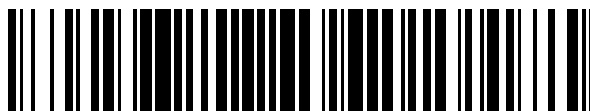


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 569**

51 Int. Cl.:
A61K 31/415 (2006.01)
C07D 231/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07761946 .8**
96 Fecha de presentación: **07.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2023920**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2009**

54 Título: **Antagonistas/agonistas inversos de receptores de cannabinoides**

30 Prioridad:
05.05.2006 US 798001 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.10.2012

73 Titular/es:
JENRIN DISCOVERY (100.0%)
1193 KILLARNEY LANE
WEST CHESTER , PA 19382, US

72 Inventor/es:
MCELROY, JOHN F. y
CHORVAT, ROBERT J.

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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 2 389 569 T3

DESCRIPCIÓN

Antagonistas/agonistas inversos de receptores de cannabinoides.

Campo de la invención

- 5 La presente invención proporciona antagonistas/agonistas inversos de receptores de cannabinoides y composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos para usar los mismos para tratar la obesidad, diabetes y/o trastornos cardiometabólicos. La presente invención también se relaciona con un nuevo método para tratar la obesidad, diabetes y/o trastornos cardiometabólicos usando una pirazolina.

Antecedentes de la invención

- 10 La obesidad se asocia con un aumento en la cantidad general de tejido adiposo (es decir, grasa corporal) especialmente tejido adiposo localizado en el área abdominal. La obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas en los Estados Unidos. La prevalencia de la obesidad ha aumentado sostenidamente con los años entre todos los grupos raciales y étnicos. Los datos más recientes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y el Centro Nacional de Estadísticas de la Salud informan que el 66% de la población adulta tiene sobrepeso (IMC, 25,0-29,9), 31% es obesa (IMC, 30-39,9) y 5% es extremadamente obesa (IMC, >40,0). Entre los niños de 6 a 19 años, se informa que 32% tienen sobrepeso y 17% son obesos. Esto se traduce en 124 millones de estadounidenses que tienen sobrepeso médico y 44 millones de estos se consideran obesos. La obesidad es responsable de más de 300.000 muertes anualmente y es una de las causas principales de muerte prevenible en los Estados Unidos. La obesidad es una enfermedad crónica que contribuye directamente a numerosas comorbilidades, incluyendo diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, envejecimiento prematuro y algunas formas de cáncer. La diabetes tipo 2, un trastorno serio y que amenaza la vida con prevalencia en aumento en las poblaciones adultas y en niños, es actualmente la séptima causa de muerte en los Estados Unidos. Dado que más del 80% de los pacientes con diabetes tipo 2 tiene sobrepeso, la obesidad es el factor de mayor riesgo para desarrollar diabetes tipo 2. La evidencia clínica en aumento indica que la mejor manera de controlar la diabetes tipo 2 es reducir el peso.
- 25 Los fármacos de venta libre más populares para el tratamiento de la obesidad, fenilpropanolamina y efedrina, y el fármaco de prescripción más popular, fenfluramina, se eliminaron del mercado como resultado de preocupaciones relacionadas con la seguridad. Los fármacos actualmente aprobados para el tratamiento a largo plazo de la obesidad entran en dos categorías: (a) supresores del apetito del SNC tales como sibutramina y (b) inhibidores de lipasa intestinal tales como orlistat. Los supresores del apetito del SNC reducen el comportamiento de alimentación a través de la activación del "centro de saciedad" en el cerebro y/o mediante la inhibición del "centro de hambre" en el cerebro. Los inhibidores de lipasa intestinal reducen la absorción de grasa de la dieta del tracto gastrointestinal (GI). Si bien la sibutramina y el orlistat funcionan mediante mecanismos muy diferentes, tienen en común el mismo objetivo general de reducir el peso corporal secundario a reducir la cantidad de calorías que alcanza la circulación sistémica. Desafortunadamente, estas terapias indirectas producen solo una pérdida de peso inicial modesta (aproximadamente 5% en comparación con el placebo) que no se mantiene habitualmente. Luego de uno o dos años de tratamiento, la mayoría de los pacientes vuelve a su peso inicial o lo excede. Además, la mayoría de las terapias antiobesidad aprobadas producen efectos secundarios indeseables y con frecuencia peligrosos que pueden complicar el tratamiento e interferir con la calidad de vida de un paciente.
- 40 La falta de efectividad de la terapia, junto con la creciente epidemia de la obesidad, ubica al "tratamiento de la obesidad" como una de las necesidades médicas sin satisfacer más urgentes. Existe, por lo tanto, una necesidad real y continua de desarrollo de medicamentos mejorados que traten o prevengan la obesidad.
- 45 El sistema endocannabinoide, compuesto por receptores de cannabinoides (CB1 y CB2) y sus ligandos endógenos (por ejemplo anandamida, 2-AG) juega un papel prominente en el control de la ingesta de alimentos y el metabolismo de energía. Los receptores CB1 se expresan ampliamente en el cerebro, incluyendo córtex, hipocampo, amígdala, pituitaria e hipotálamo. Los receptores CB1 también se identificaron en varios órganos y tejidos periféricos, incluyendo la glándula tiroides, glándula adrenal, órganos reproductivos, tejido adiposo, hígado, músculo y tracto gastrointestinal. Los receptores CB2 se localizan casi exclusivamente en células inmunes y sanguíneas, ver Endocrine Reviews 2006, 27, 73.
- 50 El agonista de cannabinoides derivado de plantas Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), el principal componente psicoactivo de la marihuana, se une a los receptores CB1 y CB2. Se ha informado ampliamente que el Δ^9 -THC aumenta el apetito y la ingesta de alimentos (hiperfagia) en humanos y en animales. Este efecto hiperfágico es bloqueado en gran medida por el pretratamiento con antagonistas/agonistas inversos del receptor CB1 [rimonabant (SR 141716A, Acomplia®)], lo que respalda fuertemente la creencia de que la activación del receptor CB1 media el efecto hiperfágico de Δ^9 -THC, Ver Endocrine Reviews 2006, 27, 73.
- 55 En humanos, el rimonabant produce una pérdida de peso clínicamente significativa en pacientes obesos. Los pacientes también experimentan mejoras en diabetes y en factores de riesgo cardiometabólicos, incluyendo una reducción en niveles de triglicéridos. El rimonabant también produce mayores reducciones de los depósitos de grasa abdominal, que son un factor de riesgo conocido para la diabetes y la enfermedad cardíaca. Tomadas en conjunto,

estas mejoras en la adiposidad, diabetes y factores de riesgo cardiometabólicos producen una reducción general de la prevalencia del síndrome metabólico, ver Lancet 2005, 365, 1389-97 y NEJM 2005, 353, 2121.

Los efectos beneficiosos del rimonabant en la diabetes y los factores de riesgo cardiometabólicos tales como alta presión arterial y niveles elevados de triglicéridos no pueden explicarse solamente por la dieta y la pérdida de peso. Por ejemplo, en pacientes que reciben 20 mg de rimonabant, sólo aproximadamente 50% de los efectos beneficiosos en triglicéridos, insulina en ayunas y resistencia a la insulina pueden atribuirse a la pérdida de peso. Estos resultados sugieren un efecto farmacológico directo de los antagonistas/agonistas inversos de CB1 en el metabolismo de la glucosa y lípidos, además de efectos indirectos en el metabolismo secundarios a la pérdida de peso mediada por hipofagia, ver Science 2006, 311, 323 y JAMA 2006, 311, 323.

El receptor CB1 es uno de los receptores acoplados a la proteína G más abundantes y ampliamente distribuidos en el cerebro de los mamíferos. Se cree que las propiedades supresoras del apetito de antagonistas/agonistas inversos de CB1 son mediadas a través de una interacción con receptores CB1 en el hipotálamo (regulación de la ingesta de alimentos) y en la región mesolímbica (propiedades de gratificación de alimentos). Sin embargo, los receptores CB1 están distribuidos más ampliamente en el cerebro (por ejemplo neocórtex, hipocampo, tálamo, cerebelo y pituitaria) y, si bien interactúan con receptores CB1 dirigidos en el hipotálamo y regiones mesolímbicas, los antagonistas de CB1 tienen un acceso fácil a receptores CB1 no dirigidos que tienen un papel pequeño o nulo en el control del apetito. La unión a los receptores no dirigidos puede conducir con frecuencia a efectos secundarios indeseados de drogas del SNC [Endocrine Reviews 2006, 27: 73]. El antagonista/agonista inverso de CB1 rimonabant produce efectos secundarios psiquiátricos y del sistema nervioso. Estos incluyen depresión, ansiedad, irritabilidad, insomnio, mareos y dolores de cabeza. Estos efectos secundarios se relacionan con la dosis y son más pronunciados principalmente en la dosis de reducción de peso más eficaz de rimonabant (JAMA 2006, 311, 323). La ocurrencia de la eficacia terapéutica (supresión del apetito) y efectos secundarios en el mismo rango de dosis sugiere fuertemente que ambos efectos son mediados a través del antagonismo concurrente de receptores CB1 en regiones cerebrales "dirigidas" y "no dirigidas". Los antagonistas de CB1 que penetran el cerebro no se dirigen selectivamente a los receptores CB1 en las regiones cerebrales de eficacia, a la vez que ignoran los receptores CB1 en regiones cerebrales de efectos secundarios.

Los efectos beneficiosos del antagonista/agonista inverso de CB1 rimonabant en el peso corporal, la adiposidad, la diabetes y los factores de riesgo cardiometabólicos tales como alta presión sanguínea y niveles elevados de triglicéridos no pueden explicarse por la pérdida de peso derivada de la supresión de apetito mediada por SNC sola, ver JAMA 2006, 311, 323. Aproximadamente 50% del beneficio no relacionado con el SNC deriva probablemente de una interacción con receptores CB1 en tejidos periféricos conocidos por jugar un papel activo en el metabolismo. Estos incluyen tejido adiposo, músculo de hígado y tracto gastrointestinal. Los documentos US-6 974 610 y US-6 476 060 divulgan derivados de imidazol como antagonistas del receptor CB1.

En vista de lo anterior, es altamente deseable encontrar antagonistas/agonistas inversos de CB1 efectivos y altamente selectivos con pocos o ningún efecto secundario sobre el SNC, incluyendo trastornos del ánimo. En particular, es deseable encontrar componentes que se dirijan preferiblemente a los receptores CB1 en tejidos periféricos (por ejemplo, tejido adiposo, hígado, músculo y tracto gastrointestinal) y que a la vez eviten los receptores CB1 del cerebro. De este modo, los efectos beneficiosos mediados periféricamente de antagonistas/agonistas inversos de CB1 deberían mantenerse, mientras que los efectos secundarios sobre el SNC deberían reducirse o eliminarse. Esto debería proporcionar una nueva oportunidad para desarrollar agentes más seguros para la prevención o el tratamiento de la obesidad, la diabetes y enfermedades cardiometabólicas (por ejemplo, hipertensión y dislipidemias).

Compendio de la invención

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona nuevas pirazolininas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas que son antagonistas del receptor CB1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden: un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevos métodos para tratar la obesidad, diabetes y/o trastornos cardiometabólicos (por ejemplo hipertensión y dislipidemias) que comprenden: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procesos para preparar nuevos compuestos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables para el uso en la terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de nuevos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad, diabetes y/o trastornos cardiometabólicos.

Estos y otros objetos, que serán evidentes durante la siguiente descripción detallada, se lograron mediante el descubrimiento de los inventores de que se espera que los compuestos reivindicados en la presente invención o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos sean antagonistas de receptor CB1 efectivos.

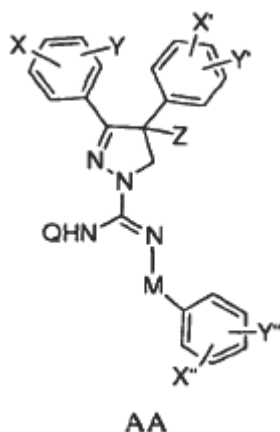
Descripción detallada de la invención

- 5 La presente invención se basa en el hallazgo de que un antagonista del receptor CB1 tiene efectos beneficiosos en el peso corporal, adiposidad, diabetes y factores de riesgo cardiometabólicos tales como hipertensión y dislipidemias que no pueden explicarse mediante la pérdida de peso derivada de la supresión del apetito mediado por CNS solamente y que este efecto está mediado, al menos en parte, por la interacción en receptores periféricos. Con este objetivo, la presente invención proporciona compuestos que están diseñados para dirigirse preferiblemente a los
10 receptores CB1 en tejidos periféricos (por ejemplo, tejido adiposo, hígado, músculo y tracto gastrointestinal) y evitar a la vez los receptores CB1 en el cerebro. Los efectos beneficiosos mediados periféricamente de antagonistas de CB1 deberían mantenerse, mientras que los efectos secundarios sobre el SNC deberían reducirse o eliminarse.

- Los compuestos de la presente invención fueron diseñados para tener una exposición reducida en el SNC en virtud de su incapacidad o capacidad limitada de penetrar la barrera sangre-cerebro (BBB) o por su participación en sistemas activos de transporte, reduciendo así los efectos secundarios mediados centralmente, un posible problema con muchos agentes antiobesidad y antidiabéticos. Se espera que los compuestos restringidos periféricamente de la presente invención tengan pocos o ningún efectos sobre el SNC. Por lo tanto, las propiedades antagonistas de CB1
15 mediadas periféricamente deberían proporcionar agentes terapéuticos con mayor seguridad, como se demostró previamente en clases anteriores de agentes restringidos periféricamente.

- Más aun, si la dosificación máxima de un fármaco usado en el tratamiento de la obesidad, diabetes y/o trastornos cardiometabólicos (por ejemplo hipertensión y dislipidemias) es limitada como resultado de los efectos secundarios sobre el SNC (por ejemplo ataques, depresión, ansiedad, trastornos del movimiento e hiperactividad), la incorporación de un grupo restrictivo periféricamente en dicho fármaco reduciría la concentración del fármaco en el cerebro en comparación con la concentración en la circulación sistémica, proporcionando de ese modo la
20 oportunidad de aumentar la dosificación empleada para tratar el trastorno periférico. La dosificación aumentada puede proporcionar una eficacia terapéutica mayor, así como un inicio más rápido de la acción terapéutica.

En una realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto AA o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 30 en donde:

- X, Y, X', Y', X'' e Y'' se seleccionan independientemente de: H, alquilo C₁₋₆, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₆, NO₂, NR₂, O(CH₂)_nCO₂R, OCH₂CH=CHCO₂R, CH₂O(CH₂)_nCO₂R, CH₂OCH₂CH=CHCO₂R, O(CH₂)_nPO(OR)₂, CH₂O(CH₂)_nPO(OR)₂, NR³(CH₂)_nCO₂R, NR^a(CH₂)_nPO(OR)₂, NR^aCH₂CH=CHCO₂R, NR^aSO₂CH₃, NR^aCO(CH₂)_nCO₂R, NR³CO(CH₂)_nCONR³, O(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, O(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_nCO₂R, CH₂O(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, O(CH₂)_nC₆H₄CONR^a, O(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_nCONH₂, O(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, CH₂O(CH₂)_nC₆H₄CONH₂, CH₂O(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, O(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_n-tetrazol, NR^a(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, CH₂NR^a(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, NR^a(CH₂)_nC₆H₄CONR^a, CH₂NR^a(CH₂)_nC₆H₄CONR^a, NR^a(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, CH₂NR^a(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, C(NH)NH₂, (CH₂)_nC(NH)NH₂, O(CH₂)_nCONR^a, O(CH₂)_nC(NH)NH₂, CH₂O(CH₂)_nCONR^a, NR^a(CH₂)_nCONR^a, OCH₂CH=CHCONH₂, CH₂OCH₂CH=CHCONR^a, NR^aCH₂CH=CHCONR^a, (CH₂)_m-tetrazol, O(CH₂)_n-tetrazol, O(CH₂CH₂O)_pR, NR^a(CH₂CH₂O)_pR y SO₂NR^aCH₃;

Z se selecciona de: H, alquilo C₁₋₆, OH, O-alquilo C₁₋₆, O(CH₂CH₂O)_pR, acetiloxi, propioniloxi, O(CH₂)_nCO₂R, OCH₂CH=CHCO₂R, O(CH₂)_nPO(OR)₂, O(CH₂)_nCONH₂, O(CH₂)_nC(NH)NH₂, OCH₂CH=CHCONH₂, O(CH₂)_n-fenil-(CH₂)_mCO₂R y O(CH₂)_n-fenil-(CH₂)_m-tetrazol;

Q se selecciona de: H, alquilo C₁₋₆, (CH₂)_n-arilo, (CH₂)_n-heteroarilo, (CH₂)_n-tetrazol, CHA(CH₂)_mCO₂R, CHA(CH₂)_mCONR₂, (CH₂)_n-fenil-(CH₂)_mCO₂R, (CH₂)_n-fenil-(CH₂)_mCONH₂ y (CH₂)_n-fenil-(CH₂)_m-tetrazol;

M es C=O o SO₂;

R se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;

5 R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;

A se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, (CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₆, CH₂OH, CH(CH₃)OH y (CH₂)_m-fenilo, en donde fenilo está sustituido por 0-3 grupos que se seleccionan de H, alquilo C₁₋₄, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₄ y NO₂;

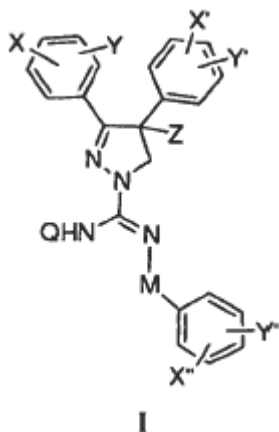
p se selecciona de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12;

m se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

10 n se selecciona de 1, 2 y 3; y

al menos uno de X, Y, X', Y', X'', Y'', Z o Q es un grupo, se puede modificar adecuadamente para que sea un grupo, o se reemplaza por un grupo capaz de reducir o limitar los niveles del compuesto AA en el SNC (cerebro).

[1] En una realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula I o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



15

en donde:

X, Y, X', Y', X'' e Y'' se seleccionan independientemente de: H, alquilo C₁₋₆, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₆, NO₂, NR₂, O(CH₂)_nCO₂R, OCH₂CH=CHCO₂R, CH₂O(CH₂)_nCO₂R, CH₂OCH₂CH=CHCO₂R, O(CH₂)_nPO(OR)₂, CH₂O(CH₂)_nPO(OR)₂, NR³(CH₂)_nCO₂R, NR^a(CH₂)_nPO(OR)₂, NR^aCH₂CH=CHCO₂R, NR^aSO₂R, NR^aCO(CH₂)_nCO₂R, NR^aCO(CH₂)_nCONR^a₂, O(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, O(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_nCO₂R, CH₂O(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, O(CH₂)_nC₆H₄CONR^a₂, O(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_nCONR^a₂, O(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, CH₂O(CH₂)_nC₆H₄CONR^a₂, CH₂O(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, O(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_n-tetrazol, NR^a(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, CH₂NR^a(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, NR^a(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_nCO₂R, NR^a(CH₂)_nC₆H₄CONR^a₂, CH₂NR^a(CH₂)_nC₆H₄CONR^a₂, NR^a(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_nCONR^a₂, NR^a(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, CH₂NR^a(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, NR^a(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_n-tetrazol, C(NH)NR₂, (CH₂)_nC(NH)NR₂, O(CH₂)_nCONR₂, O(CH₂)_nC(NH)NR₂, CH₂O(CH₂)_nCONR^a₂, NR^a(CH₂)_nCONR^a₂, OCH₂CH=CHCONR^a₂, CH₂OCH₂CH=CHCONR^a₂, NR^aCH₂CH=CHCONR₂, (CH₂)_m-tetrazol, O(CH₂)_n-tetrazol, O(CH₂CH₂O)_pR, NR^a(CH₂CH₂O)_pR y SO₂NHCH₃;

Z se selecciona de: H, alquilo C₁₋₆, OH, O-alquilo C₁₋₆, O(CH₂CH₂O)_pR, OC(O)-alquilo C₁₋₆, O(CH₂)_nCO₂R, OCH₂CH=CHCO₂R, O(CH₂)_nPO(OR)₂, O(CH₂)_nCONH₂, O(CH₂)_nC(NH)NH₂, OCH₂CH=CHCONH₂, O(CH₂)_n-fenil-(CH₂)_mCO₂R y O(CH₂)_n-fenil-(CH₂)_m-tetrazol;

30 Q se selecciona de: H, alquilo C₁₋₆, (CH₂)_n-arilo, (CH₂CH₂O)_pR, (CH₂)_n-heteroarilo, (CH₂)_n-tetrazol, -CHA(CH₂)_mC(O)NR₂, CHA(CH₂)_mCO₂R, (CH₂)_n-fenil-(CH₂)_mCO₂R, (CH₂)_n-fenil-(CH₂)_mCONH₂ y (CH₂)_n-fenil-(CH₂)_m-tetrazol, en donde el heteroarilo, fenilo y arilo se sustituyen por 0-3 grupos que se seleccionan de H, alquilo C₁₋₄, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₄ y NO₂;

M es C=O o SO₂;

35 R se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;

R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;

A se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, (CH₂)_mcicloalquilo C₃₋₆, CH₂OH, CH(CH₃)OH y (CH₂)_m-fenilo, en donde el fenilo está sustituido por 0-3 grupos que se seleccionan de H, alquilo C₁₋₄, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₄ y NO₂;

p se selecciona de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12;

m se selecciona de 0, 1, 2 y 3; y

5 n se selecciona de 1, 2 y 3;

siempre que se cumpla al menos una de las siguientes condiciones:

(a) al menos uno de X, Y, X', Y', X'' e Y'' es distinto de H, alquilo C₁₋₆, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₆, NO₂ y NR₂;

(b) Z es distinto de H, alquilo C₁₋₆, OH, O-alquilo C₁₋₆, acetiloxi y propioniloxi; o

(c) Q es distinto de H, alquilo C₁₋₆, (CH₂)_n-heteroarilo y (CH₂)_n-arilo.

10 Puede ser deseable para al menos uno de X, Y, X', Y', X'' e Y'' que sea diferente de H, alquilo C₁₋₆, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₆, NO₂ y NR₂.

[2] En otra realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula I o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15 al menos uno de X, Y, X', Y', X'' e Y'' se selecciona independientemente de: O(CH₂)_nCO₂R, OCH₂CH=CHCO₂R, CH₂O(CH₂)_nCO₂R, CH₂OCH₂CH=CHCO₂R, O(CH₂)_nPO(OR)₂, CH₂O(CH₂)_nPO(OR)₂, NR^a(CH₂)_nCO₂R, NR^a(CH₂)_nPO(OR)₂, NR^aCH₂CH=CHCO₂R, NR^aCO(CH₂)_nCONR^a₂, NR^aSO₂CH₃, NR^aCO(CH₂)_nCO₂R, O(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, O(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_nCO₂R, CH₂O(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, O(CH₂)_nC₆H₄CONH₂, O(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_nCONR^a₂, O(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, CH₂O(CH₂)_nC₆H₄CONH₂, CH₂O(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, O(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_n-tetrazol, NR^a(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, CH₂NR^a(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, NR^a(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_nCO₂R, NR^a(CH₂)_nC₆H₄CONR^a₂, CH₂NR^a(CH₂)_nC₆H₄CONR^a₂, NR^a(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_nCONR^a₂, NR^a(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, CH₂NR^a(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, NR^a(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_n-tetrazol, C(NH)NR₂, (CH₂)_nC(NH)NR₂, O(CH₂)_nCONR^a₂, O(CH₂)_nC(NH)NH₂, CH₂O(CH₂)_nCONR^a₂, NR^a(CH₂)_nCONH₂, OCH₂CH=CHCONR^a₂, CH₂OCH₂CH=CHCONR^a₂, NR^aCH₂CH=CHCONR^a₂, (CH₂)_m-tetrazol, O(CH₂)_n-tetrazol, O(CH₂CH₂O)_pR, NR^a(CH₂CH₂O)_pR y SO₂NHCH₃;

25 el otro de X, Y, X', Y', X'' e Y'' se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁₋₄, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₄, NO₂ y NR₂;

R se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄;

R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄;

Z se selecciona de: H, alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄, acetiloxi y propioniloxi;

30 Q se selecciona de: H, alquilo C₁₋₄, (CH₂CH₂O)_pR, (CH₂)_n-heteroarilo y (CH₂)_m-arilo, en donde el heteroarilo y arilo se sustituyen por 0-3 grupos que se seleccionan de H, alquilo C₁₋₄, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₄ y NO₂;

M es C=O o SO₂;

p se selecciona de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12;

m se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

n se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

35 [3] En otra realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula I o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X, Y, X', Y', X'' e Y'' se seleccionan independientemente de: H, alquilo C₁₋₄, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₄, NO₂, O(CH₂CH₂O)_pR, NR^a(CH₂CH₂O)_pR y NR₂;

40 Z se selecciona de: O(CH₂CH₂O)_pR, O(CH₂)_nCO₂R, OCH₂CH=CHCO₂R, O(CH₂)_nPO(OR)₂, O(CH₂)_nCONH₂, O(CH₂)_nC(NH)NH₂, OCH₂CH=CHCONH₂, O(CH₂)_n-fenil-(CH₂)_mCO₂R y O(CH₂)_n-fenil-(CH₂)_m-tetrazol;

Q se selecciona de: H, alquilo C₁₋₄, (CH₂CH₂O)_pR, (CH₂)_n-heteroarilo y (CH₂)_n-arilo, en donde el heteroarilo y arilo se sustituyen por 0-3 grupos que se seleccionan de H, alquilo C₁₋₄, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₄ y NO₂;

M es C=O o SO₂;

R se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄;

45 p se selecciona de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12;

m se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

n se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

[4] En otra realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula I o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 X, Y, X', Y', X'' e Y''' se seleccionan individualmente de los siguientes: H, alquilo C₁₋₄, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₄, NO₂, O(CH₂CH₂O)_pR, NR^a(CH₂CH₂O)_pR y NR₂;

Z se selecciona de: H, alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄, acetiloxi y propioniloxi;

Q se selecciona de: -(CH₂)_n-tetrazol, -CHA(CH₂)_mC(O)NHR, CHA(CH₂)_mCO₂R, (CH₂)_n-fenil-(CH₂)_mCO₂R, (CH₂)_n-fenil-(CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_n-fenil-(CH₂)_m-tetrazol y (CH₂CH₂O)_pR;

- 10 M es C=O o SO₂;

A se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, (CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₆, CH₂OH, CH(CH₃)OH, (CH₂)_m-fenilo, en donde el fenilo está sustituido por 0-3 grupos que se seleccionan de H, alquilo C₁₋₄, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₄ y NO₂;

R se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;

p se selecciona de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12;

- 15 m se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

n se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

En otra realización, la presente invención proporciona nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden: un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo método para el tratamiento de una enfermedad que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad se selecciona de obesidad, diabetes, trastornos cardiometabólicos y una combinación de los mismos.

- 25 En otra realización, el trastorno de la diabetes se selecciona de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, tolerancia inadecuada a la glucosa y resistencia a la insulina.

En otra realización, el trastorno cardiometabólico se selecciona de dislipidemias (por ejemplo, niveles elevados de triglicéridos, niveles elevados de lipoproteína de baja densidad (colesterol "malo") o niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (colesterol "bueno") e hipertensión.

- 30 En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo método para el tratamiento de una comorbilidad de obesidad que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la comorbilidad se selecciona de diabetes, síndrome metabólico, demencia y enfermedad cardíaca.

- 35 En otra realización, la comorbilidad se selecciona de hipertensión; enfermedad de la vesícula; trastornos gastrointestinales; irregularidades menstruales; artritis degenerativa; úlceras estáticas venosas; síndrome de hipoventilación pulmonar; apnea del sueño; ronquidos; enfermedad arterial coronaria; enfermedad arterial esclerótica; pseudotumor cerebral; propensión a los accidentes; riesgos aumentados con cirugías; osteoartritis; colesterol alto; e incidencia aumentada de malignidades de los ovarios, cuello de útero, útero, mama, próstata y vejiga.

- 40 En otra realización, la presente invención también proporciona un método para prevenir o revertir la deposición de tejido adiposo en un mamífero mediante la administración de un compuesto de la presente invención. Mediante la prevención o reversión de la deposición de tejido adiposo, se espera que un compuesto de la presente invención reduzca la incidencia o gravedad de la obesidad, reduciendo así la incidencia o gravedad de comorbilidades asociadas.

- 45 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad, diabetes, trastornos cardiometabólicos y una combinación de los mismos.

La presente invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos de la invención indicadas en la presente. Se entiende que todas o cualquiera de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También debe entenderse que cada elemento individual de las realizaciones pretende tomarse individualmente como su propia realización independiente. Más aun, se pretende que cualquier elemento de una realización se combine con todos y cualquiera de otros elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

Los ejemplos proporcionados en las definiciones presentes en esta solicitud son no inclusivos a menos que se indique de otra forma. Ellos incluyen, a modo no taxativo, los ejemplos descritos.

Los compuestos descritos en la presente pueden tener centros asimétricos, centros geométricos (por ejemplo, enlace doble) o ambos. Se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, salvo que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido simétricamente pueden aislarse en formas óptimamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas óptimamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o a través del uso de auxiliares quirales. Los isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N u otros tipos de enlace doble pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente y todos esos isómeros estables se incluyen en la presente invención. Específicamente, los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención también pueden existir y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Todos los procesos usados para preparar compuestos de la presente invención e intermediarios realizados en la presente se consideran parte de la presente invención. Todos los tautómeros de los compuestos mostrados o descritos también se consideran parte de la presente invención.

"Alquilo" incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena ramificada y recta que tienen el número especificado de átomos de carbono. Alquilo C₁₋₆, por ejemplo, incluye grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

"Alquenilo" incluye el número especificado de átomos de hidrocarburo en configuración recta o ramificada con uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tal como etenilo y propenilo. Alquenilo C₂₋₆ incluye grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆.

"Alquinilo" incluye el número especificado de átomos de hidrocarburo en configuración recta o ramificada con uno o más enlaces triples carbono-carbono que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tal como etinilo y propinilo. Alquinilo C₂₋₆ incluye grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆.

"Cicloalquilo" incluye el número especificado de átomos de hidrocarburo en un anillo saturado, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Cicloalquilo C₃₋₈ incluye grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₈.

"Amina cíclica" es un anillo de hidrocarburo en donde un átomo de carbono del anillo ha sido reemplazado por un átomo de nitrógeno. La amina cíclica puede ser insaturada, parcialmente saturada o completamente saturada. La amina cíclica también puede ser bicíclica, tricíclica y policíclica. Ejemplos de amina cíclica incluyen pirrolidina y piperidina. "Halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Contraión" se usa para representar una especie pequeña, cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

El grupo "C₆H₄" representa un fenileno.

"Ariilo" se refiere a cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, en donde al menos un anillo, si más de uno está presente, es aromático. Ejemplos de ariilo incluyen fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo.

"Heteroarilo" se refiere a cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que es aromático y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Si el grupo heteroarilo es bicíclico o tricíclico, entonces al menos uno de los dos o tres anillos debe contener un heteroátomo, si bien ambos o los tres pueden contener uno o más heteroátomos cada uno. Si el grupo heteroarilo es bicíclico o tricíclico, entonces solamente uno de los anillos debe ser aromático. El grupo N puede ser N, NH o un sustituyente de N, dependiendo del anillo elegido y si se describen sustituyentes. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (por ejemplo, S, S(O), S(O)₂ y N-O). El anillo heteroarilo puede unirse a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable. Los anillos heteroarilo descritos en la presente pueden sustituirse en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable.

Ejemplos de heteroarilo incluyen acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo,

benzimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,3-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

"Mamífero" y "paciente" abarcan mamíferos de sangre caliente que están típicamente bajo cuidados médicos (por ejemplo, humanos y animales domesticados). Ejemplos incluyen felinos, caninos, equinos, bovinos y humanos, así como sólo humanos.

"Tratar" o "tratamiento" abarca el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero e incluye: (a) evitar que el estado de enfermedad se produzca en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no se le ha diagnosticado; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocando la remisión del estado de enfermedad hasta que se alcance un criterio de valoración deseado.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto base se modifica realizando sales de ácido o base del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto base formado, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen, a modo no taxativo, las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos que se seleccionan de ácido 1,2-etanodisulfónico, 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, benenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico y toluenosulfónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto base que contiene un resto básico o ácido mediante métodos convencionales químicos. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido libre o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; generalmente, medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo son útiles. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^{va} ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p 1445.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva cuando se administra solo o en combinación para tratar la obesidad u otra indicación indicada en la presente. "Cantidad terapéuticamente efectiva" incluye también una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es efectiva para tratar la indicación deseada. La combinación de compuestos puede ser una combinación sinérgica. La sinergia, tal como es descrita, por ejemplo, por Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55, se produce cuando el efecto de los compuestos que se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente único. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente en concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede compararse con los componentes individuales en términos de menor citotoxicidad, mayor efecto o algún otro efecto beneficioso de la combinación.

La obesidad se define por un índice de masa corporal (IMC) de 30 o mayor. El índice es una medida del peso corporal del individuo con respecto a la altura. El IMC se calcula dividiendo el peso corporal (en kilogramos) entre la altura (en metros) al cuadrado. El peso corporal normal y saludable se define por tener un IMC entre 20 y 24.9. El sobrepeso se define por tener un IMC $\geq$ 25. La obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas en los Estados Unidos, con 44 millones de estadounidenses obesos y unos 80 millones más que se consideran médicamente con sobrepeso.

La obesidad es una enfermedad caracterizada como una condición que resulta de la acumulación excesiva de tejido adiposo, especialmente tejido adiposo localizado en el área abdominal. Es deseable tratar el sobrepeso de los pacientes obesos reduciendo su cantidad de tejido adiposo para reducir así su peso corporal general al rango normal para su sexo y peso. De este modo, los riesgos para comorbilidades tales como diabetes y enfermedad cardiovascular serán reducidos. También es deseable evitar que los individuos de peso normal acumulen tejido

adiposo excesivo adicional, efectivamente manteniendo sus pesos corporales con un IMC < 25 y evitando el desarrollo de comorbilidades. También es deseable controlar la obesidad, efectivamente evitando que los individuos con sobrepeso y obesos acumulen tejido adiposo excesivo adicional, reduciendo el riesgo de exacerbación adicional de sus comorbilidades.

Los receptores de cannabinoides están ubicados en varios tejidos periféricos (no del SNC), incluyendo la glándula tiroides, glándula adrenal, órganos reproductivos, tejido adiposo, hígado, músculo y tracto gastrointestinal. Los antagonistas/agonistas inversos de receptores de cannabinoides desarrollados para tratar la obesidad y el cese del tabaquismo, sin importar la vía de administración, ingresan al SNC desde la circulación sistémica. Mientras están presentes en la circulación sistémica, dichos fármacos tienen acceso a tejidos periféricos. Un experto en la técnica reconocerá que los antagonistas de receptores de cannabinoides que pretenden ingresar al SNC desde la circulación sistémica para tratar la obesidad y el cese del tabaquismo también tienen acceso a los receptores de cannabinoides en tejidos periféricos. Por lo tanto, un antagonista de receptores de cannabinoides útil para la presente invención puede tener cierto acceso al SNC desde la circulación sistémica.

Los fármacos ingresan al SNC desde la circulación sistémica cruzando la barrera sangre-cerebro (BBB). La BBB es un "guardián" altamente especializado que protege el cerebro evitando el ingreso de varias sustancias potencialmente nocivas al SNC desde la circulación sistémica. Se conoce mucho acerca de la BBB y de las propiedades físico-químicas requeridas para los compuestos transportados a través de la misma.

Los fármacos que no cruzan la BBB en el SNC o que se eliminan fácilmente a través de mecanismos de transporte (J Clin Invest. 97, 2517(1996)) se conocen en la bibliografía y tienen una baja actividad en el SNC debido a su incapacidad de desarrollar niveles en el cerebro necesarios para la acción farmacológica. La BBB tiene al menos un mecanismo para eliminar fármacos antes de su acumulación en el SNC. Las p-glicoproteínas (P-gp) localizadas en la membrana plasmática de la BBB pueden influir en la penetración al cerebro y la actividad farmacológica de varios fármacos a través de la translocación a través de las membranas. La falta de acumulación en el cerebro de algunos fármacos puede explicarse por su eliminación activa del cerebro por parte de las P-gp que residen en la BBB. Por ejemplo, el fármaco opioide típico loperamida, clínicamente usado como un antidiarreico, es eliminado activamente del cerebro por las P-gp, lo que explica su falta de efectos similares a los opioides en el SNC. Otro ejemplo es la domperidona, un bloqueador del receptor de dopamina que participa en el transporte de las P-gp (J Clin Invest. 97, 2517(1996)). Mientras que los bloqueadores del receptor de dopamina que cruzan la BBB pueden usarse para tratar la esquizofrenia, la domperidona fácilmente eliminada puede usarse para prevenir la emesis, sin la probabilidad de producir efectos adversos sobre el SNC.

Además de los compuestos anteriores, se han identificado agentes que poseen características estructurales que retardan o evitan la penetración en la BBB o contribuyen a la participación en procesos de eliminación activa en varias clases de terapias. Estos incluyen antihistaminas (Drug Metab. Dispos. 31, 312 (2003)), antagonistas del receptor beta-adrenérgico (bloqueadores B) (Eur. J. Clin. Pharmacol. 28, Suppl: 21-3 (1985); Br. J. Clin. Pharmacol. 11 (6), 549-553 (1981)), inhibidores de transcriptasa inversa de no nucleósidos (NNRTI) (J. Pharm Sci., 88(10) 950-954 (1999)) y antagonistas opioides. Este último grupo fue evaluado con relación a su actividad en el tracto GI. Estos antagonistas opioides selectivos periféricamente se describen en varias patentes de los Estados Unidos como útiles en el tratamiento de patologías no relacionadas con el SNC en mamíferos, en particular aquellas del tracto GI (ver US 5.260.542; US 5.434.171; US 5.159.081; y US 5.270.238).

Otros tipos de compuestos penetrantes que no penetran en el cerebro pueden prepararse a través de la creación de una carga dentro de la molécula. De este modo, la adición de un grupo metilo a la funcionalidad de amina terciaria de los fármacos escopolamina o atropina, a diferencia de las moléculas base, evita su pasaje a través de la BBB mediante la presencia de una carga positiva. Sin embargo, las nuevas moléculas (metil-escopolamina y metil-atropina) retienen sus propiedades farmacológicas anticolinérgicas completas. Como tales, estos fármacos también pueden usarse para tratar enfermedades periféricas sin la preocupación de los efectos adversos en el SNC. El compuesto de amonio cuaternario metilnaltrexona también se usa para la prevención y/o el tratamiento de efectos secundarios inducidos por opioides y no opioides asociados con la administración de opioides.

El descubrimiento de que la actividad antiobesidad y antidiabética de antagonistas de receptores de cannabinoides puede en parte estar mediada por un mecanismo no relacionado con el SNC podría ser beneficioso para restringir periféricamente los compuestos de la presente invención, es decir, para que tengan una incapacidad o capacidad limitada para cruzar la BBB, o para eliminarlos fácilmente del cerebro a través de sistemas de transporte activos. Puede ser deseable que los compuestos de la presente invención estén restringidos periféricamente, lo que a su vez resulta en efectos sobre el SNC nulos o muy limitados. Los compuestos que proporcionan propiedades antiobesidad mediadas periféricamente deberían resultar en agentes terapéuticos con mayor seguridad, como se demostró previamente en clases anteriores de agentes restringidos periféricamente. Puede ser deseable que los compuestos de la presente invención, cuando se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva, tengan efectos sobre el SNC nulos o muy limitados. También puede ser deseable que la falta de efectos sobre el SNC sea el resultado de que los compuestos de la presente invención tienen concentraciones en el cerebro mínimas cuando se administran en cantidades terapéuticamente efectivas. En este contexto, concentraciones en el cerebro mínimas significa niveles que son muy bajos para ser terapéuticamente efectivos para el tratamiento de una indicación del SNC o demasiado bajos como para provocar efectos secundarios significativos o mensurables nocivos o indeseados.

SLV319 (Compuesto I cuando X y X" son 4-Cl; X', Y, Y', Y" y Z son H; Q es CH₃; y M es SO₂) es un fármaco que cruza la BBB y se indica para el tratamiento de la obesidad. Se cree que SLV319 funciona para tratar la obesidad a través de un mecanismo del SNC. Los compuestos como SLV319 y el compuesto AA se describieron en varias publicaciones que incluyen J. Med. Chem. 2004, 47(3), 627 y la Patente de los Estados Unidos No. 6.476.060. En el compuesto AA, uno de X, Y, X', Y', X", Y, Z o Q es un grupo capaz de reducir o limitar la actividad en el SNC del compuesto AA. Esta actividad reducida o limitada en el SNC se produce a través del hecho de que al menos uno de X, Y, X', Y', X", Y, Z y Q es un grupo que limita la capacidad del compuesto AA de cruzar la BBB con relación a la de SLV319 o permite que sea eliminado activamente del cerebro a una tasa mayor que la de SLV319. Ejemplos de la cantidad de compuesto AA presente en el cerebro pueden incluir (a) de 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 a 100% menos que SLV319, (b) de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 a 100% menos que SLV319 y (c) de 98, 99 a 100% menos que SLV319, cuando se administra en la misma dosificación.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean antagonistas o agonistas inversos de receptores de cannabinoides.

Un agonista inverso es un compuesto que no solamente bloquea la acción del agonista endógeno en el receptor, sino que también muestra su propia actividad, que es habitualmente lo opuesto al mostrado por el agonista. Los agonistas inversos también son efectivos contra ciertos tipos de receptores (por ejemplo ciertos receptores de histamina/receptores GABA) que tienen actividad intrínseca sin la interacción de un ligando sobre ellos (también denominada "actividad constitutiva").

La mayoría de los métodos para tratar la obesidad dependen de una reducción significativa en la ingesta de energía, ya sea mediante una reducción en la ingesta de alimentos (por ejemplo sibutramina) o mediante la inhibición de la absorción de grasa (por ejemplo orlistat). En la presente invención, puede desearse que el tejido adiposo se reduzca significativamente en ausencia de una reducción significativa en la ingesta de alimentos. La pérdida de peso, como resultado de la presente invención, proviene del tratamiento con un antagonista de CB1, independiente en gran medida del apetito y la ingesta de alimentos. Ejemplos del nivel de ingesta de alimentos durante la pérdida de tejido adiposo incluyen (a) la ingesta de alimentos se mantiene, aumenta o se encuentra aproximadamente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20% por debajo del rango normal del sujeto antes de tratarse de acuerdo con la presente invención (es decir, su nivel de pre-administración); (b) la ingesta de alimentos se mantiene, aumenta o se encuentra aproximadamente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15% por debajo de su nivel de pre-administración; (c) la ingesta de alimentos se mantiene, aumenta o se encuentra aproximadamente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10% por debajo de su nivel de pre-administración; y (d) el nivel de ingesta de alimentos se mantiene, aumenta o se encuentra aproximadamente 0, 1, 2, 3, 4 o 5% por debajo de su nivel de pre-administración.

En algunos casos, la pérdida de tejido adiposo puede estar acompañada de una pérdida concomitante de masa muscular magra. Esto es particularmente evidente en pacientes con cáncer que muestran un desgaste de todos los componentes de tejido corporal, incluyendo el tejido adiposo y la masa muscular magra. En la presente invención, sin embargo, puede ser deseable que la grasa corporal se reduzca significativamente en ausencia de una reducción significativa en la masa muscular magra. La pérdida del tejido adiposo proviene del tratamiento con un antagonista de CB1, independiente de un cambio significativo en la masa corporal magra. Ejemplos del nivel de masa corporal magra durante la pérdida del tejido adiposo incluyen (a) la masa corporal magra se mantiene, aumenta o no es mayor que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30% por debajo del rango normal del sujeto antes de tratarse de acuerdo con la presente invención (es decir, su nivel de preadministración); (b) la masa corporal magra se mantiene, aumenta o no es mayor que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15% por debajo de los niveles de preadministración; (c) la masa corporal magra se mantiene, aumenta o no es mayor que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10% por debajo de niveles de preadministración; y (d) la masa corporal magra se mantiene, aumenta o no es mayor que aproximadamente 1,2,3, 4 o 5% por debajo de niveles de preadministración.

En algunos casos, la pérdida de tejido adiposo puede estar acompañada de una pérdida concomitante de masa de agua. Esto es evidente en particular con regímenes de dietas que promueven la deshidratación. En la presente invención, puede ser deseable que la grasa corporal se reduzca significativamente en ausencia de una reducción significativa de masa de agua. En otras palabras, la pérdida del tejido adiposo proviene del tratamiento con un antagonista de CB1, independiente de un cambio significativo en la masa de agua. Ejemplos del nivel de masa de agua durante la pérdida del tejido adiposo incluyen (a) la masa de agua se mantiene, aumenta o no es mayor que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30% por debajo del rango normal del sujeto antes de tratarse de acuerdo con la presente invención (es decir, su nivel de preadministración); (b) la masa de agua se mantiene, aumenta o no es mayor que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15% por debajo de los niveles de preadministración; (c) la masa de agua se mantiene, aumenta o no es mayor que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10% por debajo de niveles de preadministración; y (d) la masa de agua se mantiene, aumenta o no es mayor que aproximadamente 1, 2, 3, 4 o 5% por debajo de niveles de preadministración.

La sibutramina y el orlistat actualmente se comercializan para el uso en el tratamiento de la obesidad. Estos dos compuestos logran una pérdida de peso a través de mecanismos totalmente diferentes. La sibutramina, un supresor del apetito del SNC, inhibe la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina. El orlistat inhibe las enzimas de

lipasa intestinal que son responsables de descomponer la grasa ingerida.

Los antagonistas/agonistas inversos de receptores de cannabinoides pueden promover la pérdida de peso a través de la inhibición de receptores de cannabinoides periféricos, así como mecanismos totalmente diferentes de supresores del apetito, inhibidores de lipasa intestinal y otros agentes con indicaciones similares (por ejemplo agonistas de serotonina, leptina, inhibidores de sintasa de ácido graso, inhibidores de monoamina oxidasa (MAO)). Se espera que la co-administración de un antagonista/agonista inverso de receptores de cannabinoides junto con uno o más agentes que son útiles para tratar las indicaciones descritas anteriormente (por ejemplo obesidad, diabetes, trastornos cardiometabólicos y una combinación de los mismos) sea beneficiosa mediante la producción, por ejemplo, de efectos aditivos o sinérgicos. Ejemplos de agentes adicionales incluyen un supresor del apetito, un inhibidor de lipasa y un inhibidor de MAO (por ejemplo MAO-B y una combinación de MAO-A/B). Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para tratar la obesidad, diabetes y/o trastornos cardiometabólicos que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y un segundo componente efectivo para tratar la indicación deseada.

Ejemplos de segundos componentes incluyen agentes antiobesidad, que incluyen, a modo no taxativo: 1) secretagogos de la hormona del crecimiento; 2) agonistas/antagonistas del receptor secretagogo de la hormona del crecimiento; 3) agonistas de melanocortina; 4) agonistas de Mc4r (receptor 4 de melanocortina); 5) agonistas beta-3; 7) agonistas de 5HT2C (receptor de serotonina 2C); 8) antagonistas de orexina; 9) antagonistas de la hormona concentradora de melanina; 10) antagonistas del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (MCH1R); 11) agonistas/antagonistas del receptor 2 de la hormona concentradora de melanina (MCH2R); 12) antagonistas de galanina; 13) agonistas de CCK; 14) agonistas de CCK-A (colecistoquinina-A); 16) agonistas de la hormona liberadora de corticotropina; 17) antagonistas de NPY 5; 18) antagonistas de NPY 1; 19) moduladores del receptor 3 de histamina (H3); 20) antagonistas/agonistas inversos del receptor 3 (H3) de histamina; 21) inhibidores de β -hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (.beta.-HSD-1); 22) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa); 23) inhibidores de fosfodiesterasa-3B (PDE3B); 24) inhibidores del transporte de NE (norepinefrina); 25) inhibidores del transporte de serotonina/norepinefrina no selectivos, tales como sibutramina, fentennina o fenfluramina; 26) antagonistas de grelina; 28) derivados de leptina; 29) agonistas de BRS3 (receptor de bombesina subtipo 3); 30) CNTF (factores neurotróficos ciliares); 31) derivados de CNTF, tales como axoquina (Regeneron); 32) inhibidores de la recaptación de monoamina; 33) activadores de UCP-1 (proteína de desacople-1), 2 o 3; 34) agonistas beta de hormona tiroides; 35) inhibidores de FAS (sintasa de ácido graso); 37) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); 38) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa-2); 39) antagonistas de glucocorticoides; 40) acil-estrógenos; 41) inhibidores de lipasa, tales como orlistat (Xenical®); 42) inhibidores del transportador de ácido graso; 43) inhibidores del transportador de dicarboxilato; 44) inhibidores del transportador de glucosa; 45) inhibidores del transportador de fosfato; 46) inhibidores de la recaptación de serotonina; 47) Metformina (Glucophage®); 48) Topiramato (Topimax®); y/o 49) inhibidores de MAO. Ejemplos de inhibidores de MAO incluyen Moclobemida; Brofaromina; BWA616U; Ro 41-1049; RS-2232; SR 95191; Harmalina; Harman; Amiflamina; BW 1370U87; FLA 688; FLA 788; Bifemelano; Clorgilina; LY 51641; MDL 72,394; 5-(4-Benciloxifenil)-3-(2-cianoetil)-(3H)-1,3,4-oxadiazol-2-ona; 5-(4-Arilmetoilfenil)-2-(2-cianoetil)tetrazoles; Lazabemida; Ro 16-6491; Alloxatona; XB308; RS-1636; RS-1653; NW-1015; SL 340026; L-selegilina; Rasagilina; Pargilina; AGN 1135; MDL 72,974; MDL 72,145; MDL 72,638; LY 54761; MD 780236; MD 240931; Bifemelano; Toloxatona; Cimoxatona; Iproniazid; Fenelzina; Nialamida; Fenilhidrazina; 1-Fenilciclopropilamina; Isocarboxazid; y Tranilcipromina. Ejemplos adicionales de inhibidores de MAO pueden encontrarse en USAN 60/696.067; USAN 60/686.585; USAN 60/698.867; y USAN 60/704.679.

Ejemplos de segundos componentes útiles para tratar la diabetes incluyen (a) sensibilizadores de insulina que incluyen (i) agonistas de PPAR-y tales como las glitazonas (por ejemplo troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona) y compuestos divulgados en los documentos WO97/27857, 97/28115, 97/28137 y 97/27847; y (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina; (b) insulina o miméticos de insulina; (c) sulfonilureas tales como tolbutamida y glipizida o materiales relacionados; (d) inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, acarbosa); (e) agentes reductores del colesterol tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina y otras estatinas), (ii) secuestrantes (por ejemplo, colestiramina, colestipol y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos, (iv) agonistas de PPAR- α (por ejemplo, derivados de ácido fenofíbrico incluyendo gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, β -sitosterol) e inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa (por ejemplo, melinamida) y (vi) probucol; (f) agonistas de PPAR- α ; (g) compuestos antiobesidad (descritos previamente); (h) inhibidores del transportador de ácido biliar ileal; e (i) activadores del receptor de insulina.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean inhibidores/agonistas inversos del receptor CB1 y se espera que sean útiles para tratar enfermedades mediadas por el receptor CB1. Se espera que los compuestos de la presente posean una afinidad in vitro para los receptores de cannabinoides centrales y/o periféricos en las condiciones experimentales descritas por Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613. Se espera también que los compuestos de acuerdo con la invención posean una afinidad por los receptores de cannabinoides presentes en preparaciones de órganos aislados estimulados eléctricamente. Estas pruebas pueden realizarse en íleon de cobayos y en vasos deferentes de ratones de acuerdo con Roselt et al., Acta Physiologica Scandinavia 1975, 94, 142-144 y de acuerdo con Nicolau et al., Arch. Int. Pharmacodyn, 1978, 236, 131-136.

Las afinidades del receptor CB1 pueden determinarse usando preparaciones de membrana de ovario de hámster chino (CHO) en las cuales el receptor CB1 cannabinoide humano se transfecta establemente (Biochem J. 1991, 279, 129-134) junto con [3H]CP-55,940 como radioligando. Luego de la incubación de una preparación de membrana celular preparada recientemente con el radioligando [3H], con o sin adición del compuesto de prueba, la separación del ligando unido y libre se realiza mediante filtración sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad en el filtro se mide mediante conteo de centelleo líquido. Los valores CI_{50} pueden determinarse a partir de al menos tres mediciones independientes.

En la presente invención, el o los compuestos de la presente invención pueden administrarse de cualquier modo conveniente (por ejemplo enteralmente o parenteralmente). Ejemplos de métodos de administración incluyen oralmente y transdérmicamente. Un experto en la técnica se dará cuenta de que las vías de administración de los compuestos de la presente invención pueden variar significativamente. Además de otras administraciones orales, pueden favorecerse las composiciones de liberación sostenida. Otras vías aceptables pueden incluir inyecciones (por ejemplo intravenosas, intramusculares, subcutáneas e intraperitoneales); implantes subdérmicos; y administraciones bucales, sublinguales, tópicas, rectales, vaginales e intranasales. También pueden usarse sistemas de administración bioerosionables, no bioerosionables, biodegradables y no biodegradables. Ejemplos de formulaciones orales incluyen comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones y suspensiones.

Si se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, el principal ingrediente activo puede mezclarse con un vehículo farmacéutico, ejemplos de los cuales incluyen sílice, lactosa, estearato de magnesio y talco. Los comprimidos pueden recubrirse con sacarosa u otra sustancia apropiada o pueden tratarse de modo de tener una actividad sostenida o demorada y de modo de liberar una cantidad predeterminada de ingrediente activo continuamente. Las cápsulas de gelatina pueden obtenerse mezclando el ingrediente activo con un diluyente e incorporando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blanda o dura. Un jarabe o elixir puede contener el ingrediente activo junto con un edulcorante, que está preferiblemente libre de calorías, un antiséptico (por ejemplo, metilparabeno y/o propilparabeno), un saborizante y un color apropiado. Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo mezclado con dispersantes o agentes humectantes tales como polivinilpirrolidona, así como con edulcorantes o correctores del sabor. La administración rectal puede efectuarse usando supositorios, que se preparan con aglutinantes que se funden a temperatura rectal (por ejemplo manteca de cacao y/o polietilenglicoles). La administración parenteral puede efectuarse usando suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles inyectables que contienen dispersantes y/o agentes humectantes farmacológicamente compatibles (por ejemplo propilenglicol y/o polietilenglicol). El ingrediente activo también puede formularse como microcápsulas o microesferas, opcionalmente con uno o más portadores o aditivos. El ingrediente activo también puede presentarse en forma de un complejo con ciclodextrina, por ejemplo α , β o γ -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina y/o metil- β -ciclodextrina.

La dosis del compuesto de la presente invención administrada oralmente variará de modo individual y puede determinarse hasta cierto punto por la gravedad de la enfermedad que se esté tratando (por ejemplo obesidad, diabetes y trastornos cardiometabólicos). La dosis del compuesto de la presente invención también variará dependiendo del compuesto administrado. Ejemplos de dosificaciones de compuestos de la presente invención incluyen de aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 35, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 76, 80, 85, 90, 95 hasta 100 mg/kg de peso corporal del mamífero. El compuesto puede administrarse en una dosis única o en un número de dosis más pequeñas durante un período de tiempo. La cantidad de tiempo durante la cual el compuesto se administra varía de modo individual y puede continuar hasta que se logren los resultados deseados (es decir, reducción de grasa corporal, prevención de un aumento en la grasa corporal, niveles de glucosa reducidos, sensibilidad a la insulina mejorada). La terapia podría, por lo tanto, durar de 1 día a semanas, meses o incluso años, dependiendo del sujeto tratado, los resultados deseados y cuán rápido el sujeto responde al tratamiento de acuerdo con la presente invención.

Un posible ejemplo de un comprimido de la presente invención es como se describe a continuación.

Ingrediente	mg/Comprimido
-------------	---------------

Ingrediente activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón de maíz blanco	35
Polivinilpirrolidona	8
Carboximetilalmidón de Na	10
Estearato de magnesio	2
Peso del comprimido	250

Un posible ejemplo de una cápsula de la presente invención es como se describe a continuación.

Ingrediente	mg/Comprimido
-------------	---------------

Ingrediente activo	50
--------------------	----

Lactosa cristalina	60
--------------------	----

5 Celulosa microcristalina	34
----------------------------	----

Talco	5
-------	---

Estearato de magnesio	1
-----------------------	---

Peso del relleno de la cápsula	150
--------------------------------	-----

10 En la cápsula anterior, el ingrediente activo tiene un tamaño de partícula adecuado. La lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclan homogéneamente entre sí, se tamizan y luego se mezclan el talco y estearato de magnesio. Con la mezcla final se llenan cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado.

Un posible ejemplo de una solución para inyección de la presente invención es como se describe a continuación.

Ingrediente	mg/Comprimido
-------------	---------------

Sustancia activa	1,0 mg
------------------	--------

15 HCl 1 N	20,0 µl
------------	---------

Ácido acético	0,5 mg
---------------	--------

NaCl	8,0 mg
------	--------

Fenol	10,0 mg
-------	---------

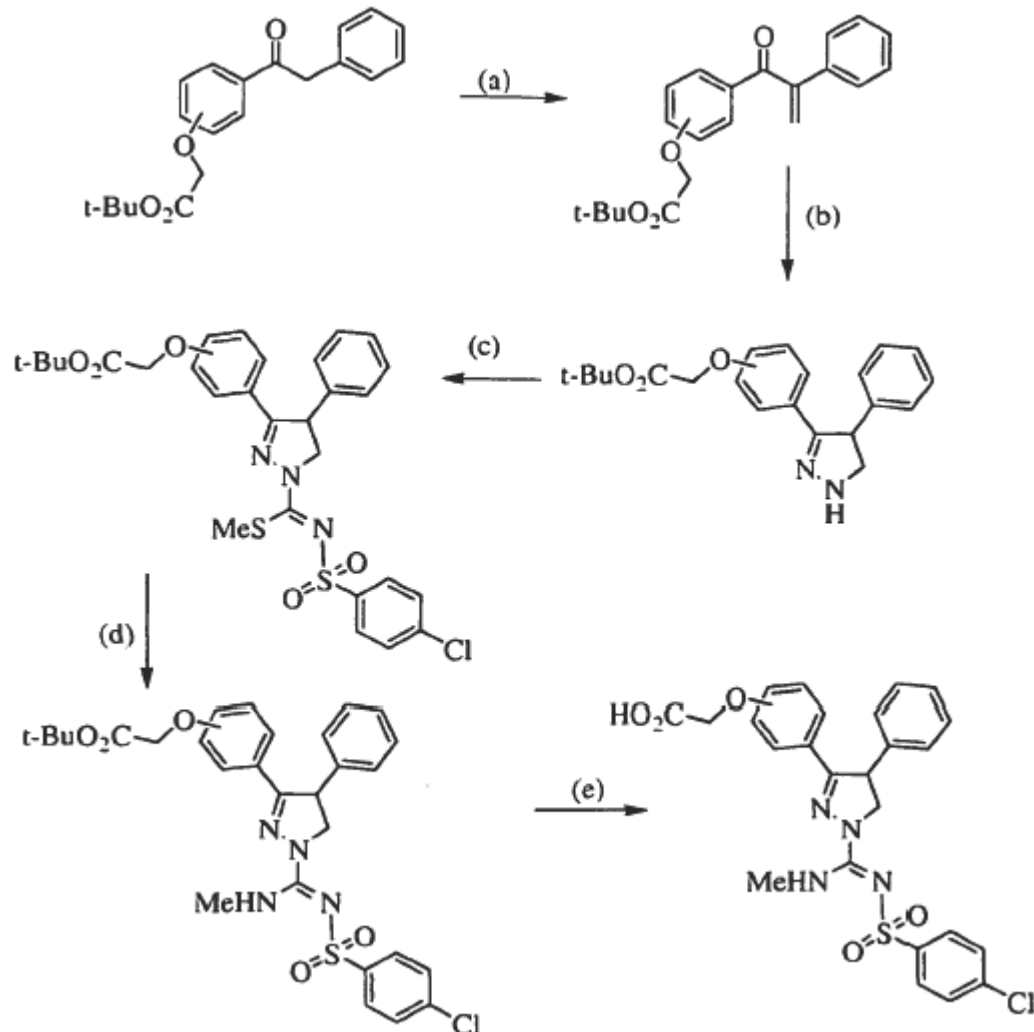
NaOH 1 N	cantidad suficiente pH 5
----------	--------------------------

20 H ₂ O	cantidad suficiente 1 mL
---------------------	--------------------------

Síntesis

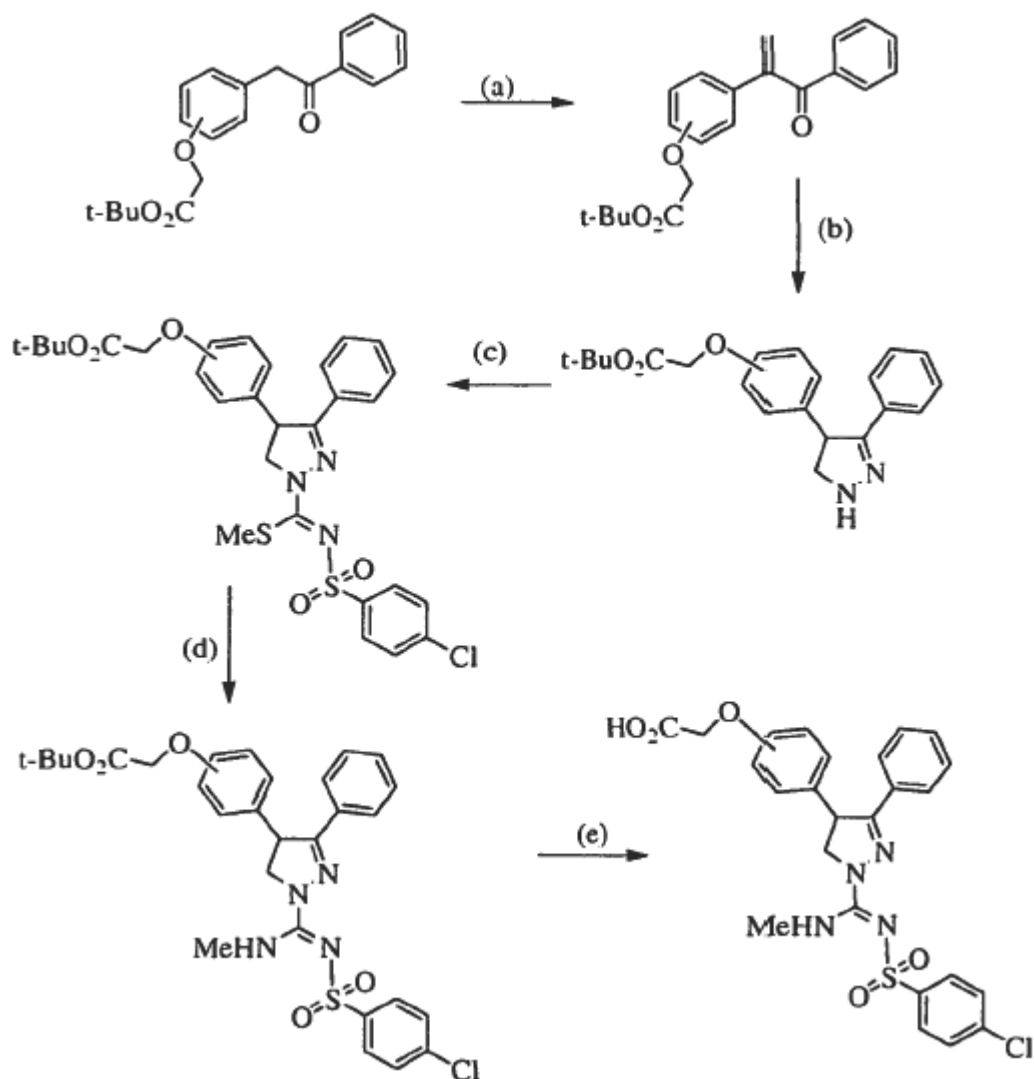
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de distintas formas conocidas por el experto en la técnica de la síntesis orgánica (por ejemplo, ver la Patente de los Estados Unidos 6.476.060 B2, J Med Chem 2004, 47, 627). Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse utilizando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o mediante variaciones en los mismos según lo estimen los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, a modo no taxativo, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica comprenderán que la funcionalidad presente en la molécula debería ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto implicará algunas veces modificar el orden de los pasos sintéticos o seleccionar un esquema de proceso particular de modo de obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier vía sintética en este campo es la elección criteriosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una versión de peso que describe las varias alternativas para el facultativo capacitado es Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991).

Esquema 1



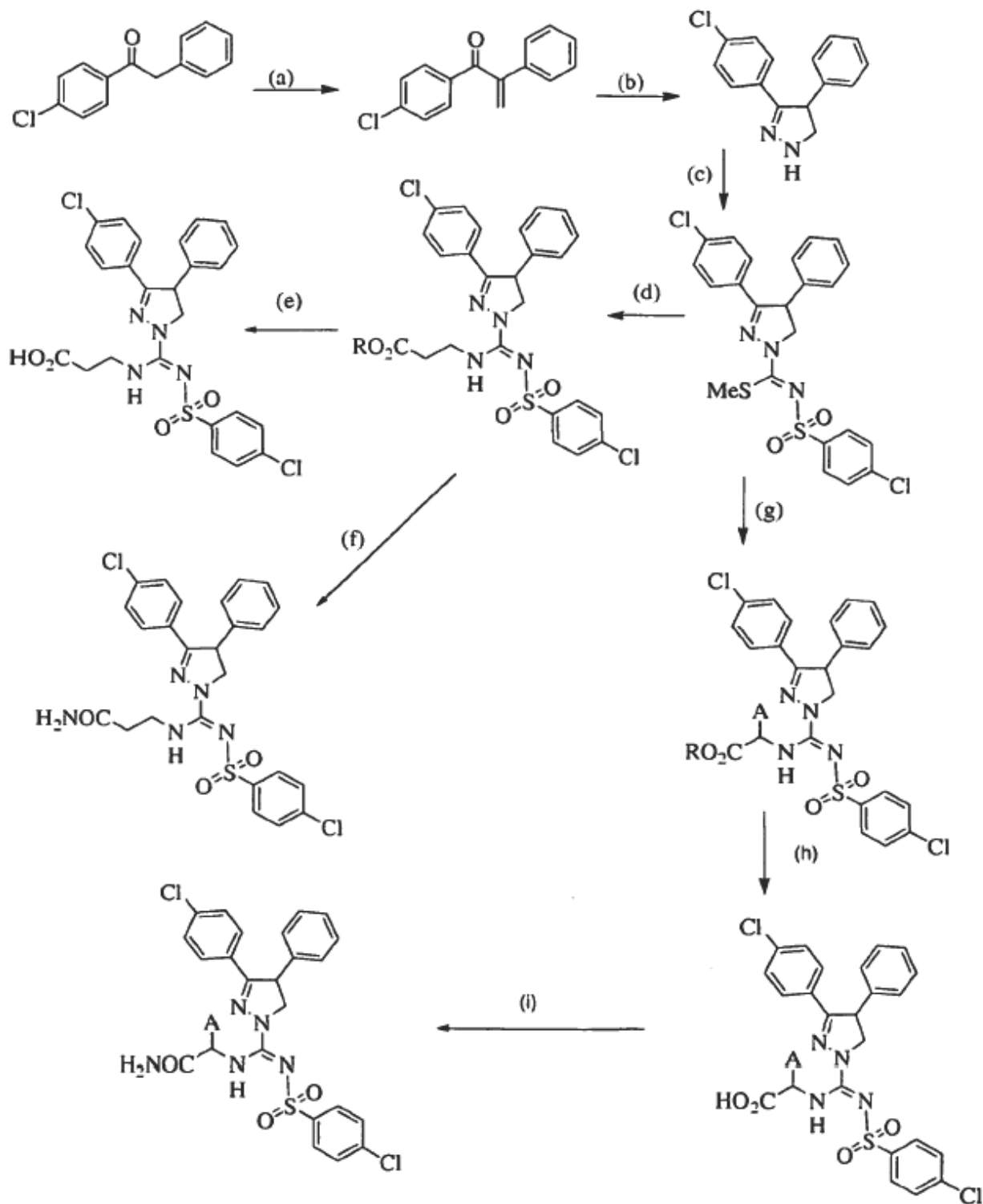
El esquema 1 muestra cómo convertir 2'-, 3'- o 4'-(carbo-t-butoximetoxi)-2-fenilacetofenonas, preparadas a partir de 2'-, 3'- o 4'-metoxi-2-fenilacetofenonas comercialmente disponibles a través de O-desmetilación utilizando HBr/HOAc o BBr₃/CH₂Cl₂ y alquilación del fenol resultante con bromoacetato de t-butilo en presencia de una base en formaldehído acuoso al 37% con piperidina bajo reflujo con las acrilofenonas correspondientes (paso a). El tratamiento de las acrilofenonas con hidrato de hidrazina en etanol puede producir las 3,4-diarilpirazolininas (paso b). Las diarilpirazolininas pueden tratarse adicionalmente con ésteres metílicos de ácido arilsulfonilditiimidocarbónico, preparados a partir de las sulfonamidas de arilo correspondientes, CS₂ y MeI (ver J. Med Chem., 47, 627 (2004); Chem. Ber. 1966, 99, 2885), en un disolvente (por ejemplo, acetonitrilo) en presencia de trietilamina a reflujo para proporcionar el éster metílico de ácido pirazol-1-carboximidotioico (paso c). La exposición adicional de estos iminotioéteres a una solución acuosa de metilamina y cloruro de metileno a temperatura ambiente debería proporcionar las pirazolina-1-carboxamidinas (paso d). La hidrólisis del éster utilizando TFA/CH₂Cl₂ debería producir el ácido carboxílico (paso e).

Esquema 2



El esquema 2 describe cómo las 2-(2'-, 3'- o 4'-carbo-t-butoximetoxifenil)acetofenonas (preparadas de forma similar al esquema 1) deberían proporcionar las correspondientes acrilofenonas (paso a). El tratamiento de las acrilofenonas con hidrato de hidrazina en etanol puede producir las 3,4-diarilpirazolinas (paso b). Las diarilpirazolinas pueden tratarse adicionalmente con ésteres metílicos de ácido arilsulfonilditoimidocarbónico en un disolvente como acetonitrilo en presencia de trietilamina a reflujo para proporcionar ésteres metílicos de ácido pirazol-1-carboximidotioico (paso c). La exposición adicional de estos iminotioéteres a una solución acuosa de metilamina y cloruro de metileno a temperatura ambiente debería proporcionar las pirazolina-1-carboxamidinas (paso d). La hidrólisis del éster utilizando TFA/ CH₂Cl₂ debería producir el ácido carboxílico (paso e).

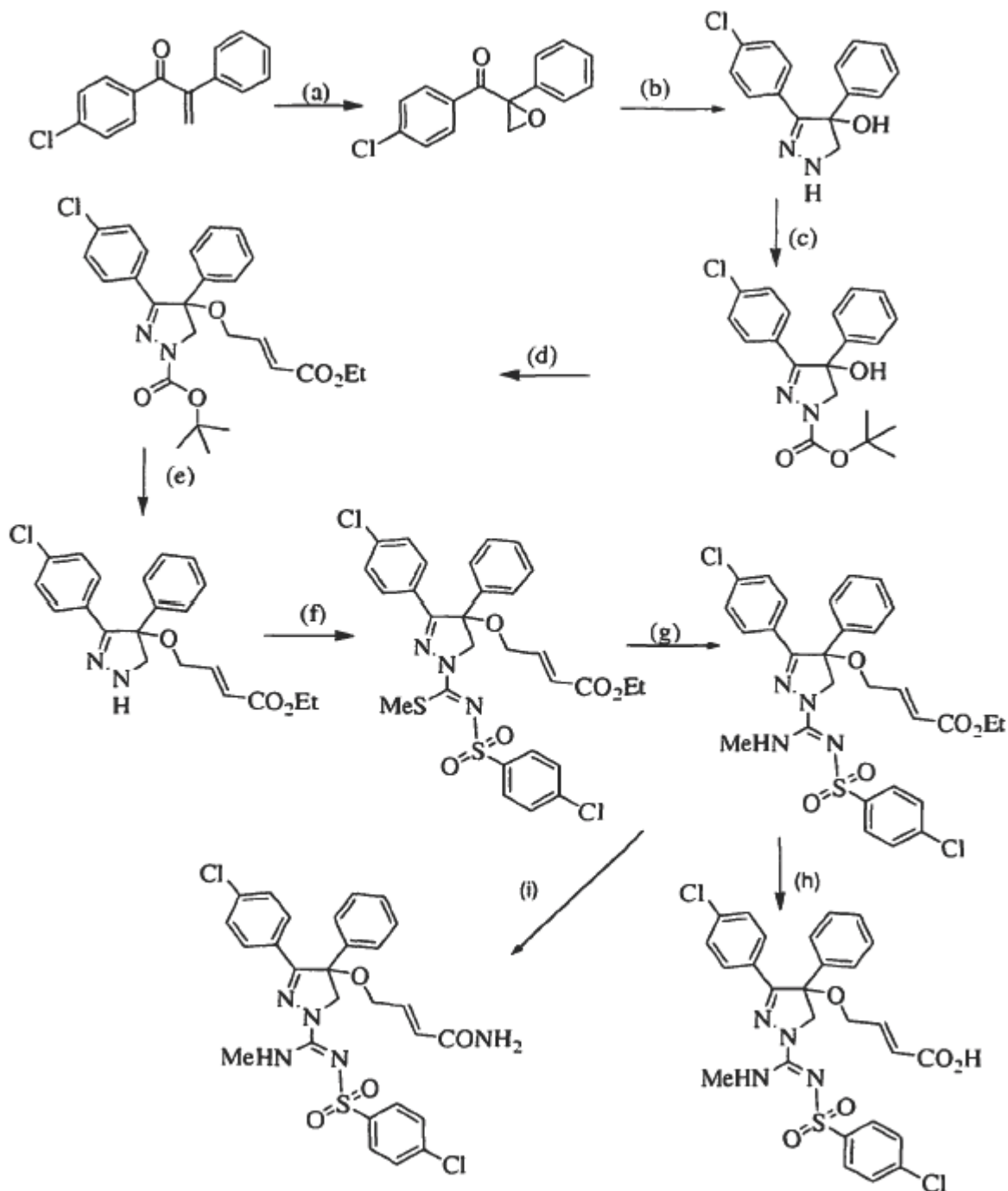
Esquema 3



El esquema 3 muestra la conversión de 4'-cloro-2-fenilacetofenona en formalina acuosa al 37% y MeOH que contiene piperidina y ácido acético a reflujo que debería ocurrir para proporcionar la acrilofenona (*J. Agric. Food Chem.* 1979, 27(2), 406) (paso a). El tratamiento de la acrilofenona con hidrato de hidrazina en etanol puede producir las 3,4-diarilpirazolin (paso b). Las diarilpirazolin pueden tratarse adicionalmente con ésteres metílicos de ácido arilsulfoniliditiomidocarbónico en un disolvente como acetonitrilo en presencia de trietilamina a reflujo para proporcionar el éster metílico de ácido pirazol-1-carboximidotioico (paso c). La exposición adicional de estos iminotioéteres al éster de beta-alanina t-butilo en etanol y cloruro de metileno que contiene trietilamina debería proporcionar los ésteres de pirazolina (paso d). La hidrólisis del éster utilizando TFA/ CH₂Cl₂ debería producir el

ácido carboxílico (paso e). El tratamiento del éster con amoníaco anhidro en metanol a aproximadamente 0° hasta temperatura ambiente puede proporcionar el compuesto de carboxamido (paso f). De forma alternativa, los iminotioéteres pueden acoplarse con otros ésteres de aminoácido para proporcionar aductos (paso g) que pueden hidrolizarse con los ácidos carboxílicos (paso h). Estos ácidos pueden convertirse en las carboxamidas utilizando cloruro de oxalilo en dicloroetano con posterior amoníaco anhidro o Boc₂O en piridina/THF con posterior amoníaco anhidro (paso i).

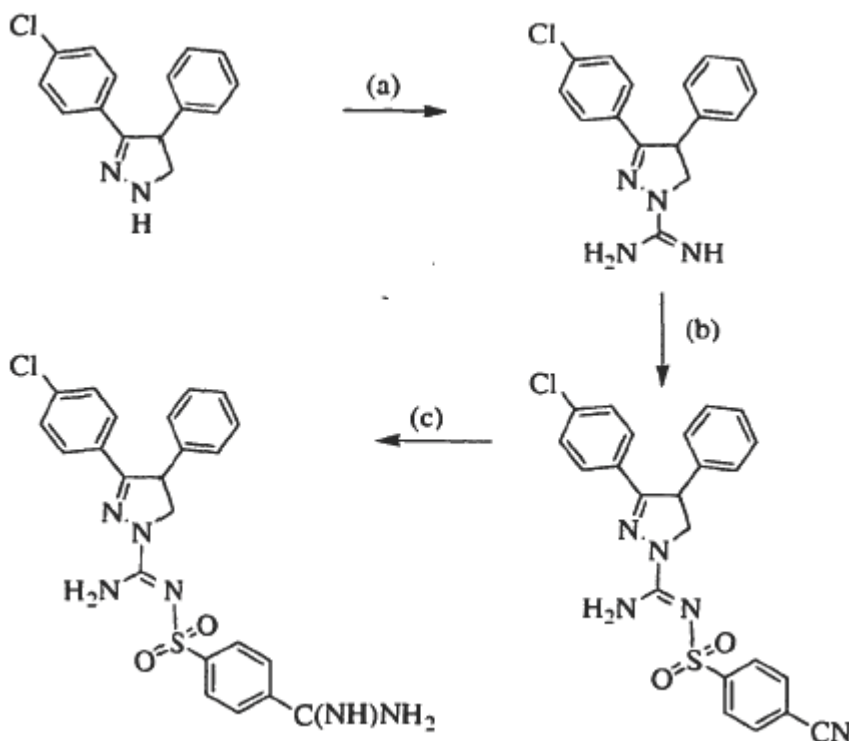
Esquema 4



El esquema 4 ilustra cómo la oxidación de 4'-cloro-2-fenilacrilofenona en cloruro de metileno con ácido m-cloroperbenzoico debería proporcionar el epóxido (paso a), el cual, tras el tratamiento con hidrato de hidrazina en solución de etanol a aproximadamente 35-40°C, puede proporcionar el alcohol de 3,4-diarilpirazolina (paso b). La pirazolina puede protegerse utilizando ditbutildicarbonato (anhídrido de t-Boc) en presencia de una base para proporcionar la N-t-Boc-pirazolina (paso c). El alcohol de carbamato luego puede desprotonarse con hidruro de

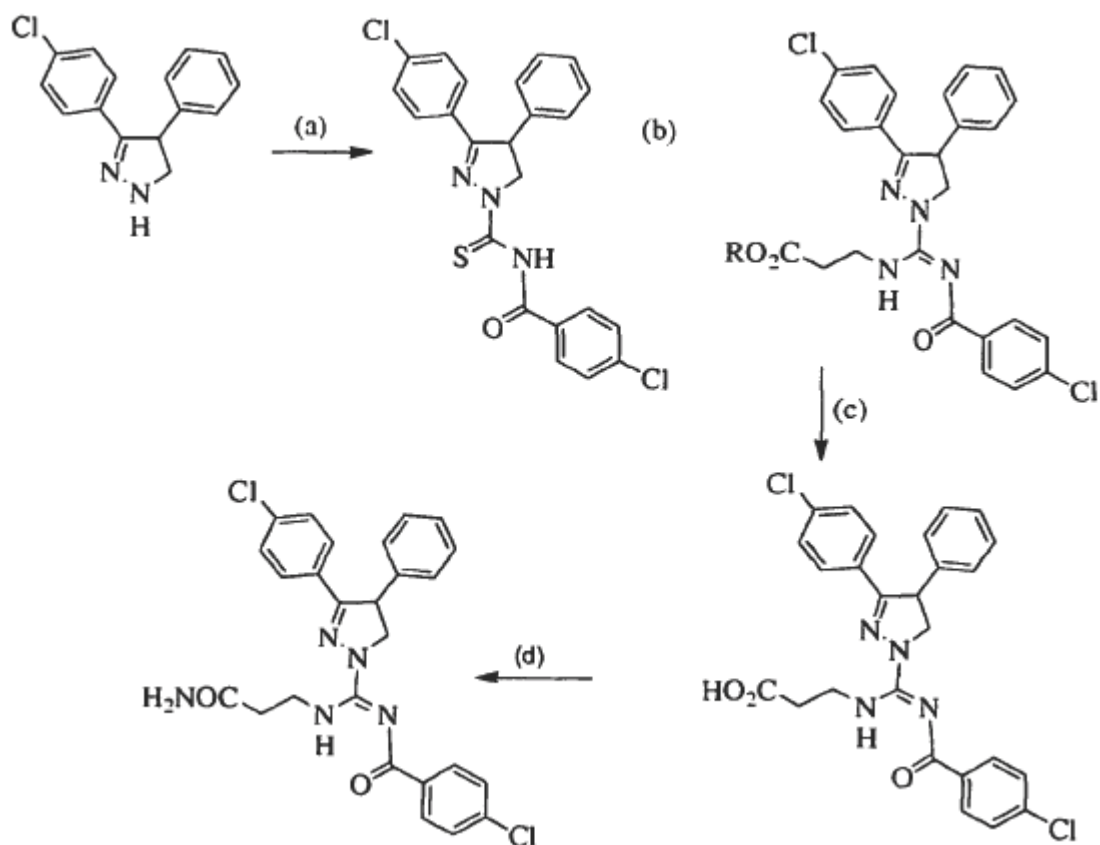
sodio en un disolvente como DMF con posterior alquilación con etil 4-bromocrotonato para proporcionar el éster (paso d). La eliminación del grupo t-BOC puede lograrse a través del tratamiento con TFA (paso e). La pirazolina luego puede hacerse reaccionar con ésteres metílicos de ácido arilsulfonilditioimidocarbónico en un disolvente como acetonitrilo en presencia de trietilamina a reflujo para proporcionar el éster metílico de ácido pirazol-1-carboximidotioico (paso f). La exposición de estos iminotioéteres a una solución acuosa de metilamina y cloruro de metileno a temperatura ambiente puede proporcionar las pirazolina-1-carboxamidinas (paso g) y la hidrólisis del éster utilizando LiOH en solución de THF acuosa puede producir el ácido carboxílico (paso h). Las carboxamidas pueden prepararse mediante tratamiento del éster con amoníaco anhidro en alcohol a -20°C hasta temperatura ambiente (paso i).

Esquema 5



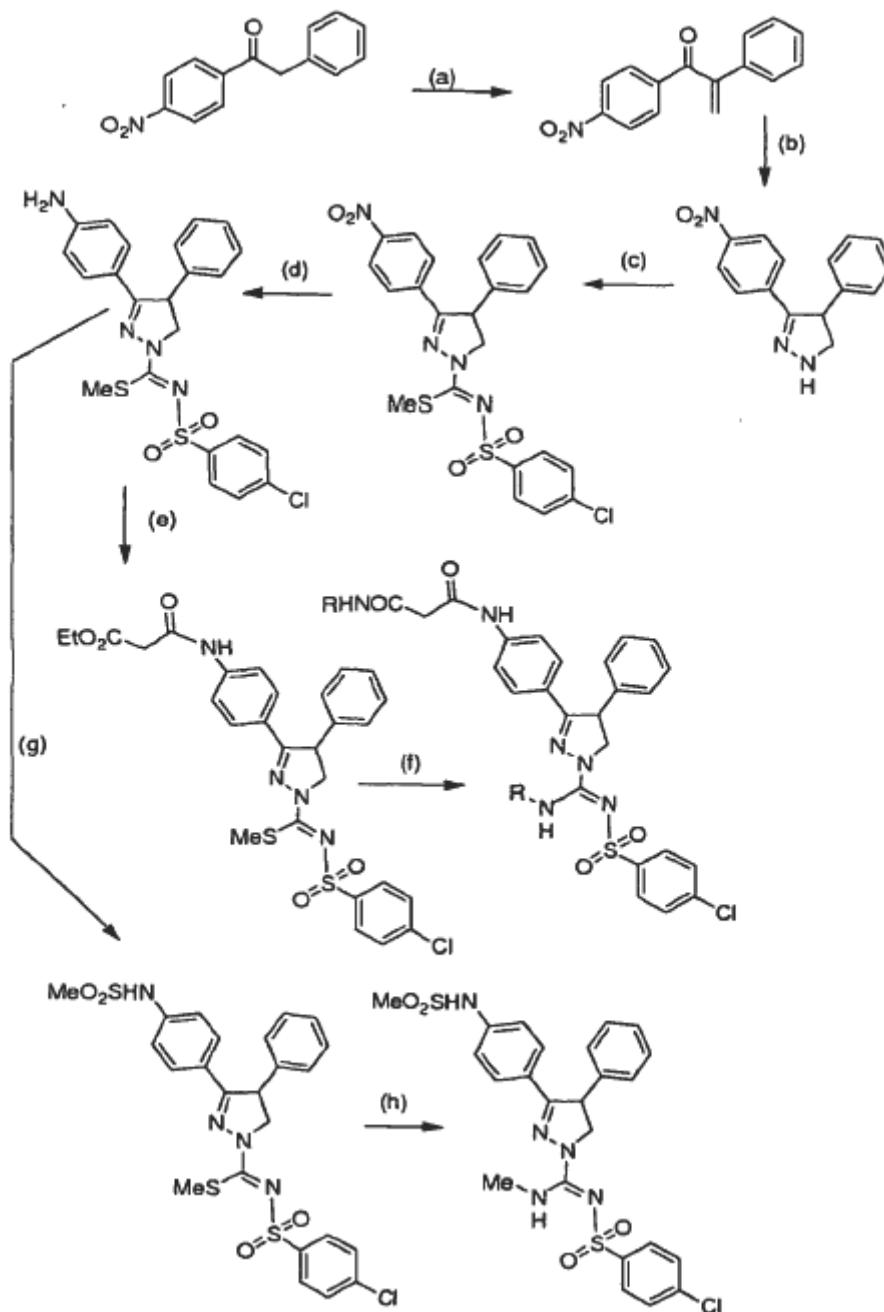
El esquema 5 muestra cómo calentar una solución de la 3,4-diarilpirazolina y S-metilisotiurea en piridina puede formar la pirazolina-1-carboxamidina (paso a). El tratamiento de esta amidina con cloruro de t4-cianobencenosulfonilo en acetonitrilo en presencia de N,N-dimetil-4-aminopiridina y trietilamina puede proporcionar el derivado de sulfonamida acoplado a carboxamidina (paso b). La conversión del nitrilo con la fenilcarboxamidina puede lograrse utilizando HCl (gas) en MeOH a 0°C hasta alcanzar la temperatura ambiente, con posterior carbonato de amonio o amoníaco anhidro en MeOH a aproximadamente 0°C hasta alcanzar la temperatura ambiente (paso c).

Esquema 6



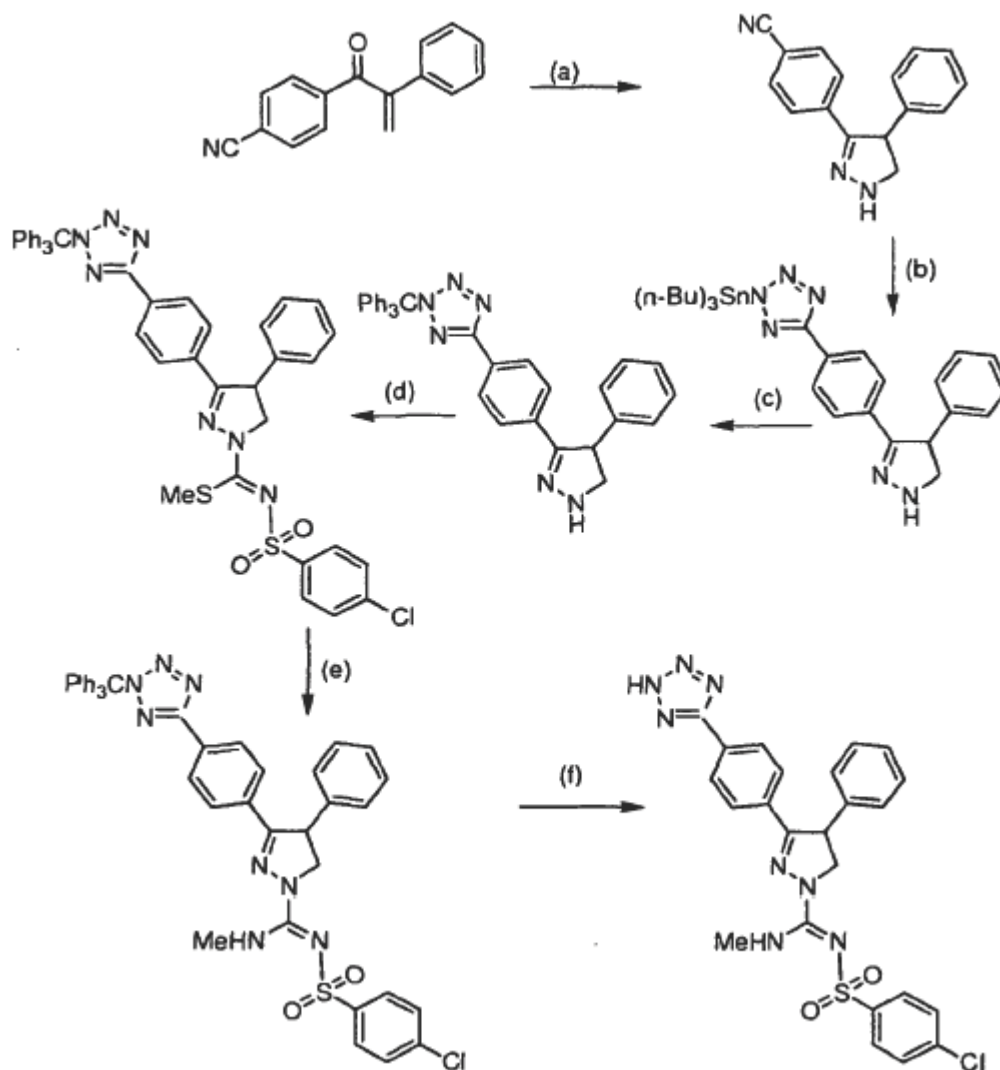
El esquema 6 describe cómo la reacción de una solución de acetonitrilo anhidro preparada recientemente de 4-clorobenzoyl-isotiocianato, realizada a partir de 4-clorobenzoylcloruro e isocianato de amonio (ver J Heterocycl. Chem. 1991, 28, 1645) y una 3,4-diarilpirazolina agitada en frío puede proporcionar el aducto de pirazolina (paso a). El tratamiento de esta tiocarboxamida con compuestos amino tales como etil beta-alanina en presencia de HgCl₂ puede producir las benzoiloguanidinas (paso b). La hidrólisis del éster utilizando LiOH en solución acuosa de THF puede producir el ácido carboxílico (paso c). La conversión adicional del ácido en cloruro de ácido con posterior tratamiento con amoníaco anhidro debería proporcionar la carboxamida (paso d).

Esquema 7



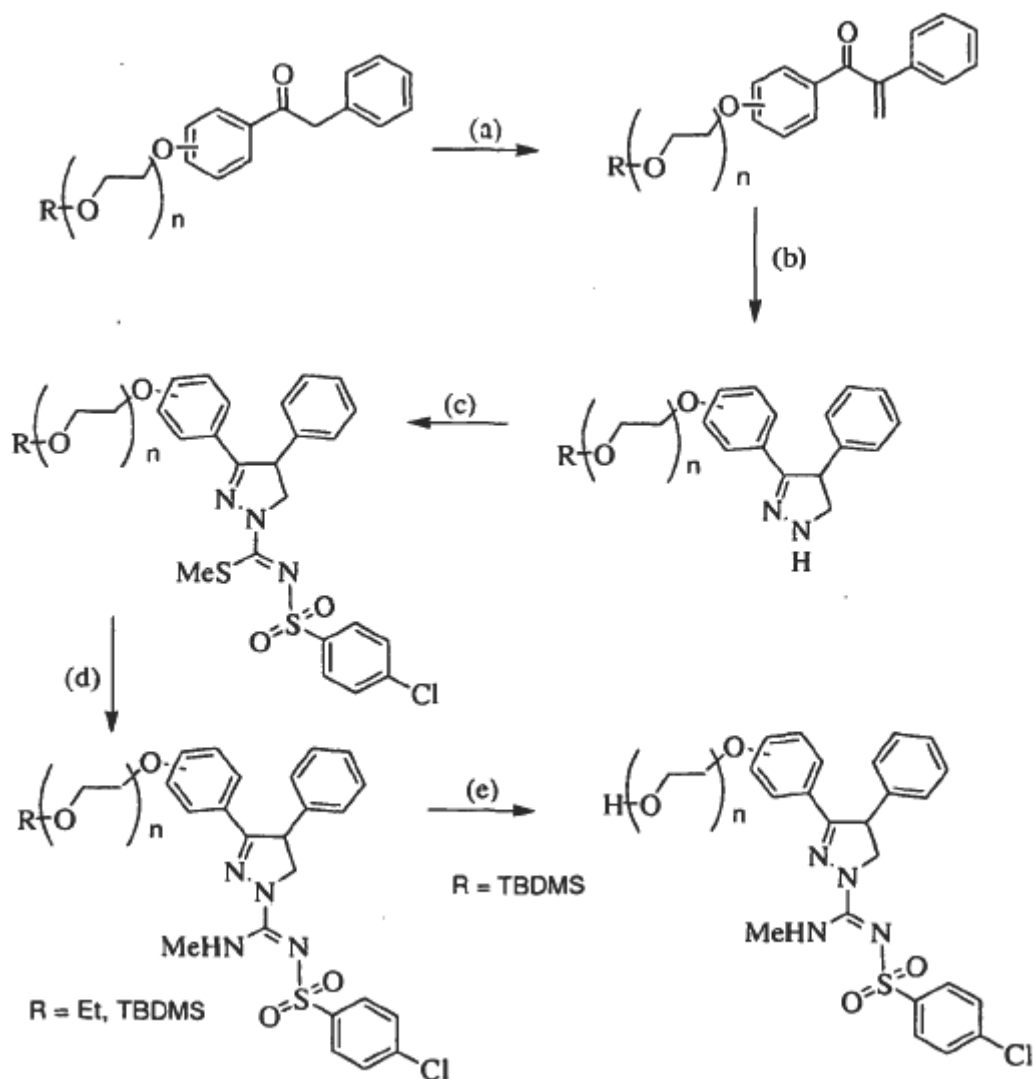
El esquema 7 describe cómo la condensación de una solución de 4'-nitro-2-fenilacetofenona en formalina acuosa al 37% y MeOH que contiene piperidina y ácido acético debería proporcionar, después de calentar a reflujo, la acrilofenona correspondiente (paso a). El tratamiento de la acrilofenona con hidrato de hidrazina en etanol puede producir la 3,4-diarilpirazolina (paso b). La pirazolina luego puede hacerse reaccionar con éster metílico de ácido arilsulfonilditioimidocarbónico en un disolvente como acetonitrilo en presencia de trietilamina a reflujo para proporcionar el éster metílico de ácido pirazol-1-carboximidotioico correspondiente (paso c). El grupo nitro puede reducirse utilizando ditionita de sodio en solución básica acuosa para proporcionar el compuesto de anilina (paso d). La acilación de la anilina con cloruro de etil malonilo en presencia de una base debería proporcionar la amida (paso e). El tratamiento del amidoéster con aminas tales como metilamina o amoníaco anhidro en un disolvente tal como metanol o cloruro de metileno a cero grados hasta alcanzar la temperatura ambiente debería proporcionar las pirazol-1-carboxamidas con el grupo carboxamido terminal (paso f). De forma alternativa, el compuesto de anilina puede tratarse con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar la sulfonamida (paso g), que tras la exposición a una solución acuosa de metilamina y cloruro de metileno a temperatura ambiente debería proporcionar las pirazolina-1-carboxamidas (paso h).

Esquema 8



El esquema 8 ilustra cómo el tratamiento de 4'-ciano-2-fenilacrilofenona con hidrato de hidrazina en etanol producirá la 3,4-diarilpirazolina (paso a). La pirazolina puede luego hacerse reaccionar con azida de tri-*n*-butilestaño, convenientemente preparada in situ mediante reacción de un equivalente de azida de sodio y un equivalente de cloruro de tri-*n*-butilestaño (ver J. Med. Chem. 1991, 56, 2395), en tolueno o xileno a reflujo para proporcionar el aducto de tri-*n*-butilestaño-tetrazol (paso b). El aducto de tri-*n*-butilestaño puede convertirse en el aducto de tritilo-tetrazol mediante tratamiento con un equivalente de solución acuosa de hidróxido de sodio y un equivalente de cloruro de tritilo a temperatura ambiente (paso c). La reacción de este aducto con ésteres metílicos de ácido aril-sulfonilditioimidocarbónico en un disolvente como acetonitrilo en presencia de trietilamina a reflujo debería proporcionar el éster metílico de ácido pirazol-1-carboximidotioico (paso d). El tratamiento del iminotioéter con metilamina acuosa y cloruro de metileno a temperatura ambiente debería proporcionar las pirazol-1-carboxamidas (paso e). La eliminación del grupo tritilo con TFA acuoso en THF a temperatura ambiente debería proporcionar el tetrazol sin proteger (paso f).

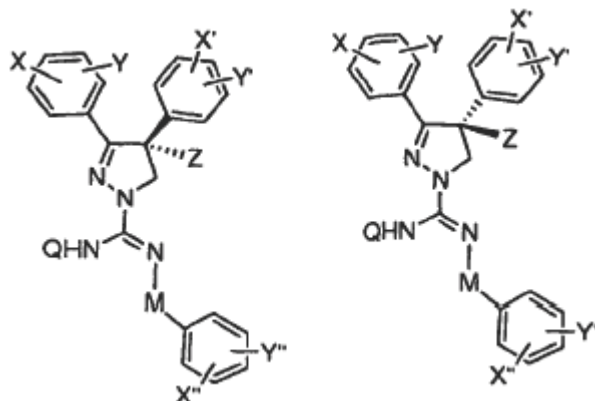
Esquema 9



El esquema 9 muestra cómo convertir análogos 2'-, 3'- o 4'-polietoxilados de 2-fenilacetofenonas, preparados a partir de 2'-, 3'- o 4'-metoxi-2-fenilacetofenonas comercialmente disponibles a través de la O-desmetilación utilizando HBr/HOAc o BBr₃/CH₂Cl₂ y alquilación de los fenoles resultantes con haluros protegidos con alquilo o haluros protegidos con TBDMS preparados como se describe en Nuclear Medicine and Biology, 32, 799 (2005). El tratamiento de estas cetonas de poliéter en formaldehído acuoso al 37% que contiene piperidina bajo reflujo debería proporcionar las acrilofenonas correspondientes (paso a). El tratamiento de las acrilofenonas con hidrato de hidrazina en etanol puede producir las 3,4-diarilpirazolinas (paso b). Las diarilpirazolinas pueden tratarse adicionalmente con ésteres metílicos de ácido arilsulfonildioimidocarbónico, preparados a partir de las arilsulfonamidas correspondientes, CS₂ y MeI (ver J. Med Chem., 47, 627 (2004); Chem. Ber. 1966, 99, 2885), en un disolvente (por ejemplo, acetonitrilo) en presencia de trietilamina a reflujo para proporcionar el éster metílico de ácido pirazol-1-carboximidioico (paso c). La exposición adicional de estos iminotioéteres a una solución acuosa de metilamina y cloruro de metileno a temperatura ambiente debería proporcionar las pirazolina-1-carboxamidas (paso d). La eliminación del grupo protector de TBDMS utilizando fluoruro de tetrabutilamonio anhidro en THF debería producir el análogo de hidroxilo-PEG (paso e).

Un estereoisómero de un compuesto de la presente invención puede ser un antagonista de receptores de cannabinoides más potente que sus contrapartes. De esta forma, se incluyen estereoisómeros en la presente invención. Cuando sea necesario, la separación del material racémico puede lograrse mediante HPLC utilizando una columna quiral o mediante una resolución utilizando un agente de resolución tal como se describe en Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 1972, 308, o utilizando ácidos y bases enantioméricamente puros. Un compuesto quiral de la presente invención también puede sintetizarse directamente utilizando un catalizador quiral o un ligando quiral, por ejemplo, Jacobsen, E. Acc. Chem. Res. 2000, 33, 421-431, o utilizando otras reacciones y reactivos enantio- y diaestereo-selectivos conocidos por un experto en la técnica de la síntesis

asimétrica. Ejemplos de estereoisómeros incluyen compuestos de fórmula Ia y Ib que se muestran a continuación.

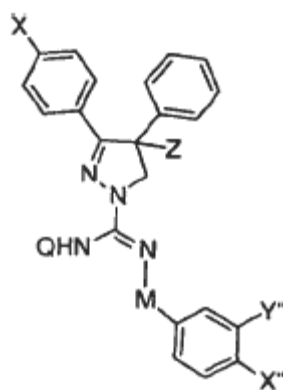


Otras características de la invención serán evidentes con las siguientes descripciones de realizaciones ejemplares que se proporcionan a efectos ilustrativos de la invención y no pretenden ser restrictivas de la misma.

5 Ejemplos

Las Tablas 1a-c y 2 muestran ejemplos representativos de los compuestos de la presente invención. Cada ejemplo en cada tabla representa una especie individual de la presente invención.

Tabla 1a



Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
1.	C(NH)NH ₂	Cl	H	H	H	SO ₂
2.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	H	H	SO ₂
3.	tetrazol	Cl	H	H	H	SO ₂
4.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	H	H	SO ₂
5.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	H	SO ₂
6.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	H	SO ₂
7.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	H	H	SO ₂
8.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	H	H	SO ₂
9.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	H	SO ₂
10.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	H	SO ₂
11.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	H	H	SO ₂
12.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	H	H	SO ₂
13.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	H	H	SO ₂
14.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	H	H	SO ₂

Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
15.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	H	H	SO ₂
16.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	H	H	SO ₂
17.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	H	H	SO ₂
18.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	H	H	SO ₂
19.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	H	H	SO ₂
20.	C(NH)NH ₂	H	CF ₃	H	H	SO ₂
21.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	H	H	SO ₂
22.	tetrazol	H	CF ₃	H	H	SO ₂
23.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	H	H	SO ₂
24.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	SO ₂
25.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	SO ₂
26.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	SO ₂
27.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	H	H	SO ₂
28.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	SO ₂
29.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	SO ₂
30.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	SO ₂
31.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	SO ₂
32.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	SO ₂
33.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	SO ₂
34.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	SO ₂
35.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	SO ₂
36.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	H	H	SO ₂
37.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	H	H	SO ₂
38.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CF ₃	H	H	SO ₂
39.	CONH ₂ C(NH)NH ₂	Cl	H	OH	H	SO ₂
40.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	OH	H	SO ₂
41.	tetrazol	Cl	H	OH	H	SO ₂
42.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	OH	H	SO ₂
43.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	SO ₂
44.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	H	SO ₂
45.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	OH	H	SO ₂
46.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	OH	H	SO ₂
47.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	SO ₂
48.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	H	SO ₂
49.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	SO ₂
50.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	SO ₂
51.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	SO ₂
52.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	OH	H	SO ₂
53.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	OH	H	SO ₂
54.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	OH	H	SO ₂

Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
55.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	OH	H	SO ₂
56.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	OH	H	SO ₂
57.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	OH	H	SO ₂
58.	C(NH)NH ₂	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
59.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
60.	tetrazol	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
61.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
62.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
63.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
64.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
65.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
66.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
67.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
68.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
69.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
70.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
71.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
72.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
73.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
74.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
75.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
76.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
77.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
78.	tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
79.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
80.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
81.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
82.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
83.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
84.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
85.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
86.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
87.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
88.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
89.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
90.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
91.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
92.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
93.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
94.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂

Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
95.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
96.	tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
97.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
98.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
99.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
100.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
101.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
102.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
103.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
104.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
105.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
106.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
107.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
108.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
109.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
110.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
111.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
112.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
113.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
114.	tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
115.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
116.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
117.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
118.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
119.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
120.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
121.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
122.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
123.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
124.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
125.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
126.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
127.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
128.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
129.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
130.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
131.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
132.	tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
133.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
134.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂

Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
135.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
136.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
137.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
138.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
139.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
140.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
141.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
142.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
143.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
144.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
145.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
146.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
147.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
148.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
149.	C(NH)NH ₂	Cl	H	H	H	CO
150.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	H	H	CO
151.	tetrazol	Cl	H	H	H	CO
152.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	H	H	CO
153.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	H	CO
154.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	H	CO
155.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	H	H	CO
156.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	H	H	CO
157.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	H	CO
158.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	H	CO
159.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	H	H	CO
160.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	H	H	CO
161.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	H	H	CO
162.	OCH ₂ C ₆ H ₆ -2-CO ₂ H	Cl	H	H	H	CO
163.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	H	H	CO
164.	OCN ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	H	H	CO
165.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	H	H	CO
166.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	H	H	CO
167.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	H	H	CO
168.	C(NH)NH ₂	H	CF ₃	H	H	CO
169.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	H	H	CO
170.	tetrazol	H	CF ₃	H	H	CO
171.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	H	H	CO
172.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	CO
173.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	CO
174.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	CO

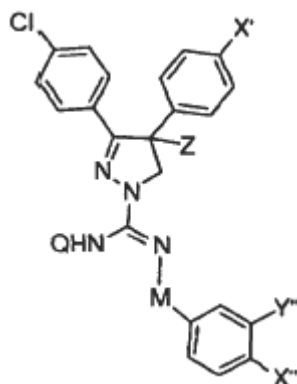
Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
175.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	H	H	CO
176.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	CO
177.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	CO
178.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	CO
179.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	CO
180.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	CO
181.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	CO
182.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	CO
183.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	CO
184.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	H	H	CO
185.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	H	H	CO
186.	OCH ₂ C ₆ F ₄ -4-tetrazol	H	CF ₃	H	H	CO
187.	C(NH)NH ₂	Cl	H	OH	H	CO
188.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	OH	H	CO
189.	tetrazol	Cl	H	OH	H	CO
190.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	OH	H	CO
191.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	CO
192.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	H	CO
193.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	OH	H	CO
194.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	OH	H	CO
195.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	CO
196.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	H	CO
197.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	CO
198.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	CO
199.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	CO
200.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	OH	H	CO
201.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	OH	H	CO
202.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	OH	H	CO
203.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	OH	H	CO
204.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	OH	H	CO
205.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	OH	H	CO
206.	C(NH)NH ₂	H	CF ₃	OH	H	CO
207.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	OH	H	CO
208.	tetrazol	H	CF ₃	OH	H	CO
209.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	OH	H	CO
210.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	CO
211.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	CO
212.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	CO
213.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	CO
214.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	CO

Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
215.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	CO
216.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	CO
217.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	CO
218.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	CO
219.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	CO
220.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	CO
221.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	CO
222.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	OH	H	CO
223.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	OH	H	CO
224.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CF ₃	OH	H	CO
225.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	CO
226.	tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	CO
227.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	H	CH ₃	CO
228.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	CO
229.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	CO
230.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	CO
231.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	CO
232.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	CO
233.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	CO
234.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	CO
235.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	CO
236.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	CO
237.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	CO
238.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	CO
239.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	CO
240.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	CO
241.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	CO
242.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	CO
243.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
244.	tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
245.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
246.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
247.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
248.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
249.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
250.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
251.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
252.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-COEt	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
253.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
254.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	CO

Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
255.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
256.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
257.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
258.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
259.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
260.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
261.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	CO
262.	tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	CO
263.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	OH	CH ₃	CO
264.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	CO
265.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	CO
266.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	CO
267.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	CO
268.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	CO
269.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	CO
270.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	CO
271.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	CO
272.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	CO
273.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	CO
274.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	CO
275.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	CO
276.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	CO
277.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	CO
278.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	CO
279.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
280.	tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
281.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
282.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
283.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
284.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
285.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
286.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
287.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
288.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
289.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
290.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
291.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
292.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
293.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
294.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO

N° Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
295.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
296.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO

Tabla 1b



N° Ej.	X'	X''	Y''	Z	Q	M
1.	C(NH)NH ₂	Cl	H	H	H	SO ₂
2.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	H	H	SO ₂
3.	tetrazol	Cl	H	H	H	SO ₂
4.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	H	H	SO ₂
5.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	H	SO ₂
6.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	H	SO ₂
7.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	H	H	SO ₂
8.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	H	H	SO ₂
9.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	H	SO ₂
10.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	H	SO ₂
11.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	H	H	SO ₂
12.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	H	H	SO ₂
13.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	H	H	SO ₂
14.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	H	H	SO ₂
15.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	H	H	SO ₂
16.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	H	H	SO ₂
17.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	H	H	SO ₂
18.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	H	H	SO ₂
19.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	H	H	SO ₂
20.	C(NH)NH ₂	H	CF ₃	H	H	SO ₂
21.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	H	H	SO ₂
22.	tetrazol	H	CF ₃	H	H	SO ₂
23.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	H	H	SO ₂
24.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	SO ₂
25.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	SO ₂
26.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	SO ₂

Nº Ej.	X'	X''	Y''	Z	Q	M
27.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	H	H	SO ₂
28.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	SO ₂
29.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	SO ₂
30.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	SO ₂
31.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	SO ₂
32.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	SO ₂
33.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	SO ₂
34.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	SO ₂
35.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	SO ₂
36.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	H	H	SO ₂
37.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	H	H	SO ₂
38.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CF ₃	H	H	SO ₂
39.	C(NH)NH ₂	Cl	H	OH	H	SO ₂
40.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	OH	H	SO ₂
41.	tetrazol	Cl	H	OH	H	SO ₂
42.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	OH	H	SO ₂
43.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	SO ₂
44.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	H	SO ₂
45.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	OH	H	SO ₂
46.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	OH	H	SO ₂
47.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	SO ₂
48.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	H	SO ₂
49.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	SO ₂
50.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	SO ₂
51.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	SO ₂
52.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	OH	H	SO ₂
53.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	OH	H	SO ₂
54.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	OH	H	SO ₂
55.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	OH	H	SO ₂
56.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	OH	H	SO ₂
57.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	OH	H	SO ₂
58.	C(NH)NH ₂	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
59.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
60.	tetrazol	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
61.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
62.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
63.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
64.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
65.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
66.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	SO ₂

Nº Ej.	X'	X''	Y''	Z	Q	M
67.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
68.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
69.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
70.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
71.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
72.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
73.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
74.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
75.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
76.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CF ₃	OH	H	SO ₂
77.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
78.	tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
79.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
80.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
81.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
82.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
83.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
84.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
85.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
86.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
87.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
88.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
89.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
90.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
91.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
92.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
93.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
94.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	SO ₂
95.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
96.	tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
97.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
98.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
99.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
100.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
101.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
102.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
103.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
104.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
105.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
106.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂

Nº Ej.	X'	X''	Y''	Z	Q	M
107.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
108.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
109.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
110.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
111.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
112.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	SO ₂
113.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
114.	tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
115.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
116.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
117.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
118.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
119.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
120.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
121.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
122.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
123.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
124.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
125.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
126.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
127.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
128.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
129.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
130.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	SO ₂
131.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
132.	tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
133.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
134.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
135.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
136.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
137.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
138.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
139.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
140.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
141.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
142.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
143.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
144.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
145.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
146.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂

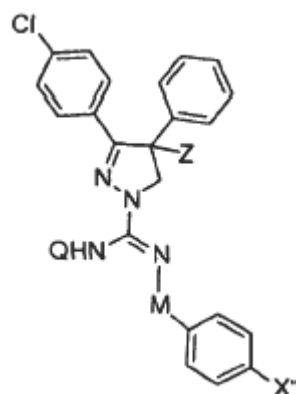
Nº Ej.	X'	X''	Y''	Z	Q	M
147.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
148.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	SO ₂
149.	C(NH)NH ₂	Cl	H	H	H	CO
150.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	H	H	CO
151.	tetrazol	Cl	H	H	H	CO
152.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	H	H	CO
153.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	H	CO
154.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	H	CO
155.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	H	H	CO
156.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	H	H	CO
157.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	H	CO
158.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	H	CO
159.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	H	H	CO
160.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	H	H	CO
161.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	H	H	CO
162.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	H	H	CO
163.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	H	H	CO
164.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	H	H	CO
165.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	H	H	CO
166.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	H	H	CO
167.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	H	H	CO
168.	C(NH)NH ₂	H	CF ₃	H	H	CO
169.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	H	H	CO
170.	tetrazol	H	CF ₃	H	H	CO
171.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	H	H	CO
172.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	CO
173.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	CO
174.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	CO
175.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	H	H	CO
176.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	CO
177.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	CO
178.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	CO
179.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	CO
180.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	H	CO
181.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	CO
182.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	CO
183.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	H	H	CO
184.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	H	H	CO
185.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	H	H	CO
186.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CF ₃	H	H	CO

Nº Ej.	X'	X''	Y''	Z	Q	M
187.	C(NH)NH ₂	Cl	H	OH	H	CO
188.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	OH	H	CO
189.	tetrazol	Cl	H	OH	H	CO
190.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	OH	H	CO
191.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	CO
192.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	H	CO
193.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	OH	H	CO
194.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	OH	H	CO
195.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	CO
196.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	H	CO
197.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	CO
198.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	CO
199.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	OH	H	CO
200.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	OH	H	CO
201.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	OH	H	CO
202.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	OH	H	CO
203.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	OH	H	CO
204.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	OH	H	CO
205.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	OH	H	CO
206.	C(NH)NH ₂	H	CF ₃	OH	H	CO
207.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	OH	H	CO
208.	tetrazol	H	CF ₃	OH	H	CO
209.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	OH	H	CO
210.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	CO
211.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	CO
212.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	CO
213.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	CO
214.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	CO
215.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	CO
216.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	CO
217.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	CO
218.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	H	CO
219.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	CO
220.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	CO
221.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	H	CO
222.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	OH	H	CO
223.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	OH	H	CO
224.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -tetrazol	H	CF ₃	OH	H	CO
225.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	CO
226.	tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	CO

Nº Ej.	X'	X''	Y''	Z	Q	M
227.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	H	CH ₃	CO
228.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	CO
229.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	CO
230.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	CO
231.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	CO
232.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	CO
233.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	CO
234.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	CO
235.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₃	CO
236.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	H	CH ₂	CO
237.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	CO
238.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	CO
239.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	H	CH ₃	CO
240.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	CO
241.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	CO
242.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	H	CH ₃	CO
243.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
244.	tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
245.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
246.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
247.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
248.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
249.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
250.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
251.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
252.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
253.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
254.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
255.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
256.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
257.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
258.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
259.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
260.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CF ₃	H	CH ₃	CO
261.	OCH ₂ -tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	CO
262.	tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	CO
263.	NHSO ₂ CH ₃	Cl	H	OH	CH ₃	CO
264.	OCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	CO
265.	OCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	CO
266.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	CO

Nº Ej.	X'	X''	Y''	Z	Q	M
267.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	CO
268.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	CO
269.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	CO
270.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	CO
271.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	CO
272.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	Cl	H	OH	CH ₃	CO
273.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	CO
274.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	CO
275.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	Cl	H	OH	CH ₃	CO
276.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	CO
277.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	CO
278.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	Cl	H	OH	CH ₃	CO
279.	OCH ₂ -tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
280.	tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
281.	NHSO ₂ CH ₃	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
282.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
283.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
284.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
285.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
286.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
287.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
288.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
289.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
290.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
291.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
292.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
293.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
294.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
295.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO
296.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CF ₃	OH	CH ₃	CO

Tabla 1c



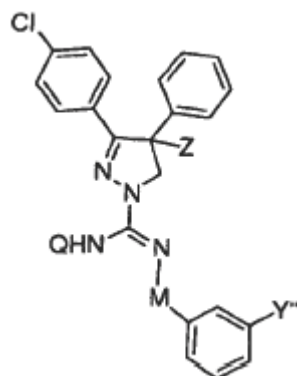
Nº Ej.	X''	Z	Q	M
1.	C(NH)NH ₂	H	H	SO ₂
2.	OCH ₂ -tetrazol	H	H	SO ₂
3.	tetrazol	H	H	SO ₂
4.	NHSO ₂ CH ₃	H	H	SO ₂
5.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	H	SO ₂
6.	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	SO ₂
7.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	H	SO ₂
8.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ HH	H	H	SO ₂
9.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	H	SO ₂
10.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	H	SO ₂
11.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	H	SO ₂
13.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	H	SO ₂
13.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	H	SO ₂
14.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ HH	H	H	SO ₂
15.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ HH	H	H	SO ₂
16.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ HH	H	H	SO ₂
17.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	H	SO ₂
18.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	H	SO ₂
19.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	H	SO ₂
20.	C(NH)NH ₂	OH	H	SO ₂
21.	OCH ₂ -tetrazol	OH	H	SO ₂
22.	tetrazol	OH	H	SO ₂
23.	NHSO ₂ CH ₃	OH	H	SO ₂
24.	OCH ₂ CO ₂ Et	OH	H	SO ₂
25.	OCH ₂ CO ₂ H	OH	H	SO ₂
26.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	OH	H	SO ₂
27.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	OH	H	SO ₂
28.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	OH	H	SO ₂
29.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	OH	H	SO ₂
30.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	OH	H	SO ₂

Nº Ej.	X"	Z	Q	M
31.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	OH	H	SO ₂
32.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	OH	H	SO ₂
33.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	OH	H	SO ₂
34.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	OH	H	SO ₂
35.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	OH	H	SO ₂
36.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	OH	H	SO ₂
37.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	OH	H	SO ₂
38.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	OH	H	SO ₂
39.	OCH ₂ -tetrazol	H	CH ₃	SO ₂
40.	tetrazol	H	CH ₃	SO ₂
41.	NHSO ₂ CH ₃	H	CH ₃	SO ₂
42.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CH ₃	SO ₂
43.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CH ₃	SO ₂
44.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CH ₃	SO ₂
45.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ HH	H	CH ₃	SO ₂
46.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CH ₃	SO ₂
47.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CH ₃	SO ₂
48.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CH ₃	SO ₂
49.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CH ₃	SO ₂
50.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CH ₃	SO ₂
51.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ HH	H	CH ₃	SO ₂
52.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ HH	H	CH ₃	SO ₂
53.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ HH	H	CH ₃	SO ₂
54.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CH ₃	SO ₂
55.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CH ₃	SO ₂
56.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CH ₃	SO ₂
57.	OCH ₂ -tetrazol	OH	CH ₃	SO ₂
58.	tetrazol	OH	CH ₃	SO ₂
59.	NHSO ₂ CH ₃	OH	CH ₃	SO ₂
60.	OCH ₂ CO ₂ Et	OH	CH ₃	SO ₂
61.	OCH ₂ CO ₂ H	OH	CH ₃	SO ₂
62.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	OH	CH ₃	SO ₂
63.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	OH	CH ₃	SO ₂
64.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	OH	CH ₃	SO ₂
65.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	OH	CH ₃	SO ₂
66.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	OH	CH ₃	SO ₂
67.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	OH	CH ₃	SO ₂
68.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	OH	CH ₃	SO ₂
69.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	OH	CH ₃	SO ₂
70.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	OH	CH ₃	SO ₂

Nº Ej.	X"	Z	Q	M
71.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	OH	CH ₃	SO ₂
72.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	OH	CH ₃	SO ₂
73.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	OH	CH ₃	SO ₂
74.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	OH	CH ₃	SO ₂
75.	C(NH)NH ₂	H	H	CO
76.	OCH ₂ -tetrazol	H	H	CO
77.	tetrazol	H	H	CO
78.	NHSO ₂ CH ₃	H	H	CO
79.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	H	CO
80.	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	CO
81.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	H	CO
82.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ HH	H	H	CO
83.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	H	CO
84.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	H	CO
85.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	H	CO
86.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	H	CO
87.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	H	CO
88.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ HH	H	H	CO
89.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ HH	H	H	CO
90.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ HH	H	H	CO
91.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	H	CO
92.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	H	CO
93.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	H	CO
94.	C(NH)NH ₂	OH	H	CO
95.	OCH ₂ -tetrazol	OH	H	CO
96.	tetrazol	OH	H	CO
97.	NHSO ₂ CH ₃	OH	H	CO
98.	OCH ₂ CO ₂ Et	OH	H	CO
99.	OCH ₂ CO ₂ H	OH	H	CO
100.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	OH	H	CO
101.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	OH	H	CO
102.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	OH	H	CO
103.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	OH	H	CO
104.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	OH	H	CO
105.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	OH	H	CO
106.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	OH	H	CO
107.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	OH	H	CO
108.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	OH	H	CO
109.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	OH	H	CO
110.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	OH	H	CO

Nº Ej.	X"	Z	Q	M
111.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	OH	H	CO
112.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	OH	H	CO
113.	OCH ₂ -tetrazol	H	CH ₃	CO
114.	tetrazol	H	CH ₃	CO
115.	NHSO ₂ CH ₃	H	CH ₃	CO
116.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CH ₃	CO
117.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CH ₃	CO
118.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CH ₃	CO
119.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ HH	H	CH ₃	CO
120.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CH ₃	CO
121.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CH ₃	CO
122.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CH ₃	CO
123.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CH ₃	CO
124.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CH ₃	CO
125.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ HH	H	CH ₃	CO
126.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ HH	H	CH ₃	CO
127.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ HH	H	CH ₃	CO
138.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CH ₃	CO
139.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CH ₃	CO
130.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CH ₃	CO
131.	OCH ₂ -tetrazol	OH	CH ₃	CO
132.	tetrazol	OH	CH ₃	CO
133.	NHSO ₂ CH ₃	OH	CH ₃	CO
134.	OCH ₂ CO ₂ Et	OH	CH ₃	CO
135.	OCH ₂ CO ₂ H	OH	CH ₃	CO
136.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	OH	CH ₃	CO
137.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	OH	CH ₃	CO
138.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	OH	CH ₃	CO
139.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	OH	CH ₃	CO
140.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	OH	CH ₃	CO
141.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	OH	CH ₃	CO
142.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	OH	CH ₃	CO
143.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	OH	CH ₃	CO
144.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	OH	CH ₃	CO
145.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	OH	CH ₃	CO
146.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	OH	CH ₃	CO
147.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	OH	CH ₃	CO
148.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	OH	CH ₃	CO

Tabla 1d



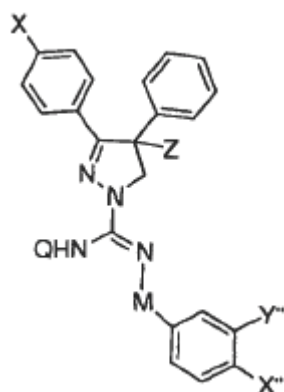
Nº Ej.	Y''	Z	Q	M
1.	C(NH)NH ₂	H	H	SO ₂
2.	OCH ₂ -tetrazol	H	H	SO ₂
3.	tetrazol	H	H	SO ₂
4.	NHSO ₂ CH ₃	H	H	SO ₂
5.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	H	SO ₂
6.	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	SO ₂
7.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	H	SO ₂
8.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	H	SO ₂
9.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	H	SO ₂
10.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	H	SO ₂
11.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	H	SO ₂
12.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	H	SO ₂
13.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	H	SO ₂
14.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	H	SO ₂
15.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	H	SO ₂
16.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	H	SO ₂
17.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	H	SO ₂
18.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	H	SO ₂
19.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	H	SO ₂
20.	C(NH)NH ₂	OH	H	SO ₂
21.	OCH ₂ -tetrazol	OH	H	SO ₂
22.	tetrazol	OH	H	SO ₂
23.	NHSO ₂ CH ₃	OH	H	SO ₂
24.	OCH ₂ CO ₂ Et	OH	H	SO ₂
25.	OCH ₂ CO ₂ H	OH	H	SO ₂
26.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	OH	H	SO ₂
27.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	OH	H	SO ₂
28.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	OH	H	SO ₂
29.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	OH	H	SO ₂
30.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	OH	H	SO ₂

Nº Ej.	Y''	Z	Q	M
31.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	OH	H	SO ₂
32.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	OH	H	SO ₂
33.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	OH	H	SO ₂
34.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	OH	H	SO ₂
35.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	OH	H	SO ₂
36.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	OH	H	SO ₂
37.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	OH	H	SO ₂
38.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	OH	H	SO ₂
39.	OCH ₂ -tetrazol	H	CH ₃	SO ₂
40.	tetrazol	H	CH ₃	SO ₂
41.	NHSO ₂ CH ₃	H	CH ₃	SO ₂
42.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CH ₃	SO ₂
43.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CH ₃	SO ₂
44.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CH ₃	SO ₂
45.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CH ₃	SO ₂
46.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CH ₃	SO ₂
47.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CH ₃	SO ₂
48.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CH ₃	SO ₂
49.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CH ₃	SO ₂
50.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CH ₃	SO ₂
51.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CH ₃	SO ₂
52.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CH ₃	SO ₂
53.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CH ₃	SO ₂
54.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CH ₃	SO ₂
55.	OCH ₂ -C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CH ₃	SO ₂
56.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CH ₃	SO ₂
57.	OCH ₂ -tetrazol	OH	CH ₃	SO ₂
58.	tetrazol	OH	CH ₃	SO ₂
59.	NHSO ₂ CH ₃	OH	CH ₃	SO ₂
60.	OCH ₂ CO ₂ Et	OH	CH ₃	SO ₂
61.	OCH ₂ CO ₂ H	OH	CH ₃	SO ₂
62.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	OH	CH ₃	SO ₂
63.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	OH	CH ₃	SO ₂
64.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	OH	CH ₃	SO ₂
65.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	OH	CH ₃	SO ₂
66.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	OH	CH ₃	SO ₂
67.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	OH	CH ₃	SO ₂
68.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	OH	CH ₃	SO ₂
69.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	OH	CH ₃	SO ₂
70.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	OH	CH ₃	SO ₂

Nº Ej.	Y"	Z	Q	M
71.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	OH	CH ₃	SO ₂
72.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	OH	CH ₃	SO ₂
73.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	OH	CH ₃	SO ₂
74.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	OH	CH ₃	SO ₂
75.	C(NH)NH ₂	H	H	CO
76.	OCH ₂ -tetrazol	H	H	CO
77.	tetrazol	H	H	CO
78.	NHSO ₂ CH ₃	H	H	CO
79.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	H	CO
80.	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	CO
81.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	H	CO
82.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	H	CO
83.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	H	CO
84.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	H	CO
85.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	H	CO
86.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	H	CO
87.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	H	CO
88.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	H	CO
89.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	H	CO
90.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	H	CO
91.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	H	CO
92.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	H	CO
93.	OCH ₂ -C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	H	CO
94.	C(NH)NH ₂	OH	H	CO
95.	OCH ₂ -tetrazol	OH	H	CO
96.	tetrazol	OH	H	CO
97.	NHSO ₂ CH ₃	OH	H	CO
98.	OCH ₂ CO ₂ Et	OH	H	CO
99.	OCH ₂ CO ₂ H	OH	H	CO
100.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	OH	H	CO
101.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	OH	H	CO
102.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	OH	H	CO
103.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	OH	H	CO
104.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	OH	H	CO
105.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	OH	H	CO
106.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	OH	H	CO
107.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	OH	H	CO
108.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	OH	H	CO
109.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	OH	H	CO
110.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	OH	H	CO

N° Ej.	Y''	Z	Q	M
111.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	OH	H	CO
112.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	OH	H	CO
113.	OCH ₂ -tetrazol	H	CH ₃	CO
114.	tetrazol	H	CH ₃	CO
115.	NHSO ₂ CH ₃	H	CH ₃	CO
116.	OCH ₂ CO ₂ Et	H	CH ₃	CO
117.	OCH ₂ CO ₂ H	H	CH ₃	CO
118.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	H	CH ₃	CO
119.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	H	CH ₃	CO
120.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	H	CH ₃	CO
121.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	H	CH ₃	CO
122.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	H	CH ₃	CO
123.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	H	CH ₃	CO
124.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	H	CH ₃	CO
125.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	H	CH ₃	CO
126.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	H	CH ₃	CO
127.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	H	CH ₃	CO
128.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	H	CH ₃	CO
129.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	H	CH ₃	CO
130.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	H	CH ₃	CO
131.	OCH ₂ -tetrazol	OH	CH ₃	CO
132.	tetrazol	OH	CH ₃	CO
133.	NHSO ₂ CH ₃	OH	CH ₃	CO
134.	OCH ₂ CO ₂ Et	OH	CH ₃	CO
135.	OCH ₂ CO ₂ H	OH	CH ₃	CO
136.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ Et	OH	CH ₃	CO
137.	OCH ₂ CH=CHCO ₂ H	OH	CH ₃	CO
138.	NHCOCH ₂ CO ₂ Et	OH	CH ₃	CO
139.	NHCOCH ₂ CO ₂ H	OH	CH ₃	CO
140.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ Et	OH	CH ₃	CO
141.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ Et	OH	CH ₃	CO
142.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	OH	CH ₃	CO
143.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-CO ₂ H	OH	CH ₃	CO
144.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	OH	CH ₃	CO
145.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-CO ₂ H	OH	CH ₃	CO
146.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -2-tetrazol	OH	CH ₃	CO
147.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -3-tetrazol	OH	CH ₃	CO
148.	OCH ₂ C ₆ H ₄ -4-tetrazol	OH	CH ₃	CO

Tabla 2



Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
1.	H	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
2.	H	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
3.	Cl	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
4.	Cl	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
5.	CF ₃	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
6.	CF ₃	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
7.	OCH ₃	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
8.	OCH ₃	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
9.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
10.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
11.	CH ₃	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
12.	CH ₃	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
13.	H	Cl	H	H	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
14.	Cl	Cl	H	H	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
15.	CF ₃	Cl	H	H	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
16.	OCH ₃	Cl	H	H	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
17.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	H	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
18.	CH ₃	Cl	H	H	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
19.	H	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
20.	H	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
21.	Cl	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
22.	Cl	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
23.	CF ₃	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
24.	CF ₃	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
25.	OCH ₃	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
26.	OCH ₃	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
27.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂)Et	SO ₂
28.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
29.	CH ₃	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
30.	CH ₃	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂

Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
31.	H	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
32.	H	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
33.	Cl	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
34.	Cl	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
35.	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
36.	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
37.	OCH ₃	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
38.	OCH ₃	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
39.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
40.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
41.	CH ₃	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
42.	CH ₃	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
43.	H	H	Cl	H	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
44.	Cl	H	Cl	H	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
45.	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
46.	OCH ₃	H	Cl	H	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
47.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	H	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
48.	CH ₃	H	Cl	H	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
49.	H	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
50.	H	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
51.	Cl	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
52.	Cl	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
53.	CF ₃	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
54.	CF ₃	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
55.	OCH ₃	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
56.	OCH ₃	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
57.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
58.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
59.	CH ₃	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
60.	CH ₃	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
61.	H	H	Cl	H	CH ₂ CONH ₂	SO ₂
62.	Cl	H	Cl	H	CH ₂ CONH ₂	SO ₂
63.	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ CONH ₂	SO ₂
64.	OCH ₃	H	Cl	H	CH ₂ CONH ₂	SO ₂
65.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	H	CH ₂ CONH ₂	SO ₂
66.	CH ₃	H	Cl	H	CH ₂ CONH ₂	SO ₂
67.	H	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
68.	H	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
69.	Cl	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
70.	Cl	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂

Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
71.	CF ₃	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
72.	CF ₃	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
73.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
74.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
75.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
76.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
77.	CH ₃	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
78.	CH ₃	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
79.	H	Cl	H	OH	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
80.	Cl	Cl	H	OH	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
81.	CF ₃	Cl	H	OH	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
82.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
83.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
84.	CH ₃	Cl	H	OH	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
85.	H	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
86.	H	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
87.	Cl	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
88.	Cl	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
89.	CF ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
90.	CF ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
91.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
92.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
93.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
94.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
95.	CH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
96.	CH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
97.	H	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	SO ₂
98.	H	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	SO ₂
99.	Cl	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	SO ₂
100.	Cl	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	SO ₂
101.	CF ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	SO ₂
102.	CF ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	SO ₂
103.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	SO ₂
104.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	SO ₂
105.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	SO ₂
106.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	SO ₂
107.	CH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	SO ₂
108.	CH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	SO ₂
109.	H	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	SO ₂
110.	Cl	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	SO ₂

Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
111.	CF ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	SO ₂
112.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	SO ₂
113.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	SO ₂
114.	CH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	SO ₂
115.	H	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
116.	H	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
117.	Cl	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
118.	Cl	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
119.	CF ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
120.	CF ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
121.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
122.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
123.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
124.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
125.	CH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ Et	SO ₂
126.	CH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂
127.	H	H	Cl	OH	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
128.	Cl	H	Cl	OH	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
129.	CF ₃	H	Cl	OH	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
130.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
131.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
132.	CH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ -tetrazol	SO ₂
133.	H	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
134.	H	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
135.	Cl	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
136.	Cl	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
137.	CF ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
138.	CF ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
139.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
140.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
141.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
142.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
143.	CH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	SO ₂
144.	CH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	SO ₂
145.	H	H	Cl	OH	CH ₂ CONH ₂	SO ₂
146.	Cl	H	Cl	OH	CH ₂ CONH ₂	SO ₂
147.	CF ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CONH ₂	SO ₂
148.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CONH ₂	SO ₂
149.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH ₂ CONH ₂	SO ₂
150.	CH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CONH ₂	SO ₂

Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
151.	H	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	SO ₂
152.	H	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	SO ₂
153.	Cl	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	SO ₂
154.	Cl	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	SO ₂
155.	CF ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	SO ₂
156.	CF ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	SO ₂
157.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	SO ₂
158.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	SO ₂
159.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	SO ₂
160.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	SO ₂
161.	CH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	SO ₂
162.	CH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	SO ₂
163.	H	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	SO ₂
164.	Cl	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	SO ₂
165.	CF ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	SO ₂
166.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	SO ₂
167.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	SO ₂
168.	CH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	SO ₂
169.	H	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	CO
170.	H	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ H	CO
171.	Cl	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	CO
172.	Cl	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ H	CO
173.	CF ₃	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	CO
174.	CF ₃	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ H	CO
175.	OCH ₃	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	CO
176.	OCH ₃	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ H	CO
177.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	CO
178.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ H	CO
179.	CH ₃	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	CO
180.	CH ₃	Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ H	CO
181.	H	Cl	H	H	CH ₂ -tetrazol	CO
182.	Cl	Cl	H	H	CH ₂ -tetrazol	CO
183.	CF ₃	Cl	H	H	CH ₂ -tetrazol	CO
184.	OCH ₃	Cl	H	H	CH ₂ -tetrazol	CO
185.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	H	CH ₂ -tetrazol	CO
186.	CH ₃	Cl	H	H	CH ₂ -tetrazol	CO
187.	H	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
188.	H	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
189.	Cl	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
190.	Cl	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO

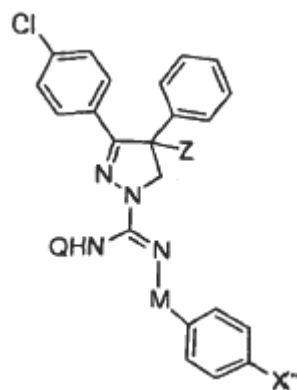
Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
191.	CF ₃	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
192.	CF ₃	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
193.	OCH ₃	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
194.	OCH ₃	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
195.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
196.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
197.	CH ₃	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
198.	CH ₃	Cl	H	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
199.	H	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ Et	CO
200.	H	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ H	CO
201.	Cl	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ Et	CO
202.	Cl	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ H	CO
203.	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ Et	CO
204.	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ H	CO
205.	OCH ₃	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ Et	CO
206.	OCH ₃	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ H	CO
207.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ Et	CO
208.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ H	CO
209.	CH ₃	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ Et	CO
210.	CH ₃	H	Cl	H	CH ₂ CO ₂ H	CO
211.	H	H	Cl	H	CH ₂ -tetrazol	CO
212.	Cl	H	Cl	H	CH ₂ -tetrazol	CO
213.	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ -tetrazol	CO
214.	OCH ₃	H	Cl	H	CH ₂ -tetrazol	CO
215.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	H	CH ₂ -tetrazol	CO
216.	CH ₃	H	Cl	H	CH ₂ -tetrazol	CO
217.	H	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
218.	H	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
219.	Cl	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
220.	Cl	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
221.	CF ₃	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
222.	CF ₃	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
223.	OCH ₃	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
224.	OCH ₃	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
225.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
226.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
227.	CH ₃	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
228.	CH ₃	H	Cl	H	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
229.	H	H	Cl	H	CH ₂ CONH ₂	CO
230.	Cl	H	Cl	H	CH ₂ CONH ₂	CO

Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
231.	CF ₃	H	Cl	H	CH ₂ CONH ₂	CO
232.	OCH ₃	H	Cl	H	CH ₂ CONH ₂	CO
233.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	H	CH ₂ CONH ₂	CO
234.	CH ₃	H	Cl	H	CH ₂ CONH ₂	CO
235.	H	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ Et	CO
236.	H	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ H	CO
237.	Cl	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ Et	CO
238.	Cl	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ H	CO
239.	CF ₃	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ Et	CO
240.	CF ₃	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ H	CO
241.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ Et	CO
242.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ H	CO
243.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ Et	CO
244.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ H	CO
245.	CH ₃	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ Et	CO
246.	CH ₃	Cl	H	OH	CH ₂ CO ₂ H	CO
247.	H	Cl	H	OH	CH ₂ -tetrazol	CO
248.	Cl	Cl	H	OH	CH ₂ -tetrazol	CO
249.	CF ₃	Cl	H	OH	CH ₂ -tetrazol	CO
250.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH ₂ -tetrazol	CO
251.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH ₂ -tetrazol	CO
252.	CH ₃	Cl	H	OH	CH ₂ -tetrazol	CO
253.	H	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
254.	H	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
255.	Cl	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
256.	Cl	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
257.	CF ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
258.	CF ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
259.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
260.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
261.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
262.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
263.	CH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
264.	CH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
265.	H	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	CO
266.	H	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	CO
267.	Cl	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	CO
268.	Cl	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	CO
269.	CF ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	CO
270.	CF ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	CO

Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
271.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	CO
272.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	CO
273.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	CO
274.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	CO
275.	CH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	CO
276.	CH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	CO
277.	H	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	CO
278.	Cl	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	CO
279.	CF ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	CO
280.	OCH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	CO
281.	N(CH ₃) ₂	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	CO
282.	CH ₃	Cl	H	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	CO
283.	H	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ Et	CO
284.	H	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ H	CO
285.	Cl	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ Et	CO
286.	Cl	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ H	CO
287.	CF ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ Et	CO
288.	CF ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ H	CO
289.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ Et	CO
290.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ -H	CO
291.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ Et	CO
292.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ H	CO
293.	CH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ Et	CO
294.	CH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CO ₂ H	CO
295.	H	H	Cl	OH	CH ₂ -tetrazol	CO
296.	Cl	H	Cl	OH	CH ₂ -tetrazol	CO
297.	CF ₃	H	Cl	OH	CH ₂ -tetrazol	CO
298.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ -tetrazol	CO
299.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH ₂ -tetrazol	CO
300.	CH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ -tetrazol	CO
301.	H	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
302.	H	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
303.	Cl	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
304.	Cl	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
305.	CF ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
306.	CF ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
307.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
308.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
309.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
310.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO

Nº Ej.	X	X''	Y''	Z	Q	M
311.	CH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ Et	CO
312.	CH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₃)CO ₂ H	CO
313.	H	H	Cl	OH	CH ₂ CONH ₂	CO
314.	Cl	H	Cl	OH	CH ₂ CONH ₂	CO
315.	CF ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CONH ₂	CO
316.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CONH ₂	CO
317.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH ₂ CONH ₂	CO
318.	CH ₃	H	Cl	OH	CH ₂ CONH ₂	CO
319.	H	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	CO
320.	H	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	CO
321.	Cl	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	CO
322.	Cl	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	CO
323.	CF ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	CO
324.	CF ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	CO
325.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	CO
326.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	CO
327.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	CO
328.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	CO
329.	CH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ Et	CO
330.	CH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CO ₂ H	CO
331.	H	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	CO
332.	Cl	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	CO
333.	CF ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	CO
334.	OCH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	CO
335.	N(CH ₃) ₂	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	CO
336.	CH ₃	H	Cl	OH	CH(CH ₂ OH)CONH ₂	CO

Tabla 3



Nº Ej.	X''	Z	Q	n	M
1.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	2	SO ₂
2.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	3	SO ₂
3.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	4	SO ₂
4.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	5	SO ₂
5.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	6	SO ₂
6.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	2	SO ₂
7.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	3	SO ₂
8.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	4	SO ₂
9.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	5	SO ₂
10.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	6	SO ₂
11.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	2	CO
12.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	3	CO
13.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	4	CO
14.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	5	CO
15.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	6	CO
16.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	2	CO
17.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	3	CO
18.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	4	CO
19.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	5	CO
20.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	6	CO
21.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	2	SO ₂
22.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	3	SO ₂
23.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	4	SO ₂
24.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	5	SO ₂
25.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	6	SO ₂
26.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	2	SO ₂
27.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	3	SO ₂
28.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	4	SO ₂
29.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	5	SO ₂
30.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	6	SO ₂

Nº Ej.	X"	Z	Q	n	M
31.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	2	CO
32.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	3	CO
33.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	4	CO
34.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	5	CO
35.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	6	CO
36.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	2	CO
37.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	3	CO
38.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	4	CO
39.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	H	5	CO
40.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	6	CO
41.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	2	SO ₂
42.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	3	SO ₂
43.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	4	SO ₂
44.	Et(OCH ₂ -CH ₂) _n OH	H	CH ₃	5	SO ₂
45.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	6	SO ₂
46.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	2	SO ₂
47.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	3	SO ₂
48.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	4	SO ₂
49.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	5	SO ₂
50.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	6	SO ₂
51.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	2	CO
52.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	3	CO
53.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	4	CO
54.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	5	CO
55.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	6	CO
56.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	2	CO
57.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	3	CO
58.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	4	CO
59.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	5	CO
60.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	6	CO
61.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	2	SO ₂
62.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	3	SO ₂
63.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	4	SO ₂
64.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	5	SO ₂
65.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	6	SO ₂
66.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	2	SO ₂
67.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	3	SO ₂
68.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	4	SO ₂
69.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	H	CH ₃	5	SO ₂
70.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	6	SO ₂

Nº Ej.	X"	Z	Q	n	M
71.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	2	CO
72.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	3	CO
73.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	4	CO
74.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	5	CO
75.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	6	CO
76.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	2	CO
77.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	3	CO
78.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	4	CO
79.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	5	CO
80.	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH	H	CH ₃	6	CO
81.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	2	SO ₂
82.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	3	SO ₂
83.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	4	SO ₂
84.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	5	SO ₂
85.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	6	SO ₂
86.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	2	SO ₂
87.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	3	SO ₂
88.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	4	SO ₂
89.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	5	SO ₂
90.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	6	SO ₂
91.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	2	CO
92.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	3	CO
93.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	4	CO
94.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	5	CO
95.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	6	CO
96.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	2	CO
97.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	3	CO
98.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	4	CO
99.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	5	CO
100.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	6	CO
101.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	2	SO ₂
102.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	3	SO ₂
103.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	4	SO ₂
104.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	5	SO ₂
105.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	6	SO ₂
106.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	2	SO ₂
107.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	3	SO ₂
108.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	4	SO ₂
109.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	5	SO ₂
110.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	6	SO ₂

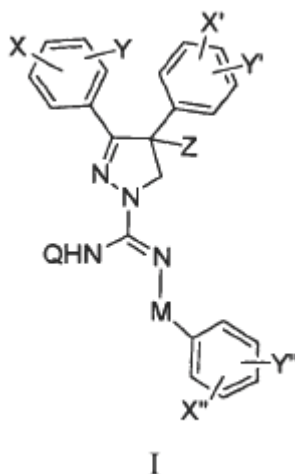
Nº Ej.	X"	Z	Q	n	M
111.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	2	CO
112.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	3	CO
113.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	4	CO
114.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	5	CO
115.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	6	CO
116.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	2	CO
117.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	3	CO
118.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	4	CO
119.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	H	5	CO
120.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	6	CO
121.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	2	SO ₂
122.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	3	SO ₂
123.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	4	SO ₂
124.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	5	SO ₂
125.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	6	SO ₂
126.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	2	SO ₂
127.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	3	SO ₂
128.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	4	SO ₂
129.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	5	SO ₂
130.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	6	SO ₂
131.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	2	CO
132.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	3	CO
133.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	4	CO
134.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	5	CO
135.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	6	CO
136.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	2	CO
137.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	3	CO
138.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	4	CO
139.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	5	CO
140.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	6	CO
141.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	2	SO ₂
142.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	3	SO ₂
143.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	4	SO ₂
144.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	5	SO ₂
145.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	6	SO ₂
146.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	2	SO ₂
147.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	3	SO ₂
148.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	4	SO ₂
149.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	5	SO ₂
150.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	6	SO ₂

Nº Ej.	X"	Z	Q	n	M
151.	Et(OCH ₂ .CH ₂) _n O	OH	CH ₃	2	CO
152.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	3	CO
153.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	4	CO
154.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	5	CO
155.	Et(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	6	CO
156.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	2	CO
157.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	3	CO
158.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	4	CO
159.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	5	CO
160.	H(OCH ₂ CH ₂) _n O	OH	CH ₃	6	CO

Son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas previas. Por lo tanto, deberá entenderse que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede llevarse a la práctica de una forma distinta a la descrita específicamente en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

- 5 X, Y, X', Y', X'' e Y'' se seleccionan independientemente de: H, alquilo C₁₋₆, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₆, NO₂, NR₂, O(CH₂)_nCO₂R, OCH₂CH=CHCO₂R, CH₂O(CH₂)_nCO₂R, CH₂OCH₂CH=CHCO₂R, O(CH₂)_nPO(OR)₂, CH₂O(CH₂)_nPO(OR)₂, NR^a(CH₂)_nCO₂R, NR^a(CH₂)_nPO(OR)₂, NR^aCH₂CH=CHCO₂F, NR^aSO₂R, NR^aCO(CH₂)_nCO₂R, NR^aCO(CH₂)_nCONR^a₂, O(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, O(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_nCO₂R, CH₂O(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, O(CH₂)_nC₆H₄CONR^a₂, O(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_nCONR^a₂, O(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, CH₂O(CH₂)_nC₆H₄CONR^a₂, CH₂O(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, O(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_n-tetrazol, NR^a(CH₂)_nC₆H₄CO₂R, CH₂NR^a(CH₂)_nC₆HO₂CO₂R, NR^a(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_nCO₂R, NR^a(CH₂)_nC₆H₄CONR^a₂, CH₂NR^a(CH₂)_nCNR^a₂, CONR^a₂, NR^a(CH₂)_nC₆H₂ (CH₂)_nCONR^a₂, NR^a(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, CH₂NR^a(CH₂)_nC₆H₄-tetrazol, NR^a(CH₂)_nC₆H₄(CH₂)_n-tetrazol, C(NH)NR₂, (CH₂)_nC(NH)NR₂, O(CH₂)_nCONR₂, O(CH₂)_nC(NH)NR₂, CH₂O(CH₂)_nCONR^a₂, NR^a(CH₂)_nCONR^a₂, OCH₂CH=CHCONR^a₂, CH₂OCH₂CH=CHCONR^a₂, NR^aCH₂CH=CHCONR₂, (CH₂)_m-tetrazol, O(CH₂)_n-tetrazol, O(CH₂CH₂O)_pR, NR^a(CH₂CH₂O)_pR y SO₂NHCH₃;
- 10 Z se selecciona de: H, alquilo C₁₋₆, OH, O-alquilo C₁₋₆, O(CH₂CH₂O)_pR, OC(O)-alquilo C₁₋₆, O(CH₂)_nCO₂R, OCH₂CH=CHCO₂R, O(CH₂)_nPO(OR)₂, O(CH₂)_nCONH₂, O(CH₂)_nC(NH)NH₂, OCH₂CH=CHCONH₂, O(CH₂)_n-fenil-(CH₂)_mCO₂R y O(CH₂)_n-fenil-(CH₂)_m-tetrazol;
- 15 Q se selecciona de: H, alquilo C₁₋₆, (CH₂)_n-arilo, (CH₂CH₂O)_pR, (CH₂)_n-heteroarilo, (CH₂)_n-tetrazol, -CHA(CH₂)_mC(O)NR₂, CHA(CH₂)_mCO₂R, (CH₂)_n-fenil-(CH₂)_mCO₂R, (CH₂)_n-fenil-(CH₂)_mCONH₂ y (CH₂)_n-fenil-(CH₂)_m-tetrazol, en donde el heteroarilo, fenilo y arilo se sustituyen por 0-3 grupos que se seleccionan de H, alquilo C₁₋₄, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₄ y NO₂;
- 20 M es C=O o SO₂;
- R se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;
- R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;
- 25 A se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, (CH₂)_mcicloalquilo C₃₋₆, CH₂OH, CH(CH₃)OH y (CH₂)_m-fenilo, en donde el fenilo está sustituido por 0-3 grupos que se seleccionan de H, alquilo C₁₋₄, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₄ y NO₂;
- p se selecciona de 2-12;
- m se selecciona de 0, 1, 2 y 3; y
- n se selecciona de 1, 2 y 3;
- 30 siempre que se cumpla al menos una de las siguientes condiciones:
- (a) al menos uno de X, Y, X', Y', X'' e Y'' es distinto de H, alquilo C₁₋₆, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₆, NO₂ y NR₂;
- (b) Z es distinto de H, alquilo C₁₋₆, OH, O-alquilo C₁₋₆, acetiloxi y propioniloxi; o
- (c) Q es distinto de H, alquilo C₁₋₆, (CH₂)_n-heteroarilo y (CH₂)_n-arilo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

al menos uno de X, Y, X', Y', X'' e Y'' se selecciona independientemente de: $O(CH_2)_nCO_2R$, $OCH_2CH=CHCO_2F$, $CH_2O(CH_2)_nCO_2F$, $CH_2OCH_2CH=CHCO_2R$, $O(CH_2)_nPO(OR)_2$, $CH_2O(CH_2)_nPO(OR)_2$, $NR^a(CH_2)_nCO_2R$, $NR^a(CH_2)_nPO(OR)_2$, $NR^aCH_2CH=CHCO_2F$, $NR^aCO(CH_2)_nCONR^a_2$, $NR^aSO_2CH_3$, $NR^aCO(CH_2)_nCO_2R$, $O(CH_2)_nC_6H_5CO_2R$, $O(CH_2)_nC_6H_4(CH_2)_nCO_2R$, $CH_2O(CH_2)_nC_6H_4CO_2R$, $O(CH_2)_nC_6H_4CONH_2$, $O(CH_2)_nC_6H_4(CH_2)_nCONR^a_2$, $O(CH_2)_nC_6H_4$ -tetrazol, $CH_2O(CH_2)_nC_6H_4CONH_2$, $CH_2O(CH_2)_nC_6H_4$ -tetrazol, $O(CH_2)_nC_6H_4(CH_2)_n$ -tetrazol, $NR^a(CH_2)_nC_6H_4CO_2R$, $CH_2NR^a(CH_2)_nC_6H_4CO_2R$, $NR^a(CH_2)_nC_6H_4(CH_2)_nCO_2R$, $NR^a(CH_2)_nC_6H_4CONR^a_2$, $CH_2NR^a(CH_2)_nC_6H_4CONR^a_2$, $NR(CH_2)_nC_6H_4(CH_2)_nCONR_2$, $NR^a(CH_2)_nC_6H_4$ -tetrazol, $CH_2NR^a(CH_2)_nC_6H_4$ -tetrazol, $NR^a(CH_2)_nC_6H_4(CH_2)_n$ -tetrazol, $C(NH)NR_2$, $(CH_2)_nC(NH)NR_2$, $O(CH_2)_nCONR^a_2$, $O(CH_2C(NH)NH_2)$, $CH_2O(CH_2)_nCONR^a_2$, $NR^a(CH_2)_nCONH_2$, $OCH_2CH=CHCONR^a_2$, $CH_2OCH_2CH=CHCONR^a_2$, $NR^aCH_2CH=CHCONR^a_2$, $(CH_2)_m$ -tetrazol, $O(CH_2)_n$ -tetrazol, $O(CH_2CH_2O)_pR$, $NR^a(CH_2CH_2O)_pR$ y SO_2NHCH_3 ;

el otro de X, Y, X', Y', X'' e Y'' se selecciona independientemente de: H, alquilo C_{1-4} , halógeno, CF_3 , O-alquilo C_{1-4} , NO_2 y NR_2 ;

15 R se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y alquino C_{2-4} ;

R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y alquino C_{2-4} ;

Z se selecciona de: H, alquilo C_{1-4} , OH, O-alquilo C_{1-4} , acetiloxi y propioniloxi;

Q se selecciona de: H, alquilo C_{1-4} , $(CH_2CH_2O)_pR$, $(CH_2)_n$ heteroarilo y $(CH_2)_m$ -arilo, en donde

20 el heteroarilo y arilo se sustituyen por 0-3 grupos que se seleccionan de H, alquilo C_{1-4} , halógeno, CF_3 , O-alquilo C_{1-4} ,

y NO_2 ;

M es $C=O$ o SO_2 ;

p se selecciona de 2-12;

m se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

25 n se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X, Y, X', Y', X'' e Y'' se seleccionan independientemente de: H, alquilo C_{1-4} , halógeno, CF_3 , O-alquilo C_{1-4} , NO_2 , $O(CH_2CH_2O)_pR$, $NR^a(CH_2CH_2O)_pR$ y NR_2 ;

30 Z se selecciona de: $O(CH_2CH_2O)_pR$, $O(CH_2)_nCO_2R$, $OCH_2CH=CHCO_2R$, $O(CH_2)_nPO(OR)_2$, $O(CH_2)_nCONH_2$, $O(CH_2)_nC(NH)NH_2$, $OCH_2CH=CHCONH_2$, $O(CH_2)_n$ -fenil- $(CH_2)_mCO_2R$ y $O(CH_2)_n$ -fenil- $(CH_2)_m$ -tetrazol;

Q se selecciona de: H, alquilo C_{1-4} , $(CH_2CH_2O)_pR$, $(CH_2)_n$ -heteroarilo y $(CH_2)_n$ -arilo, en donde el heteroarilo y arilo se sustituyen por 0-3 grupos que se seleccionan de H, alquilo C_{1-4} , halógeno, CF_3 , O-alquilo C_{1-4} y NO_2 ;

M es $C=O$ o SO_2 ;

35 R se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y alquino C_{2-4} ; p se selecciona de 2-12;

m se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

n se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

40 X, Y, X', Y', X'' e Y'' se seleccionan individualmente de los siguientes: H, alquilo C_{1-4} , halógeno, CF_3 , O-alquilo C_{1-4} , NO_2 , $O(CH_2CH_2O)_pR$, $NR^a(CH_2CH_2O)_pR$ y NR_2 ;

Z se selecciona de: H, alquilo C_{1-4} , OH, O-alquilo C_{1-4} , acetiloxi y propioniloxi;

Q se selecciona de: $-(CH_2)_n$ -tetrazol, $-CHA(CH_2)_mC(O)NHR$, $CHA(CH_2)_mCO_2R$, $(CH_2)_n$ -fenil- $(CH_2)_mCO_2R$, $(CH_2)_n$ -fenil- $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_n$ -fenil- $(CH_2)_m$ -tetrazol y $(CH_2CH_2O)_pR$; M es $C=O$ o SO_2 ;

45 A se selecciona de H, alquilo C_{1-4} , $(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_{3-6} , CH_2OH , $CH(CH_3)OH$, $(CH_2)_m$ -fenilo, en donde el fenilo

está sustituido por 0-3 grupos que se seleccionan de H, alquilo C₁₋₄, halógeno, CF₃, O-alquilo C₁₋₄ y NO₂;

R se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;

p se selecciona de 2-12;

m se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

5 n se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos de Tabla Ia, 1b, 1c, 1d, 2 y 3 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 **7.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad que se selecciona de obesidad, diabetes, trastornos cardiometabólicos y una combinación de los mismos.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el trastorno cardiometabólico se selecciona de hipertensión y dislipidemia.

15 **9.** El compuesto de la reivindicación 8, en donde la dislipidemia se selecciona de niveles bajos de lipoproteína de alta densidad, niveles elevados de lipoproteína de baja densidad y niveles elevados de triglicéridos.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una comorbilidad de la obesidad.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde la comorbilidad se selecciona de diabetes, síndrome metabólico, demencia y enfermedad cardíaca.

20 **12.** El compuesto de la reivindicación 10, en donde la comorbilidad se selecciona de hipertensión; enfermedad de la vesícula; trastornos gastrointestinales; irregularidades menstruales; artritis degenerativa; úlceras estáticas venosas; síndrome de hipoventilación pulmonar; apnea del sueño; ronquidos; enfermedad arterial coronaria; enfermedad arterial esclerótica; pseudotumor cerebral; propensión a los accidentes; riesgos aumentados con cirugías; osteoartritis; colesterol alto; e incidencia aumentada de malignidades de los ovarios, cuello de útero, útero, mama, próstata y vejiga.

25 **13.** El compuesto de la reivindicación 7, en donde el trastorno de diabetes se selecciona de: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, tolerancia inadecuada a la glucosa y resistencia a la insulina.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 junto con un segundo agente terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad que se selecciona de obesidad, diabetes, trastornos cardiometabólicos y una combinación de las mismas y en donde el segundo agente terapéutico es útil para el tratamiento de la enfermedad.

30 **15.** El compuesto de la reivindicación 14, en donde el segundo componente se selecciona del supresor del apetito sibutramina y el inhibidor de la lipasa intestinal orlistat.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde el segundo componente es útil para el tratamiento de la diabetes.

17. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en medicina.

35 **18.** El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad, diabetes, trastornos cardiometabólicos o una combinación de los mismos.