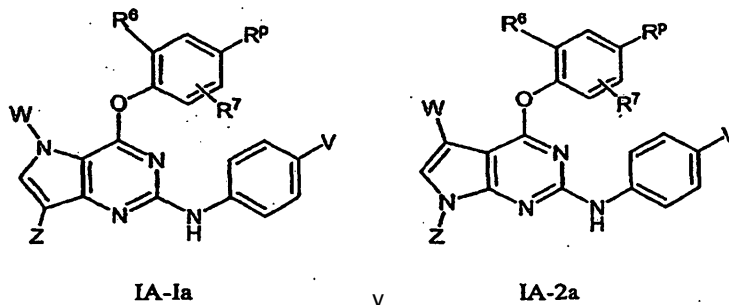


IA-2

7. El compuesto de reivindicaciones 5 ó 6, en el que Ar es 4-ciclopropil-, 4-acetil-, 4-metil-, 4-bromo- o 4-ciano-fenilo disustituido en las posiciones 2,6.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que V es CN y en el que W y Z son con independencia H, metilo, halógeno o bencilo.

9. El compuesto de la reivindicación 3, que es un compuesto elegido entre las dos estructuras siguientes:



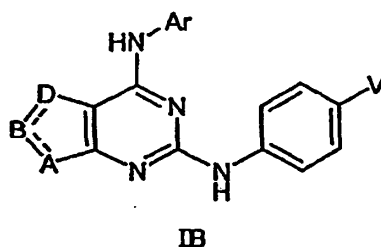
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que V es CN o CH=CHCN, R<sup>6</sup> es 2-metilo, 2-metoxi o 2-cloro y R<sup>7</sup> es H, 6-metilo o 6-metoxi.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R<sup>8</sup> es CN, ciclopropilo, metilo, Br, Cl, CH=CHCN o acetilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, que se elige entre el grupo formado por:

- 1) un compuesto de la estructura IA-1a, en la que V es CN, W es H, metilo, etilo o bencilo y Z es H, cloro, bromo, metilo o etilo; y
- 2) un compuesto de la estructura IA-2a, en la que V es CN, W es H, cloro, bromo, metilo o etilo y Z es H, metilo, etilo o bencilo.

13. Un compuesto de la fórmula IB



en la que la línea de puntos significa un doble enlace entre A y B o bien entre B y D, y en la que

A es -N=, NZ o CZ;

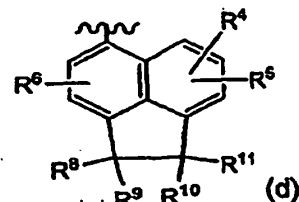
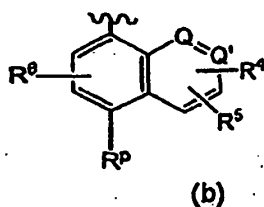
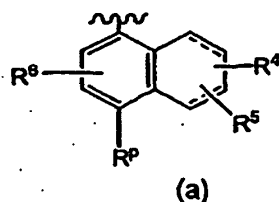
B es CH;

D es CW o =N-, o NW, con la condición de que uno de A y D sea -N= o NZ o NW;

Z es H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo o bencilo, el resto fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido por metilo o metoxi, con la condición de que si A es NZ, Z no sea F ni Cl; W es H, F, Cl, Br, metilo, etilo, ciclopropilo, alilo, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, cianometilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, CH=CHCN o bencilo, el resto fenilo de dicho bencilo está opcionalmente

sustituido por metilo o metoxi, con la condición de que si D es NW, entonces W no sea F ni Cl; V es F, Cl, CN, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, C≡CCH<sub>3</sub> o CH=CHCN,

y Ar es uno de los siguientes (a), (b) y (d):

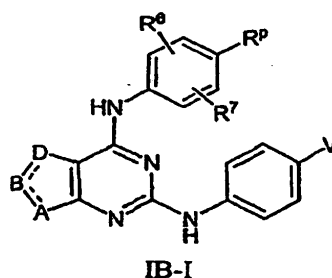


en las que R<sup>p</sup> es Cl, Br, I, CN, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, CH=CHCN, acetilo,

o NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dichos grupos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por metilo, metoxi, halógeno, o ciano;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son con independencia H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, isopropilo, ciclopropilo, OCH<sub>3</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> y NHCH<sub>3</sub>; Q y Q' son con independencia N o CH; R<sup>7</sup> es Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, isopropilo, ciclopropilo, t-butilo o ciclobutilo; y R<sup>8</sup> - R<sup>11</sup> son con independencia H o CH<sub>3</sub>.

14. Un compuesto de la fórmula IB-I



en la que la línea de puntos significa un doble enlace entre A y B o bien entre B y D;

en la que A es -N=, NZ o CZ;

B es CH;

D es CW o =N- o NW;

Z es H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo o bencilo, el resto fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido por metilo o metoxi, con la condición de que si A es NZ, Z no sea F ni Cl;

W es H, F, Cl, Br, metilo, etilo, ciclopropilo, alilo, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, CH=CHCN, o bencilo, el resto fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido por metilo o metoxi, con la condición de que si D es NW, entonces W no sea F ni Cl;

V es F, Cl, CN, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, C≡CCH<sub>3</sub>, o CH=CHCN;

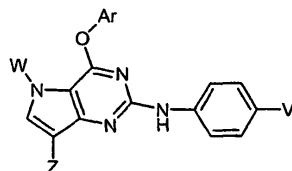
con la condición de que uno de A y D sea -N= o NZ o NW;

en la que R<sup>p</sup> es Cl, Br, I, CN, CH=CHCN, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, acetilo y NH-alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>6</sup> es H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, isopropilo, ciclopropilo, OCH<sub>3</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> y NHCH<sub>3</sub>; R<sup>7</sup> es Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, isopropilo, ciclopropilo, t-butilo o ciclobutilo.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que V es CN o CH=CHCN, R<sup>6</sup> es 2-metilo, 2-metoxi o 2-cloro y R<sup>7</sup> es H, 6-metilo o 6-metoxi.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R<sup>p</sup> es CN, ciclopropilo, metilo, Br, Cl, CH=CHCN o acetilo.

17. El compuesto de la reivindicación 5, que es un compuesto de la fórmula IA-1 elegido entre los compuestos de la tabla 1:



IA-1

| Ar                                         | V                                 | W                                  | Z                               |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | H                                  | CH <sub>3</sub>                 |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | bencilo                            | CH <sub>3</sub>                 |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | bencilo                            | H                               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | 3-Me-bencilo                       | CH <sub>3</sub>                 |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | 4-Me-bencilo                       | H                               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | 3-MeO-bencilo                      | H                               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | 4-MeO-bencilo                      | CH <sub>3</sub>                 |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | H                                  | H                               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | H                                  | Br                              |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | ciclopropilo                       | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | H                                  | CH <sub>3</sub>                 |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | bencilo                            | CH <sub>3</sub>                 |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | bencilo                            | H                               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | 3-Me-bencilo                       | ciclopropilo                    |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | 3-MeO-bencilo                      | bencilo                         |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | H                                  | H                               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | C≡CCH <sub>3</sub>                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | CH <sub>3</sub>                 |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | Cl                                | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> | H                               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> | H                               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | Cl                                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | Cl                                | H                                  | H                               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                                | H                                  | CH <sub>3</sub>                 |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                                | bencilo                            | CH <sub>3</sub>                 |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                                | bencilo                            | H                               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                                | H                                  | H                               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | H                                  | CH <sub>3</sub>                 |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | bencilo                            | CH <sub>3</sub>                 |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | bencilo                            | H                               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | H                                  | H                               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CN                 | F                               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> | ciclopropilo                       | Cl                              |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN | Br                              |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>2</sub> CN                 | bencilo                         |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | C≡CCH <sub>3</sub>                | 3-MeO-bencilo                      | F                               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | F                                 | 3-Me-bencilo                       | Cl                              |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | H                                  | CH <sub>3</sub>                 |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | bencilo                            | CH <sub>3</sub>                 |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | bencilo                            | H                               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | H                                  | H                               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | H                                  | CH <sub>3</sub>                 |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | bencilo                            | CH <sub>3</sub>                 |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | bencilo                            | H                               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | H                                  | H                               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | H                                  | CH <sub>3</sub>                 |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | bencilo                            | CH <sub>3</sub>                 |

| Ar                                         | V                                 | W                  | Z               |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------|
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | 3,5-di-MeO-bencilo | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | bencilo            | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | H                  | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | H                  | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | bencilo            | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | bencilo            | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | H                  | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | H                  | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | bencilo            | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | bencilo            | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | H                  | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                                | H                  | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                                | bencilo            | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | H                  | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | bencilo            | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | H                  | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | bencilo            | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | H                  | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | bencilo            | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | H                  | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | bencilo            | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | H                  | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | bencilo            | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                  | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo            | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo            | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                  | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                  | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | bencilo            | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | bencilo            | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | H                  | H               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                  | CH <sub>3</sub> |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo            | CH <sub>3</sub> |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo            | H               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                  | H               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | H                  | CH <sub>3</sub> |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | bencilo            | CH <sub>3</sub> |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | bencilo            | H               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | H                  | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                  | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo            | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo            | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                  | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | F                                 | H                  | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | F                                 | bencilo            | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | F                                 | bencilo            | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | F                                 | H                  | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                  | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo            | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 3-Me-bencilo       | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> | bencilo            | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo            | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                  | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | F                                 | H                  | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | F                                 | bencilo            | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | F                                 | bencilo            | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | F                                 | H                  | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                  | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | bencilo            | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | bencilo            | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | H                  | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | H                  | F               |

| Ar                                         | V                               | W               | Z               |
|--------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | bencilo         | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                               | H               | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                               | bencilo         | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | bencilo         | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | F                               | H               | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | F                               | bencilo         | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | bencilo         | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | F                               | H               | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | F                               | bencilo         | F               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                              | H               | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                              | bencilo         | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                              | bencilo         | H               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                              | H               | H               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                         | H               | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                         | bencilo         | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                         | bencilo         | H               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                         | H               | H               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                              | H               | F               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                              | bencilo         | F               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                         | H               | F               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                         | bencilo         | F               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | bencilo         | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | bencilo         | H               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | H               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | F                               | H               | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | F                               | bencilo         | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | F                               | bencilo         | H               |
| 4-ciclopropil-fenilo                       | F                               | H               | H               |
| 4-ciclopropil-fenilo                       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | F               |
| 4-ciclopropil-fenilo                       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | bencilo         | F               |
| 4-ciclopropil-fenilo                       | F                               | H               | F               |
| 4-ciclopropil-fenilo                       | F                               | bencilo         | F               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CN                              | H               | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CN                              | bencilo         | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CN                              | bencilo         | H               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CN                              | H               | H               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CH=CHCN                         | H               | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CH=CHCN                         | bencilo         | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CH=CHCN                         | bencilo         | H               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CH=CHCN                         | H               | H               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CN                              | H               | F               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CN                              | bencilo         | F               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CH=CHCN                         | H               | F               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CH=CHCN                         | bencilo         | F               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | bencilo         | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | bencilo         | H               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | H               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | F                               | H               | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | F                               | bencilo         | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | F                               | bencilo         | H               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | F                               | H               | H               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H               | F               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | bencilo         | F               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | F                               | H               | F               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | F                               | bencilo         | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                              | ciclopropilo    | H               |

| Ar                                         | V                                 | W               | Z               |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | H               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                                | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                                | ciclopropilo    | H               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                                | CH <sub>3</sub> | H               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | H               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | ciclopropilo    | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | ciclopropilo    | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | CH <sub>3</sub> | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CN                                | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                                | CH <sub>3</sub> | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CN                                | ciclopropilo    | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | CH <sub>3</sub> | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CN                                | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | CH <sub>3</sub> | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CN                                | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | ciclopropilo    | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | CH <sub>3</sub> | H               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | H               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | H               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | ciclopropilo    | H               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |

| Ar                                         | V                                 | W               | Z               |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                                 | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                                 | ciclopropilo    | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo       | F                                 | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                                 | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                                 | ciclopropilo    | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo        | F                                 | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-diCH <sub>3</sub> O-p-(CH=CHCN)fenilo | F                                 | CH <sub>3</sub> | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | CH <sub>3</sub> | F               |
| 4-ciclopropilnaft-1-ilo                    | F                                 | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | F                                 | CH <sub>3</sub> | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> O-p-CN-fenilo      | F                                 | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | F                                 | CH <sub>3</sub> | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-CN-fenilo       | F                                 | ciclopropilo    | F               |
| 4-ciclopropil-fenilo                       | CN                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                                | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                                | ciclopropilo    | H               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                                | CH <sub>3</sub> | H               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | H               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | H               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                                | CH <sub>3</sub> | F               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                                | ciclopropilo    | F               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | F               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | F               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | H               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | H               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | F                                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | F                                 | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | F                                 | ciclopropilo    | H               |
| 4-ciclopropil-fenilo                       | F                                 | CH <sub>3</sub> | H               |
| 4-ciclopropil-fenilo                       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | F               |
| 4-ciclopropil-fenilo                       | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | ciclopropilo    | F               |
| 4-ciclopropil-fenilo                       | F                                 | CH <sub>3</sub> | F               |
| 4-ciclopropil-fenilo                       | F                                 | ciclopropilo    | F               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                      | CN                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CN                                | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CN                                | ciclopropilo    | H               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CN                                | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CH=CHCN                           | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo          | CH=CHCN                           | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |

| Ar                                       | V                               | W               | Z               |
|------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | H               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CN                              | CH <sub>3</sub> | F               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CN                              | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | CH <sub>3</sub> | F               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | CH=CHCN                         | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | ciclopropilo    | H               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | F                               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | F                               | ciclopropilo    | CH <sub>3</sub> |
| o,o'-dimetil-p-ciclopropil-fenilo        | F                               | ciclopropilo    | H               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                    | F                               | CH <sub>3</sub> | H               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | F               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                    | SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | ciclopropilo    | F               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                    | F                               | CH <sub>3</sub> | F               |
| 2,4,6-trimetil-fenilo                    | F                               | ciclopropilo    | F               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-acetil-fenilo | CN                              | CH <sub>3</sub> | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-acetil-fenilo | CN                              | H               | H               |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-acetil-fenilo | CN                              | CH <sub>3</sub> | Cl              |
| o,o'-di-CH <sub>3</sub> -p-acetil-fenilo | CN                              | H               | Cl              |

18. El compuesto de la reivindicación 5, que es un compuesto de la fórmula IA-I, en la que Z es Cl, W es metilo, V es CN; y Ar es 2,6-dimetil-4-cianofenilo.